



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V

Tisagenlecleucel

Vom 17. September 2020

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	4
3. Bürokratiekosten	16
4. Verfahrensablauf	16
5. Beschluss	18
6. Anhang.....	29
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	29
B. Bewertungsverfahren	38
1. Bewertungsgrundlagen.....	38
2. Bewertungsentscheidung	38
2.1 Nutzenbewertung	38
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels.....	38
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	38
2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	38
2.1.4 Therapiekosten.....	38
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	39
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	40
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	44
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	45
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	45
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	47
5.1 Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH.....	47
5.2 Stellungnahme: Gilead Sciences GmbH.....	99
5.3 Stellungnahme: bluebird bio GmbH.....	107

5.4	Stellungnahme: Amgen GmbH	112
5.5	Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH	123
5.6	Stellungnahme: DGHO, GPOH	129
5.7	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	145
D.	Anlagen	152
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	152

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der 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 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 unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

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

maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Tisagenlecleucel (Kymriah®) erstmalig am 14. September 2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 7. März 2019 wurde eine Befristung bis zum 15. März 2020 ausgesprochen. Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel (Kymriah®) am Tag des Fristablaufs erneut.

Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer am 16. März 2020 fristgerecht das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA eingereicht (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nr. 5 VerfO).

Tisagenlecleucel zur Behandlung von: Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierender (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2020 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G20-04) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel (Kymriah®) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datenlage eine Quantifizierung nicht zulässt

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung für Tisagenlecleucel Daten bzw. Studienunterlagen der Studien ELIANA, ENSIGN, PEDICAR, einer prospektiven Studie basierend auf dem CIBMTR-Register sowie der Studie CTL019B2001X mit dem Dossier eingereicht. Zu externen Kontrollen hat der pharmazeutische Unternehmer Daten der Studie MT103-205 sowie zu einer Studie mit Clofarabin/Etoposid/Cyclophosphamid dargelegt.

Übereinstimmend mit der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers werden die Studien PEDICAR und CTL019B2001X nicht als relevant für die Nutzenbewertung erachtet. Dies fußt für die Studie PEDICAR darauf, dass Unterschiede zwischen der Studien- und Zulassungspopulation sowie die Dosis und die Anzahl der Infusionen von den Vorgaben der Fachinformationen abweichen. Für die Studie CTL019B2001X liegen keine Ergebnisdarstellungen vor. Abweichend gegenüber der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers werden darüber hinaus die prospektive Studie basierend auf dem CIBMTR-Register sowie die Studie zu Clofarabin/Etoposid/Cyclophosphamid (CEC) als nicht relevant für die Nutzenbewertung erachtet. Für die prospektive Studie basierend auf dem CIBMTR-Register hat der pharmazeutische Unternehmer bezugnehmend auf die Kritik aus der Nutzenbewertung innerhalb des Stellungnahmeverfahrens weitere Daten eingereicht. Der Beobachtungszeitraum in dem CIBMTR-Register ist mit einer medianen Beobachtungsdauer von bis zu 9,84 Monaten kurz, sodass diese Daten weiterhin als nicht relevant für die Nutzenbewertung erachtet werden. Die Nichtrelevanz der Studie zu Clofarabin/Etoposid/Cyclophosphamid basiert darauf, dass die Studienpopulation teils außerhalb des Anwendungsgebietes zu Tisagenlecleucel liegt und keine ausreichenden Informationen zu Patientencharakteristika vorliegen.

Studie ELIANA

Bei der Studie ELIANA handelt es sich um eine pivotale Zulassungsstudie. Die Studie ELIANA ist eine einarmige, multizentrische und unkontrollierte Phase II-Studie, welche an 23 Studienzentren weltweit durchgeführt wird. Die Studie ist derzeit noch laufend. Der pharmazeutische Unternehmer hat den Befristungsaufgaben des Erstbeschlusses folgend die Ergebnisse eines Datenschnittes zum 1. Juli 2019 dargestellt.

Ein Studieneinschluss fand nach einer Screening Phase statt, innerhalb welcher die Leukapherese bereits durchgeführt wurde. Darauf folgte eine mehrwöchige Prä-Infusionsphase, innerhalb welcher die Patienten zunächst eine oder mehrere Brückenchemotherapien erhalten konnten. 2 bis 14 Tage vor der geplanten Tisagenlecleucel-Infusion musste dann die lymphozytendepletierende Chemotherapie abgeschlossen sein. 93,8 % der Patienten aus der ITT-Population hatten eine Chemotherapie zur Überbrückung und/oder Lymphozytendepletion erhalten.

Zwischen der Screeningphase, innerhalb welcher die Leukapherese stattfand, und der Infusion von Tisagenlecleucel lagen in der Studie ELIANA im Median 2,6 Monate und in der Studie

ENSIGN im Median 1,8 Monate. Demgemäß sind diese Zeiträume größer als jener, welcher laut Auskunft der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren in der klinischen Praxis vorliegt.

97 Patienten sind in die Studie ELIANA eingeschlossen worden (ITT-Population). Im Median waren die Patienten 11 Jahre alt. Der überwiegende Anteil der Patienten wies einen Karnofsky/Lansky-Performance-Status von 100 oder 90 sowie einen ZNS-Status von 1 auf. 40,2 % der Patienten hatten bislang keine vorherige Stammzelltransplantation erhalten. Im Median wiesen die Patienten 3 vorherige Therapielinien auf.

79 der 97 eingeschlossenen Patienten haben eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten (FAS-Population). Von den 18 Patienten, welche nicht die Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben, sind 7 verstorben, bei 8 weiteren traten Herstellungsprobleme auf und bei 3 Patienten lagen unerwünschte Ereignisse vor der Infusion vor. Die Infusion des letzten Patienten fand am 28. November 2017 statt.

Alle Patienten, welche die Tisagenlecleucel-Infusion erhalten hatten, sind in die primäre Nachbeobachtungsphase übergegangen. Zum Datenschnitt vom 1. Juli 2019 waren 24,7 % der ITT-Population weiterhin in der primären Nachbeobachtungsphase. Gründe für den Abbruch der primären Nachbeobachtungsphase waren mangelnde Wirksamkeit (33 %) und der Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (15,5 %). Im Falle eines vorzeitigen Abbruchs der primären Nachbeobachtungsphase sind die Patienten in einer sekundäre Nachbeobachtungsphase mit längeren Untersuchungsintervallen übergegangen. Zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnittes waren 35,1 % der ITT-Population in diese Phase eingetreten, 17,5 % der Patienten hatten die sekundäre Nachbeobachtung abgebrochen. Hauptgrund hierfür war der Eintritt eines Todesereignisses. 14,4 % der Patienten waren in die Nachbeobachtung bzgl. des Gesamtüberlebens übergegangen und 3,1 % in die Langzeitnachbeobachtung, welche einem separaten Studienprotokoll folgt.

51,9 % der ITT-Population erhielten nach der Tisagenlecleucel-Infusion weitere antineoplastische Therapien. Es liegen keine auswertbaren Daten zu dem Anteil an Patienten vor, welcher im Anschluss eine allogene Stammzelltransplantation erhalten hat.

Studie ENSIGN

Bei der Studie ENSIGN handelt es sich um eine einarmige, multizentrische und unkontrollierte Phase II Studie, welche ursprünglich als supportive Studie im Rahmen des Zulassungsprozesses mit eingereicht wurde.

Gemäß Befristungsaufgaben sollte der pharmazeutische Unternehmer auch für die Studie ENSIGN einen Datenschnitt zum 1. Juli 2019 durchführen und einen separaten Bericht über die Studienergebnisse mit allen verfügbaren Daten zu ITT- und FAS-Population einreichen.

Da die Studie bereits vor dem 1. Juli 2019 abgeschlossen war, hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse des finalen Datenschnittes vom 24. Mai 2019 dargelegt.

Analog zur ENSIGN-Studie fand der Studieneinschluss nach einer Screening Phase statt, innerhalb welcher die Leukapherese bereits durchgeführt wurde. Darauf folgte ebenfalls eine mehrwöchige Prä-Infusionsphase, innerhalb welcher die Patienten zunächst eine oder mehrere Brückenchemotherapien erhalten konnten. 2 bis 14 Tage vor der geplanten Tisagenlecleucel-Infusion musste dann die lymphozytendepletierende Chemotherapie abgeschlossen sein. 97,3 % der Patienten aus der ITT-Population hatten eine Chemotherapie zur Überbrückung und/oder Lymphozytendepletion erhalten.

In die Studie ENSIGN sind 75 Patienten eingeschlossen worden. Die Patienten waren im Median 13,0 Jahre alt. Auch in dieser Studie wies der überwiegende Anteil an Patienten einen Karnofsky/Lansky-Performance-Status von 100 oder 90 sowie einen ZNS-Status von 1 auf. 57,3 % der Patienten hatten bislang keine Stammzelltransplantation erhalten. Im Median wiesen sie 3 vorherige Therapielinien auf.

Von den 75 eingeschlossenen Patienten konnten 64 (85,3 %) der Tisagenlecleucel-Infusion zugeführt werden. Bei den verbleibenden 11 Patienten kam es vorher zum Eintritt eines

Todesereignisses oder es erfolgte keine Produktfreigabe. Die Infusion des letzten Patienten fand am 5. Dezember 2017 statt.

85,3 % der Patienten haben eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten und waren somit in die primäre Nachbeobachtung eingetreten. 22,7 % der Patienten waren in die sekundäre Nachbeobachtung, 26,7 % in die Nachbeobachtung zum Gesamtüberleben und 41,3 % in die Langzeitbeobachtung übergegangen. Überwiegender Grund für den Abbruch der primären Nachbeobachtung war auch in dieser Studie eine mangelnde Wirksamkeit sowie für den Abbruch der sekundären Beobachtung der Eintritt eines Todesereignisses.

46,9 % der Patienten erhielten im Anschluss an die Tisagenlecleucel-Infusion eine andere antineoplastische Therapie. Auch in dieser Studie liegen keine auswertbaren Daten zu dem Anteil an Patienten vor, welcher im Anschluss eine allogene Stammzelltransplantation erhalten hat.

Historische Vergleiche

Der pharmazeutische Unternehmer legt indirekte Vergleiche gegenüber historischen Populationen aus zwei verschiedenen Studien vor. Es handelt sich zum einen um die Studie MT103-205 und zu anderem um eine Studie zu Clofarabin/Etoposid/Cyclophosphamid (Hijiya et al. 2011). In Bezug auf die Studie zu Hijiya 2011 lässt sich feststellen, dass die Studienpopulation teils außerhalb des Anwendungsgebietes liegt, die Population hinsichtlich einer vorherigen Stammzelltransplantation eingeschränkt ist, sowie relevante Charakteristika der Studienpopulation nicht verfügbar sind. Demgemäß wird diese Studie nicht als relevant für die Nutzenbewertung erachtet. Die Studie MT103-205 wird hingegen als relevant bzw. mögliche Kontrolle für die Nutzenbewertung eingeschätzt. Diesbezüglich greift der pharmazeutische Unternehmer auf die Publikationen Gore et al. 2018 und Von Stackelberg et al. 2016 sowie die Nutzenbewertung zu Blinatumomab (Beschluss vom 15. Mai 2019) zurück.

Bei der Studie MT103-205 handelt es sich um eine einarmige, multizentrische, unkontrollierte Phase I/II-Studie. Eingeschlossen wurden Patienten < 18 Jahre mit refraktärer/rezidivierender B-Vorläuferzell-ALL, welche ein zweites oder späteres Knochenmarksrezidiv, jegliches Knochenmarksrezidiv nach einer allogenen Stammzelltransplantation hatten oder refraktär auf andere Behandlungen waren.

In seinem Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer zwei unterschiedliche Analysestrategien zum Zwecke eines indirekten Vergleichs dar. Anhand der Ergebnisse der Publikationen Von Stackelberg et al. 2016 und der Nutzenbewertung zu Blinatumomab wurde ein matched-adjusted indirect comparison (MAIC) vollzogen. Weiterhin wurde ein indirekter Vergleich basierend auf individuellen Patientendaten basierend auf den Angaben der Publikation Gore et al. durchgeführt.

Zwischen den Populationen der Studien ENSIGN und ELIANA auf der einen Seite sowie der Studie MT103-205 auf der anderen Seite bestehen den Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers zufolge Unterschiede hinsichtlich des Alters, des Geschlechts, der geographischen Region, des Refraktärstatus bzw. Refraktärität gegenüber der letzten vorangegangenen Therapie, der Anzahl der Rezidive, der Remissionsdauer nach erstem Ansprechen, dem Anteil an Patienten mit Blasten ≥ 50 %, dem Anteil an Patienten mit vorangegangener Stammzelltherapie und dem Anteil an Patienten mit extramedullärer Erkrankung. Eine Adjustierung wird als notwendig angesehen.

Innerhalb des MAIC erfolgte eine Adjustierung nur für die Anzahl der Rezidive und die Durchführung einer vorherigen SZT. Dem pharmazeutischen Unternehmer zufolge war eine umfassende Adjustierung aufgrund des limitierten Stichprobenumfangs nicht möglich.

Aufgrund dieser fehlenden Anpassung und aufgrund dessen, dass ein MAIC ohne Brückenkompator nicht zu ergebnissicheren Aussagen führt, sind die Ergebnisse des MAIC nicht zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens geeignet.

Für den indirekten Vergleich wurde auf Basis der individuellen Daten der Publikation Gore et al. eine Ereigniszeitanalyse unter Berücksichtigung der verfügbaren Confounder durchgeführt. Da in der Studie Gore et al. jedoch nur für eine begrenzte Anzahl an Confoundern und prognostischen Faktoren Informationen zur Verfügung standen, konnte keine umfängliche Adjustierung vollzogen werden. So wurde keine Adjustierung für die Remissionsdauer nach dem ersten Ansprechen, den Anteil der Patienten mit Blasten ≥ 50 % und den Anteil der Patienten mit extramedullärer Erkrankung vorgenommen. Unterschiede bestanden weiterhin in Bezug auf das Alter sowie den Einschluss von Patienten mit Ph+-ALL. Diese Kritikpunkte wurden innerhalb des Stellungnahmeverfahrens in Teilen aufgegriffen. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass der Vergleich durch weitere nicht erhobene bzw. unbekannte Confounder verzerrt ist.

Unter Berücksichtigung der Unsicherheiten in Bezug auf die Adjustierung liegt der im Dossier dargestellte vergleichende Effektschätzer nicht in einer Größenordnung, um daraus hinreichend sicher einen Effekt ableiten zu können. Die Daten sind somit nicht geeignet, um Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens treffen zu können.

Mortalität

Gesamtüberleben

Bezogen auf die ITT-Population waren in der ELIANA-Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 1. Juli 2019 45,6 % der Patienten und in der ENSIGN-Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 24. Mai 2019 48 % der Patienten verstorben. In der Studie ELIANA war zu diesem Datenschnitt (mediane Beobachtungsdauer von 24,9 Monaten) das mediane Gesamtüberleben nicht erreicht. In der Studie ENSIGN betrug zu diesem Zeitpunkt (mediane Beobachtungszeit von 13,6 Monaten) das mediane Gesamtüberleben 25,9 Monate.

Der Kaplan-Meier-Schätzer (KM-Schätzer) in der Studie ELIANA ändert sich zwischen Studienmonat 18 und Studienmonat 24 nur geringfügig.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.

Morbidität

Ansprechen (CR(CRi))

Das Ansprechen wurde in den Studien ELIANA und ENSIGN anhand festgelegter Kriterien operationalisiert, welche sich an den Kriterien von Cheson et al. 2003 sowie der NCCN-Leitlinie (Version 1.2013) orientieren. Die Bewertung erfolgte durch ein unabhängiges Reviewkomitee. Ein Ansprechen wurde erst als solches gewertet, wenn dieses über mindestens 28 Tage angehalten hat. Das Ansprechen stellt in beiden Studien den primären Endpunkt dar, wobei diesbezüglich in der Studie ELIANA ein Zeitraum von 3 Monaten und in der Studie ENSIGN ein Zeitraum von 6 Monaten definiert war.

Nach 6 Monaten zeigten in der Studie ENSIGN 60 % der ITT-Population ein Ansprechen, in der Studie ELIANA waren dies 68 %.

Rezidivfreies Überleben (RFS)

Das rezidivfreie Überleben war in beiden Studien definiert als Zeit ab Erreichen einer Remission/eines Ansprechens bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod jeglicher Ursache.

Bewertet wurde das Auftreten eines Rezidivs durch ein unabhängiges Reviewkomitee basierend auf festgelegten Kriterien.

Zu den vorliegenden Datenschnitten sind in der Studie ELIANA bei 36,4 % der Patienten und in der Studie ENSIGN bei 28,9 % der Patienten, welche ein Ansprechen aufwiesen, Ereignisse, die als Rezidiv gewertet wurden, aufgetreten.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie ELIANA mittels visueller Analogskala des EQ-5D VAS erhoben.

Die Erhebung erfolgte nur bei Patienten, welche mindestens 8 Jahre alt waren. Auch bei ausschließlicher Betrachtung dieser Patientengruppe betrug die Rücklaufquote der Fragebögen nur zum Zeitpunkt des Screenings über 70 %. Die Daten werden somit nicht als verwertbar eingestuft.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie ELIANA mittels PedsQL-Fragebogen erhoben. Der Fragebogen ist aus vier multidimensionalen Skalen (physische Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion und schulische Funktion) und drei Summenwerten (Gesamtscore, Summenwert zur physischen Gesundheit; Summenwert zur psychosozialen Gesundheit) zusammengesetzt.

Die Erhebung erfolgte nur bei Patienten, welche mindestens 8 Jahre alt waren. Auch bei ausschließlicher Betrachtung dieser Patientengruppe war die Rücklaufquote der Fragebögen während des gesamten Studienverlaufs stets unter 70 %. Die Daten werden somit nicht als verwertbar eingestuft.

Nebenwirkungen

Eine vollständige Erfassung der unerwünschten Ereignisse erfolgte ab Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion bis zum Studienmonat 12 der primären Nachbeobachtungsphase. Sowohl nach Studienmonat 12 als auch bei Übergang in die sekundäre Nachbeobachtungsphase erfolgte die Erhebung von unerwünschten Ereignissen nur noch selektiv. Der Nachbeobachtungszeitraum der ersten 12 Monate war in die Phasen „Chemotherapie zur Lymphozytendepletion“, „Infusion bis Studienwoche 8“ und „Studienwoche 9 bis Studienmonat 12“ unterteilt.

Innerhalb der ersten auf die Infusion folgenden Wochen trat bei 83,5 % der Patienten der ELIANA-Studie und 84,4 % der Patienten der ENSIGN-Studie ein unerwünschtes Ereignis der CTCAE-Grade 3/4 auf. In der darauffolgenden Zeit bis Studienmonat 12 traten in beiden Studien noch bei knapp 50 % der Patienten ein solches Ereignis auf. Schwerwiegende UEs traten in den Studien bei 68,4 % bzw. 71,9 % der Patienten im Zeitraum ab Infusion bis einschließlich Studienwoche 8 auf. Im Zeitraum von Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 wiesen 31,1 % bzw. 37,5 % der Patienten ein schwerwiegendes UE auf.

Das UE von besonderem Interesse „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ erlitten in der Studie ELIANA 77,2 % der Patienten und in der Studie ENSIGN 78,1 % der Patienten.

Gesamtbewertung / Fazit

Aus der pivotalen Zulassungsstudie ELIANA sowie der supportiven Studie ENSIGN liegen Daten zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.

Weiterhin liegen Daten zur Lebensqualität vor. Diese weisen jedoch sehr geringe Rücklaufquoten auf.

Vor dem Hintergrund dessen, dass methodische Unsicherheiten in Bezug auf die Adjustierung in den indirekten Vergleichen bestehen und der Effektschätzer nicht in einer Größenordnung liegt, bei dem man unter Berücksichtigung der Unsicherheiten einen tatsächlichen Effekt ableiten kann, können die vorliegenden Ergebnisse nicht zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden.

Zusammenfassend werden die vorliegenden Ergebnisse in der Gesamtschau in ihrem Ausmaß als nicht quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Bei den Studien ELIANA und ENSIGN handelt es sich um einarmige unkontrollierte Studien, sodass von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen ist. Es liegt kein adäquater Vergleich vor.

Darüber hinaus ergeben sich Unsicherheiten bezüglich dem großen Anteil an Zensierungen u.a. durch lost to follow-up und der teils kurzen medianen Beobachtungszeit in Bezug auf das Gesamtüberleben, sowie hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse aufgrund einer selektiven Erhebung.

In der Gesamtschau resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

2.1.3 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:

Die Behandlung mit Tisagenlecleucel stellt einen neuartigen Therapieansatz dar, dessen langfristige Effekte, insbesondere hinsichtlich einer potentiellen Heilung der Patienten, derzeit nicht vollumfänglich beurteilt werden können. Mit der vorliegenden Befristung soll ermöglicht werden, weitergehende Evidenz zu langfristigen Effekten von Tisagenlecleucel für patientenrelevante Endpunkte, welche die Fragestellung einer potentiellen Heilung der Patienten möglicherweise beantworten könnten, in die Nutzenbewertung einbeziehen zu können.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung sollen die finalen Ergebnisse der Studie ELIANA nach 5 Jahren eingereicht werden.

Hinsichtlich eines indirekten Vergleiches sollte geprüft und dargelegt werden, inwieweit auch unter Berücksichtigung einer sich gegebenenfalls zwischenzeitlich weiterentwickelten Daten- und Informationslage ein indirekter Vergleich gegenüber den 5-Jahres-Daten der Studien ENSIGN und ELIANA herangezogen werden kann.

Darüber hinaus sollte geprüft und dargelegt werden, inwieweit für die erneute Nutzenbewertung eine über die Zulassungsbegründende Studie hinausgehende prospektive, vergleichende Evidenz vorliegt oder generiert werden kann, z.B. auch aus Beobachtungsstudien, die zu einem relevanten weitergehenden Erkenntnisgewinn für die Nutzenbewertung beitragen und beispielsweise Informationen zu verabreichten Folgetherapien nach Anwendung von Tisagenlecleucel liefern könnten.

Hierfür erachtet der G-BA eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. September 2023 als angemessen.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für Tisagenlecleucel erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für Tisagenlecleucel aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 6 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Tisagenlecleucel aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 7. März 2019.

Kymriah® wurde als Orphan Drug zugelassen.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „Kymriah wird angewendet zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL)“.

Der pharmazeutische Unternehmer legt den Befristungsaufgaben entsprechend neue Datenschnitte der Studien ELIANA und ENSIGN sowie Daten weiterer Studien zu Tisagenlecleucel und externen historischen Kontrollen vor.

Für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden die pivotalen Zulassungstudien ELIANA und ENSIGN. In Bezug auf die historischen Kontrollen wird die Studie MT103-205 zu Blinatumomab als relevant erachtet.

Der pharmazeutische Unternehmer stellt einen matched-adjusted indirect comparison (MAIC) sowie einen indirekten Vergleich basierend auf individuellen Patientendaten zwischen den Studien ELIANA und ENSIGN sowie der externen Kontrolle MT103-205 dar.

Da Unsicherheiten in Bezug auf die Adjustierung vorliegen und der Effektschätzer nicht in einer Größenordnung liegt, bei dem man unter Berücksichtigung der Unsicherheiten einen tatsächlichen Effekt ableiten kann, kann auf Basis der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.

In der Gesamtschau wird für Tisagenlecleucel zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Der Beschluss ist bis zum 1. September 2023 befristet.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Das rechnerische Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im vorliegenden Dossier stimmt weitestgehend mit dem Vorgehen, welches im Dossier zum Erstbeschluss dargestellt worden ist, überein, ein Unterschied besteht jedoch dahingehend, dass im vorliegenden Dossier die Inzidenz der lymphatischen Leukämie anstelle der akuten lymphatischen Leukämie als Berechnungsgrundlage herangezogen wird. Es wird für sachgerechter erachtet, die Zahlen heranzuziehen, deren Berechnungsgrundlage auf der Inzidenz der akuten lymphatischen Leukämie fußt. Demgemäß werden dem Beschluss die Patientenzahlen aus dem Erstbeschluss vom 7. März 2019 zugrunde gelegt.

Diesbezüglich ist festzustellen, dass der vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Anteilswert von 76 % für die Fälle einer ALL der B-Zelllinie mit Unsicherheiten behaftet ist, da in der zugrundeliegenden Quelle des Kompetenznetzes Leukämie keine Informationen zur Ermittlung des Wertes vorhanden sind. Zudem ist unklar auf welche Altersgruppe sich der Wert bezieht.

Bei der Ermittlung des Vorliegens eines Rezidivs oder einer Refraktärität zieht der pharmazeutische Unternehmer Anteilswerte heran, welche sich zu einem großen Teil nicht auf die B-Zell-ALL, sondern deren Subtypen wie die Vorläufer-B-Zell-ALL oder andere Formen der

ALL beziehen. Zudem sind die herangezogenen Daten in ihrer Aktualität eingeschränkt und beziehen sich teilweise nicht auf Deutschland, wodurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext unsicher ist. Der pharmazeutische Unternehmer nimmt für die Bestimmung der Refraktärität an, dass alle Patienten, die nach der Erstlinientherapie keine Remission aufweisen, refraktär sind. Hierbei berücksichtigt er jedoch nicht potentiell auftretende Sterbefälle vor dem Beginn einer neuen Intervention. Bei der Bestimmung der Obergrenze der rezidierten Patienten zählt der pharmazeutische Unternehmer auch den Anteil refraktärer Patienten aus den verwendeten Quellen mit rein. Insgesamt ist daher die Bestimmung des Vorliegens eines Rezidivs oder Refraktärität mit Unsicherheiten behaftet. Zudem stellen die ermittelten Werte tendenziell eine Unterschätzung dar, da der pharmazeutische Unternehmer nur Patienten mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-ALL nach der Erst- bzw. Zweitlinientherapie, aber nicht nach späteren Therapielinien berücksichtigt. Zusätzlich besteht eine potenzielle Unterschätzung durch die eingeschränkte Beobachtungsdauer in den Studien, aus denen die Anteile zu Patientinnen und Patienten mit Rezidiv entnommen wurden. Es ist nicht auszuschließen, dass bei längerer Beobachtung zu erkennen ist, dass mehr Patienten ein Rezidiv entwickeln.

In der Gesamtbetrachtung sind die ermittelten Patientenzahlen mit Unsicherheiten behaftet und stellen tendenziell eine Unterschätzung dar.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation und des im Rahmen der Zulassung vereinbarten Risk Management Plans (RMP) sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation sowie die im Rahmen der Zulassung vereinbarten Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung von Kymriah® (Wirkstoff: Tisagenlecleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. August 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_de.pdf

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und eine Patienten-Notfallkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für sämtliches medizinisches Fachpersonal, welches Tisagenlecleucel verschreiben, abgeben und verabreichen soll, enthält Anweisungen zur Identifizierung, Behandlung und Überwachung des Zytokin-Freisetzungssyndroms und neurologischer Nebenwirkungen. Darüber hinaus beinhaltet es Anweisungen zum Auftauvorgang der Zellen, zur Verfügbarkeit von Tocilizumab am Behandlungsort, zur Bereitstellung relevanter Informationen für die Patienten und zur vollständigen und angemessenen Berichterstattung von Nebenwirkungen.

Das Schulungsprogramm für Patienten soll über die Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen aufklären sowie die Notwendigkeit erklären, die Symptome sofort dem behandelnden Arzt zu melden, für mindestens 4 Wochen nach der Infusion von Tisagenlecleucel in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

Der Beschluss vom 17. September 2020 über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien regelt das Nähere.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2020). Tisagenlecleucel ist zwar in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur an entsprechende qualifizierte, stationäre Behandlungseinrichtungen abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird - abweichend

von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers zu Grunde gelegt.

Tisagenlecleucel wird entsprechend der Angaben in der Fachinformation als einmalige intravenöse Infusion verabreicht.

Bei Tisagenlecleucel handelt es sich um autologe T-Zellen, die ex vivo mit einem lentiviralen Vektor, der für einen gegen CD19 gerichteten chimären Antigenrezeptor (CAR) kodiert, genetisch verändert wurden. Entsprechend kann die Konzentration der CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen zwischen den einzelnen patientenspezifischen Chargen variieren. Ein oder mehrere Infusionsbeutel enthalten insgesamt $1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8 CAR-positive lebensfähige T-Zellen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tisagenlecleucel	Einmalgabe	1	1	1

Verbrauch:

Im Folgenden wird der Verbrauch an Infusionsbeuteln entsprechend den Angaben der Fachinformation dargestellt. Diese werden dem Patienten in Abhängigkeit der Zellzahl pro Infusionsbeutel im Rahmen einer einmaligen Infusion verabreicht. Die Jahrestherapiekosten von Tisagenlecleucel sind unabhängig von der konkreten Anzahl der verbrauchten Infusionsbeutel.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Für die Berechnung der benötigten Zellmenge für Patienten bis zu 50 kg wurde entsprechend als untere Spanne ein durchschnittliches Körpergewicht für Kinder unter einem Jahr von 7,6 kg angenommen².

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tisagenlecleucel					

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	<u>Körpergewicht bis zu 50 kg</u> 0,2 bis 5 x 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen/ kg	<u>Körpergewicht bis zu 50 kg</u> 1,52 x 10 ⁶ bis 2,5 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen	1 oder mehrere Infusionsbeutel	1	1 oder mehrere Infusionsbeutel
	<u>Körpergewicht über 50 kg</u> 0,1 bis 2,5 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen	<u>Körpergewicht über 50 kg</u> 0,1 bis 2,5 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen	1 oder mehrere Infusionsbeutel	1	1 oder mehrere Infusionsbeutel

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Abgabepreis des pU)	Mehrwertsteuer	Kosten
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tisagenlecleucel	1 oder mehrere Infusionsbeutel (1,2 x 10 ⁶ bis 6 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen)	275.000 €	0 €	275.000 €

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht

über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bei Tisagenlecleucel handelt es sich um ein autologes Zellprodukt, welches aus patienteneigenen T-Zellen hergestellt wird. Zur Gewinnung des Zellmaterials ist daher regelhaft eine Leukapherese notwendig. Da die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

Vor der Gabe der CAR-T-Zellen wird laut Fachinformation von Tisagenlecleucel die Gabe einer lymphozytendepletierenden Chemotherapie empfohlen, sofern die Anzahl der weißen Blutzellen eine Woche vor der Infusion nicht unter ≤ 1.000 Zellen/ μl liegt. Hierfür soll bevorzugt ein Schema aus Fludarabin (täglich 30 mg/ m^2 intravenös über 4 Tage) und Cyclophosphamid (täglich 500 mg/ m^2 intravenös über 2 Tage) verwendet werden. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017–Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Hierdurch ermittelt sich eine Spanne basierend auf der durchschnittlichen Körperoberfläche von Kinder unter 1 Jahr von 0,36 m^2 (durchschnittliche Körpergröße: 0,67 m, durchschnittliches Körpergewicht: 7,6 kg) und der durchschnittlichen Körperoberfläche junger, erwachsener Patienten mit 25 Jahren von 1,90 m^2 (durchschnittliche Körpergröße: 1,75 m, durchschnittliches Körpergewicht: 74,7 kg; Berechnung nach Du Bois 1916).²

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^{3,4}	Kosten pro Leistung	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tisagenlecleucel					
Lymphozytendepletion					
Fludarabin (30 mg/ m^2 , i.v.)	115,28 € 1 x 50 mg	108,42 € (1,77 €, 5,09 €)	108,42 € – 216,84 €	4	433,68 € – 867,36 €
Cyclophosphamid (500 mg/ m^2 , i.v.)	22,28 € 1 x 500 mg	19,01 € (1,77 €, 1,50 €)	19,01 € – 26,26 €	2	38,02 € – 52,52 €
	29,07 € 1 x 1000 mg	26,26 € (1,77 €, 1,04 €)			

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2020

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

³ Rabatt nach § 130 SGB V

⁴ Rabatt nach § 130a SGB V

Nach der Hilfstaxe (Stand: 11. Ergänzungsvereinbarung vom 1. März 2020 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 16. März 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Juli 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 10. August 2020 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. September 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. September 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2020	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	4. August 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. August 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung

AG § 35a	18. August 2020 1. September 2020	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. September 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. September 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. **Beschluss**

Vom 17. September 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. September 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. August 2020 (BAnz AT 14.10.2020 B1), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden die Angaben zu der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tisagenlecleucel (akute lymphatische B-Zell-Leukämie) vom 7. März 2019 (BAnz AT 02.04.2019 B2) in der Fassung des Beschlusses vom 1. August 2019 (Banz AT 27.08.2019 B8) wie folgt gefasst:

Tisagenlecleucel

Beschluss vom: 17. September 2020
In Kraft getreten am: 17. September 2020
BAnz AT 27.10.2020 B2

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. August 2018):

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

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Tisagenlecleucel:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datenlage eine Quantifizierung nicht zulässt

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁵

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

Studie ELIANA: einarmige, multizentrische Phase II-Studie (Datenschnitt 1. Juli 2019, ITT-Population)

Studie ENSIGN: einarmige, multizentrische Phase II-Studie (Datenschnitt 24. Mai 2019, ITT-Population)

⁵ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Juli 2020), sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	ELIANA		ENSIGN	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Gesamtüberleben				
	97	n.b. [19,4; n.b.] 44 (45,6)	75	25,9 [10,2; 37,7] 36 (48,0)
		Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]
Studienmonat 3	97	87,5 [79,0; 92,7]	75	88,7 [78,6; 94,2]
Studienmonat 6	97	77,0 [67,1; 84,2]	75	78,7 [67,1; 86,5]
Studienmonat 9	97	73,8 [63,7; 81,5]	75	68,6 [56,3; 78,1]
Studienmonat 12	97	69,5 [59,2; 77,7]	75	59,9 [47,4; 70,3]
Studienmonat 18	97	60,9 [50,3; 69,9]	75	.. ^a
Studienmonat 24	97	57,5 [46,9; 66,8]	75	.. ^a

Morbidität

	ELIANA		ENSIGN	
	N	Ansprechrate in % [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Ansprechrate in % [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Ansprechen (CR/CRi) innerhalb von 6 Monaten^b				
Gesamt	97	68,0 [57,8; 77,1] 66 (68)	75	60,0 [48,0; 71,1] 45 (60,0)
CR	97	- 55 (56,7)	75	- 38 (50,7)
CRi	97	- 11 (11,3)	75	- 7 (9,3)

	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Rezidivfreies Überleben^c				
	66	n.b. [17,8; n.b.] 24 (36,4)	45	n.b. [13,6; n.b.] 13 (28,9)
	N	Anteil Patienten mit MRD-negativem Status [95 %-KI] (%)	N	Anteil Patienten mit MRD-negativem Status [95 %-KI] (%)
MRD-Negativität^d				
	97	65 [56,7; 76,2] (67,0)	79	45 [54,3; 78,4] (57,3)
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
EQ-5D VAS^e				
<i>Keine verwertbaren Daten</i>				

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
PedsQL^f				
<i>Keine verwertbaren Daten</i>				

Nebenwirkungen

Endpunkt	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt						
ELIANA	77	61 (79,2)	79	78 (98,7)	74	69 (93,2)
ENSIGN	61	51 (83,6)	64	63 (98,4)	56	46 (82,1)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)						
ELIANA	77	8 (10,4)	79	54 (68,4)	74	23 (31,1)
ENSIGN	61	9 (14,8)	64	46 (71,9)	56	21 (37,5)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)⁹						
ELIANA	77	30 (39,9)	79	66 (83,5)	74	36 (48,7)
ENSIGN	61	38 (62,3)	64	54 (84,4)	56	26 (46,4)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen						
ELIANA	77	0	79	n.z.	74	n.z.
ENSIGN	61	0	64	n.z.	56	n.z.
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4) mit Inzidenz ≥ 5 % auf SOC-Ebene⁹						
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems						
ELIANA	77	11 (14,3)	79	39 (49,4)	74	10 (13,5)
ENSIGN	61	18 (29,5)	64	38 (59,4)	56	7 (12,5)
Herzerkrankungen						
ELIANA	77	-	79	8 (10,1)	74	-
ENSIGN	61	-	64	-	56	--
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes						
ELIANA	77	-	79	14 (17,7)	74	-
ENSIGN	61	-	64	11 (17,2)	56	4 (7,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
ELIANA	77	-	79	11 (13,9)	74	-
ENSIGN	61	-	64	10 (15,6)	56	-
Leber- und Gallenerkrankungen						
ELIANA	77	-	79	6 (7,6)	74	-
ENSIGN	61	-	64	-	56	-
Erkrankungen des Immunsystems						
ELIANA	77	-	79	42 (53,2)	74	4 (5,4)
ENSIGN	61	-	64	22 (34,4)	56	-
Infektionen und Infestationen						
ELIANA	77	5 (6,5)	79	19 (24,1)	74	20 (27,0)
ENSIGN	61	4 (6,6)	64	7 (10,9)	56	12 (21,4)
Untersuchungen						
ELIANA	77	18 (23,4)	79	44 (55,7)	74	16 (21,6)
ENSIGN	61	26 (42,6)	64	44 (68,8)	56	12 (21,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
ELIANA	77	4 (5,2)	79	29 (36,7)	74	7 (9,5)

ENSIGN	61	8 (13,1)	64	24 (37,5)	56	4 (7,1)
Erkrankungen der Muskeln und des Bindegewebes						
ELIANA	77	-	79	5 (6,3)	74	-
ENSIGN	61	-	64	-	56	-
Erkrankungen des Nervensystems						
ELIANA	77	-	79	10 (12,7)	74	-
ENSIGN	61	-	64	5 (7,8)	56	-
Psychiatrische Erkrankungen						
ELIANA	77	-	79	6 (7,6)	74	-
ENSIGN	61	-	64	-	56	-
Erkrankungen der Niere und Harnwege						
ELIANA	77	-	79	9 (11,4)	74	-
ENSIGN	61	-	64	7 (10,9)	56	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums						
ELIANA	77	-	79	23 (29,1)	74	6 (8,1)
ENSIGN	61	4 (6,6)	64	12 (18,8)	56	3 (5,4)
Gefäßerkrankungen						
ELIANA	77	-	79	17 (21,5)	74	5 (6,8)
ENSIGN	61	4 (6,6)	64	16 (25,0)	56	-
Schwerwiegende UE (SUE) mit Inzidenz \geq 5 %						
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (SOC)						
ELIANA	77	-	79	16 (20,3)	70	4 (5,4)
ENSIGN	61	-	64	23 (35,9)	56	5 (8,9)
<i>Febrile Neutropenie (PT)</i>						
ELIANA	77	-	79	13 (16,5)	70	-
ENSIGN	61	-	64	21 (32,8)	56	3 (5,4)
Herzerkrankungen (SOC)						
ELIANA	77	-	79	5 (6,3)	70	-
ENSIGN	61	-	64	-	56	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)						
ELIANA	77	-	79	5 (6,3)	70	-
ENSIGN	61	-	64	5 (7,8)	56	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)						
ELIANA	77	-	79	5 (6,3)	70	5 (6,8)
ENSIGN	61	-	64	4 (6,3)	56	5 (8,9)
<i>Pyrexie (PT)</i>						

ELIANA	77	-	79	-	70	4 (5,4)
ENSIGN	61	-	64	-	56	5 (8,9)
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)						
<i>Zytokin-Freisetzungssyndrom (PT)</i>						
ELIANA	77	-	79	50 (63,3)	70	-
ENSIGN	61	-	64	41 (64,1)	56	-
Infektionen und Infestationen (SOC)						
ELIANA	77	-	79	11 (13,9)	70	16 (21,6)
ENSIGN	61	-	64	9 (14,1)	56	12 (21,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)						
ELIANA	77	-	79	4 (5,1)	70	-
ENSIGN	61	-	64	3 (4,7)	56	-
Erkrankungen der Muskeln und des Bindegewebes (SOC)						
ENSIGN	61	-	64	-	56	3 (5,4)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)						
ELIANA	77	-	79	5 (6,3)	70	-
ENSIGN	61	-	64	9 (14,1)	56	-
<i>Krampfanfall (PT)</i>						
ENSIGN	61	-	64	3 (4,7)	56	-
<i>Enzephalopathie (PT)</i>						
ENSIGN	61	-	64	4 (6,3)	56	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)						
ELIANA	77	-	79	5 (6,3)	70	-
ENSIGN	61	-	64	4 (6,3)	56	-
<i>Akute Nierenverletzung (PT)</i>						
ELIANA	77	-	79	4 (5,1)	70	-
ENSIGN	61	-	64	3 (4,7)	56	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC)						
ELIANA	77	-	79	10 (12,7)	70	6 (8,1)
ENSIGN	61	-	64	8 (12,5)	56	-
<i>Hypoxie</i>						
ENSIGN	61	-	64	4 (6,3)	56	-
<i>Atemstillstand</i>						
ENSIGN	61	-	64	3 (4,7)	56	-
Vaskuläre Erkrankungen (SOC)						
ELIANA	77	-	79	8 (10,1)	70	-

ENSIGN	61	-	64	8 (12,5)	56	-
<i>Hypotonie (PT)</i>						
ELIANA	77	-	79	8 (10,1)	70	-
ENSIGN	61	-	64	7 (10,9)	56	-

	Tisagenlecleucel-Infusion bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienwoche 12	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
UE von besonderem Interesse (Group Term)				
Zytokinfreisetzungssyndrom				
ELIANA	79	61 (77,2)	74	k.A. ^h
ENSIGN	64	50 (78,1)	56	k.A. ^h
Hämatopoetische Zytopenien mit Fortbestehen an Tag 28				
ELIANA	79	33 (41,8)	74	k.A. ⁱ
ENSIGN	64	27 (42,2)	56	k.A. ⁱ
Infektionen				
ELIANA	79	34 (43,0)	74	40 (54,1)
ENSIGN	64	26 (40,6)	56	33 (58,9)
Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie				
ELIANA	79	35 (44,3)	74	15 (20,3)
ENSIGN	64	27 (42,2)	56	8 (14,3)
Schwerwiegende neurologische Ereignisse^j				
ELIANA	79	31 (39,2)	74	5 (6,8)
ENSIGN	64	19 (29,7)	56	2 (3,6)
Tumor-Lyse-Syndrom				
ELIANA	79	4 (5,1)	74	1 (1,4)
ENSIGN	64	1 (1,6)	56	1 (1,8)
^a Darstellung der Schätzer für das Gesamtüberleben erfolgt nur bis zur Dauer der medianen Beobachtungszeit ^b Bewertung durch IRC ^c Einschätzung des Ansprechens erfolgte durch IRC. Laut Studienbericht wurden alle Rezidive, die als Ereignis gewertet wurden, durch das IRC bestätigt. Bezugsgröße stellen alle Patienten dar, die CR/CRi innerhalb von 6 Monaten laut IRC erreichten. ^d Bezugsgröße stellen alle Patienten dar, die CR/CRi innerhalb von 6 Monaten laut IRC erreichten. ^e Der Rücklauf der Fragebögen betrug nur beim Screening > 70 %. ^f Der Rücklauf der Fragebögen betrug < 70 %.				

^g Der pU stellt UE für die CTCAE-Grade 3 und 4 separat dar. Die gemeinsame Darstellung der CTCAE-Grade 3/4 erfolgt durch eigene Berechnung. Die Graduierung des CRS erfolgte anhand der PGS-CRS.

^h Keine Angaben in primären Ergebnistabellen im Studienbericht verfügbar.

ⁱ Zytopenien mit Fortbestehen an Tag 28 können gemäß Operationalisierung nicht von Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 auftreten.

^j Laut Herstellerdossier wurde die Benennung schwerwiegender neurologischer Ereignisse als UE von besonderem Interesse in enger Abstimmung mit der EMA (European Medicines Agency) geplant. Diese UE orientieren sich am EU-RMP.

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D VAS = Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensions; PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; KI = Konfidenzintervall; IRC = Independent Review Committee (unabhängiges Reviewkomitee); N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; n.z.= nicht zutreffend; vs. = versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	nicht bewertbar
Morbidität	n.b.	nicht bewertbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	nicht bewertbar
Nebenwirkungen	n.b.	nicht bewertbar
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor. n.b.: nicht bewertbar</p>		

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

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

ca. 50 – 65 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation und des im Rahmen der Zulassung vereinbarten Risk Management Plans (RMP) sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation sowie die im Rahmen der Zulassung vereinbarten Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung von Kymriah® (Wirkstoff: Tisagenlecleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. August 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_de.pdf

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und eine Patienten-Notfallkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für sämtliches medizinisches Fachpersonal, welches Tisagenlecleucel verschreiben, abgeben und verabreichen soll, enthält Anweisungen zur Identifizierung, Behandlung und Überwachung des Zytokin-Freisetzungssyndroms und neurologischer Nebenwirkungen. Darüber hinaus beinhaltet es Anweisungen zum Auftauvorgang der Zellen, zur Verfügbarkeit von Tocilizumab am Behandlungsort, zur Bereitstellung relevanter Informationen für die Patienten und zur vollständigen und angemessenen Berichterstattung von Nebenwirkungen.

Das Schulungsprogramm für Patienten soll über die Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen aufklären sowie die Notwendigkeit erklären, die Symptome sofort dem behandelnden Arzt zu melden, für mindestens 4 Wochen nach der Infusion von Tisagenlecleucel in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

Der Beschluss vom 17. September 2020 über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien regelt das Nähere.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Tisagenlecleucel ^{6,7}	275.000,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	
Lymphozytendepletion	471,70 € – 919,88 €

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2020

⁶ Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel Kymriah®.

⁷ Da die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Lymphozytendepletion					
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	4	324 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	2	162 €

II. Inkrafttreten

- a. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. September 2020 in Kraft.
- b. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. September 2023 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. September 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Tisagenlecleucel
(Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie)**

Vom 17. September 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. September 2020 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANZ Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung vom 20. August 2020 (BANZ AT 14.10.2020 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden die Angaben zu der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tisagenlecleucel (akute lymphatische B-Zell-Leukämie) vom 7. März 2019 (BANZ AT 02.04.2019 B2) in der Fassung des Beschlusses vom 1. August 2019 (BANZ AT 27.08.2019 B8) wie folgt gefasst:

„Tisagenlecleucel

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. August 2018):

Kymriah wird angewendet zur Behandlung von: Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierender (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL).

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Tisagenlecleucel ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 1411/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Fünftes Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im Fünftes Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Tisagenlecleucel:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datenlage eine Quantifizierung nicht zulässt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Studie ELIANA: einarmige, multizentrische Phase II-Studie (Datenschnitt 1. Juli 2019, ITT-Population)

Studie ENSIGN: einarmige, multizentrische Phase II-Studie (Datenschnitt 24. Mai 2019, ITT-Population)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Juli 2020), sofern nicht anders indiziert.

**Mortalität**

Endpunkt	ELIANA		ENSIGN	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtüberleben				
	97	n. b. [19,4; n. b.] 44 (45,6)	75	25,9 [10,2; 37,7] 36 (48,0)
		Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]		Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]
Studienmonat 3	97	87,5 [79,0; 92,7]	75	88,7 [78,6; 94,2]
Studienmonat 6	97	77,0 [67,1; 84,2]	75	78,7 [67,1; 86,5]
Studienmonat 9	97	73,8 [63,7; 81,5]	75	68,6 [56,3; 78,1]
Studienmonat 12	97	69,5 [59,2; 77,7]	75	59,9 [47,4; 70,3]
Studienmonat 18	97	60,9 [50,3; 69,9]	75	– ^a
Studienmonat 24	97	57,5 [46,9; 66,8]	75	– ^a

Morbidität

	ELIANA		ENSIGN	
	N	Ansprechrate in % [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Ansprechrate in % [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)
Ansprechen (CR/CRI) innerhalb von 6 Monaten^b				
Gesamt	97	68,0 [57,8; 77,1] 66 (68)	75	60,0 [48,0; 71,1] 45 (60,0)
CR	97	– 55 (56,7)	75	– 38 (50,7)
CRI	97	– 11 (11,3)	75	– 7 (9,3)
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)

Rezidivfreies Überleben^c

	66	n. b. [17,8; n. b.] 24 (36,4)	45	n. b. [13,6; n. b.] 13 (28,9)
		Anteil Patienten mit MRD-negativem Status [95 %-KI] (%)		Anteil Patienten mit MRD-negativem Status [95 %-KI] (%)

MRD-Negativität^d

	97	65 [56,7; 76,2] (67,0)	79	45 [54,3; 78,4] (57,3)
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)

EQ-5D VAS^e*Keine verwertbaren Daten*



Gesundheitsbezogene Lebensqualität

	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)
--	---	-------------------------------------------------------------------	---	-------------------------------------------------------------------

PedsQL¹

Keine verwertbaren Daten

Nebenwirkungen

Endpunkt	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)

Unerwünschte Ereignisse gesamt

ELIANA	77	61 (79,2)	79	78 (98,7)	74	69 (93,2)
ENSIGN	61	51 (83,6)	64	63 (98,4)	56	46 (82,1)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

ELIANA	77	8 (10,4)	79	54 (68,4)	74	23 (31,1)
ENSIGN	61	9 (14,8)	64	46 (71,9)	56	21 (37,5)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)⁹

ELIANA	77	30 (39,9)	79	66 (83,5)	74	36 (48,7)
ENSIGN	61	38 (62,3)	64	54 (84,4)	56	26 (46,4)

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

ELIANA	77	0	79	n. z.	74	n. z.
ENSIGN	61	0	64	n. z.	56	n. z.

Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4) mit Inzidenz $\geq 5\%$ auf SOC-Ebene⁹

Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems

ELIANA	77	11 (14,3)	79	39 (49,4)	74	10 (13,5)
ENSIGN	61	18 (29,5)	64	38 (59,4)	56	7 (12,5)

Herzkrankungen

ELIANA	77	–	79	8 (10,1)	74	–
ENSIGN	61	–	64	–	56	–

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

ELIANA	77	–	79	14 (17,7)	74	–
ENSIGN	61	–	64	11 (17,2)	56	4 (7,1)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

ELIANA	77	–	79	11 (13,9)	74	–
ENSIGN	61	–	64	10 (15,6)	56	–

Leber- und Gallenerkrankungen

ELIANA	77	–	79	6 (7,6)	74	–
ENSIGN	61	–	64	–	56	–

Erkrankungen des Immunsystems

ELIANA	77	–	79	42 (53,2)	74	4 (5,4)
ENSIGN	61	–	64	22 (34,4)	56	–



Endpunkt	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Infektionen und Infestationen						
ELIANA	77	5 (6,5)	79	19 (24,1)	74	20 (27,0)
ENSIGN	61	4 (6,6)	64	7 (10,9)	56	12 (21,4)
Untersuchungen						
ELIANA	77	18 (23,4)	79	44 (55,7)	74	16 (21,6)
ENSIGN	61	26 (42,6)	64	44 (68,8)	56	12 (21,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
ELIANA	77	4 (5,2)	79	29 (36,7)	74	7 (9,5)
ENSIGN	61	8 (13,1)	64	24 (37,5)	56	4 (7,1)
Erkrankungen der Muskeln und des Bindegewebes						
ELIANA	77	–	79	5 (6,3)	74	–
ENSIGN	61	–	64	–	56	–
Erkrankungen des Nervensystems						
ELIANA	77	–	79	10 (12,7)	74	–
ENSIGN	61	–	64	5 (7,8)	56	–
Psychiatrische Erkrankungen						
ELIANA	77	–	79	6 (7,6)	74	–
ENSIGN	61	–	64	–	56	–
Erkrankungen der Niere und Harnwege						
ELIANA	77	–	79	9 (11,4)	74	–
ENSIGN	61	–	64	7 (10,9)	56	–
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums						
ELIANA	77	–	79	23 (29,1)	74	6 (8,1)
ENSIGN	61	4 (6,6)	64	12 (18,8)	56	3 (5,4)
Gefäßerkrankungen						
ELIANA	77	–	79	17 (21,5)	74	5 (6,8)
ENSIGN	61	4 (6,6)	64	16 (25,0)	56	–
Schwerwiegende UE (SUE) mit Inzidenz \geq 5 %						
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (SOC)						
ELIANA	77	–	79	16 (20,3)	70	4 (5,4)
ENSIGN	61	–	64	23 (35,9)	56	5 (8,9)
Febrile Neutropenie (PT)						
ELIANA	77	–	79	13 (16,5)	70	–
ENSIGN	61	–	64	21 (32,8)	56	3 (5,4)
Herzerkrankungen (SOC)						
ELIANA	77	–	79	5 (6,3)	70	–
ENSIGN	61	–	64	–	56	–
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)						
ELIANA	77	–	79	5 (6,3)	70	–
ENSIGN	61	–	64	5 (7,8)	56	–



Endpunkt	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)						
ELIANA	77	–	79	5 (6,3)	70	5 (6,8)
ENSIGN	61	–	64	4 (6,3)	56	5 (8,9)
<i>Pyrexie (PT)</i>						
ELIANA	77	–	79	–	70	4 (5,4)
ENSIGN	61	–	64	–	56	5 (8,9)
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)						
<i>Zytokin-Freisetzungssyndrom (PT)</i>						
ELIANA	77	–	79	50 (63,3)	70	–
ENSIGN	61	–	64	41 (64,1)	56	–
Infektionen und Infestationen (SOC)						
ELIANA	77	–	79	11 (13,9)	70	16 (21,6)
ENSIGN	61	–	64	9 (14,1)	56	12 (21,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)						
ELIANA	77	–	79	4 (5,1)	70	–
ENSIGN	61	–	64	3 (4,7)	56	–
Erkrankungen der Muskeln und des Bindegewebes (SOC)						
ENSIGN	61	–	64	–	56	3 (5,4)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)						
ELIANA	77	–	79	5 (6,3)	70	–
ENSIGN	61	–	64	9 (14,1)	56	–
<i>Krampfanfall (PT)</i>						
ENSIGN	61	–	64	3 (4,7)	56	–
<i>Enzephalopathie (PT)</i>						
ENSIGN	61	–	64	4 (6,3)	56	–
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)						
ELIANA	77	–	79	5 (6,3)	70	–
ENSIGN	61	–	64	4 (6,3)	56	–
<i>Akute Nierenverletzung (PT)</i>						
ELIANA	77	–	79	4 (5,1)	70	–
ENSIGN	61	–	64	3 (4,7)	56	–
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC)						
ELIANA	77	–	79	10 (12,7)	70	6 (8,1)
ENSIGN	61	–	64	8 (12,5)	56	–
<i>Hypoxie</i>						
ENSIGN	61	–	64	4 (6,3)	56	–
<i>Atemstillstand</i>						
ENSIGN	61	–	64	3 (4,7)	56	–
Vaskuläre Erkrankungen (SOC)						
ELIANA	77	–	79	8 (10,1)	70	–
ENSIGN	61	–	64	8 (12,5)	56	–
<i>Hypotonie (PT)</i>						
ELIANA	77	–	79	8 (10,1)	70	–
ENSIGN	61	–	64	7 (10,9)	56	–



	Tisagenlecleucel-Infusion bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienwoche 12	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
UE von besonderem Interesse (Group Term)				
Zytokinfreisetzungssyndrom				
ELIANA	79	61 (77,2)	74	k. A. ^h
ENSIGN	64	50 (78,1)	56	k. A. ^h
Hämatopoetische Zytopenien mit Fortbestehen an Tag 28				
ELIANA	79	33 (41,8)	74	k. A. ⁱ
ENSIGN	64	27 (42,2)	56	k. A. ⁱ
Infektionen				
ELIANA	79	34 (43,0)	74	40 (54,1)
ENSIGN	64	26 (40,6)	56	33 (58,9)
Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie				
ELIANA	79	35 (44,3)	74	15 (20,3)
ENSIGN	64	27 (42,2)	56	8 (14,3)
Schwerwiegende neurologische Ereignisse^l				
ELIANA	79	31 (39,2)	74	5 (6,8)
ENSIGN	64	19 (29,7)	56	2 (3,6)
Tumor-Lyse-Syndrom				
ELIANA	79	4 (5,1)	74	1 (1,4)
ENSIGN	64	1 (1,6)	56	1 (1,8)

- ^a Darstellung der Schätzer für das Gesamtüberleben erfolgt nur bis zur Dauer der medianen Beobachtungszeit.
- ^b Bewertung durch IRC
- ^c Einschätzung des Ansprechens erfolgte durch IRC. Laut Studienbericht wurden alle Rezidive, die als Ereignis gewertet wurden, durch das IRC bestätigt. Bezugsgröße stellen alle Patienten dar, die CR/CRi innerhalb von 6 Monaten laut IRC erreichten.
- ^d Bezugsgröße stellen alle Patienten dar, die CR/CRi innerhalb von 6 Monaten laut IRC erreichten.
- ^e Der Rücklauf der Fragebögen betrug nur beim Screening > 70 %.
- ^f Der Rücklauf der Fragebögen betrug < 70 %.
- ^g Der pU stellt UE für die CTCAE-Grade 3 und 4 separat dar. Die gemeinsame Darstellung der CTCAE-Grade 3/4 erfolgt durch eigene Berechnung. Die Graduierung des CRS erfolgte anhand der PGS-CRS.
- ^h Keine Angaben in primären Ergebnistabellen im Studienbericht verfügbar.
- ⁱ Zytopenien mit Fortbestehen an Tag 28 können gemäß Operationalisierung nicht von Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 auftreten.
- ^j Laut Herstellerdossier wurde die Benennung schwerwiegender neurologischer Ereignisse als UE von besonderem Interesse in enger Abstimmung mit der EMA (European Medicines Agency) geplant. Diese UE orientieren sich am EU-RMP.

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D VAS = Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensions; PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; KI = Konfidenzintervall; IRC = Independent Review Committee (unabhängiges Reviewkomitee); N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; n. z. = nicht zutreffend; vs. = versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	nicht bewertbar
Morbidität	n. b.	nicht bewertbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	nicht bewertbar
Nebenwirkungen	n. b.	nicht bewertbar



Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

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

ca. 50 bis 65 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation und des im Rahmen der Zulassung vereinbarten Risk Management Plans (RMP) sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation sowie die im Rahmen der Zulassung vereinbarten Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung von Kymriah® (Wirkstoff: Tisagenlecleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. August 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_de.pdf

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und eine Patienten-Notfallkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für sämtliches medizinisches Fachpersonal, welches Tisagenlecleucel verschreiben, abgeben und verabreichen soll, enthält Anweisungen zur Identifizierung, Behandlung und Überwachung des Zytokin-Freisetzungssyndroms und neurologischer Nebenwirkungen. Darüber hinaus beinhaltet es Anweisungen zum Auftauvorgang der Zellen, zur Verfügbarkeit von Tocilizumab am Behandlungsort, zur Bereitstellung relevanter Informationen für die Patienten und zur vollständigen und angemessenen Berichterstattung von Nebenwirkungen.

Das Schulungsprogramm für Patienten soll über die Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen aufklären sowie die Notwendigkeit erklären, die Symptome sofort dem behandelnden Arzt zu melden, für mindestens vier Wochen nach der Infusion von Tisagenlecleucel in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

Der Beschluss vom 17. September 2020 über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien regelt das Nähere.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Tisagenlecleucel ^{2, 3}	275 000 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	
Lymphozytendepletion	471,70 € – 919,88 €

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2020

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Lymphozytendepletion					
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	4	324 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	2	162 €

² Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel Kymriah®.

³ Da die Leukaphese Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.



II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. September 2020 in Kraft.
 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. September 2023 befristet.
- Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. September 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Tisagenlecleucel zur Behandlung der Akuten lymphatischen B-Zell-Leukämie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 16. März 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Tisagenlecleucel eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. Juli 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 25. August 2020 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Ze



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Tisagenlecleucel
- **Handelsname:** Kymriah®
- **Therapeutisches Gebiet:** Akute lymphatische Leukämie (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.03.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.07.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.07.2020
- **Beschlussfassung:** Mitte September 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-529)

Modul 1

(PDF 190,54 kB)

Modul 2

(PDF 186,87 kB)

Modul 3A

(PDF 735,66 kB)

Modul 3B

(PDF 654,88 kB)

Modul 4A

(PDF 4,95 MB)

Modul 4B

(PDF 3,36 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Ze
Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.07.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 2.77 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 187.05 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.07.2020
 - Mündliche Anhörung: 10.08.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.08.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.07.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Tisagenlecleucel - 2020-03-15-D-529*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 10.08.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.08.2020 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte September 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.09.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/533/>

01.07.2020 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Ze
Verfahren vom 15.09.2018 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.03.2020 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10.08.2020 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Tisagenlecleucel_ALL**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	22.07.2020
Gilead Sciences GmbH	16.07.2020
bluebird bio GmbH	21.07.2020
Amgen GmbH	21.07.2020
MSD Sharp & Dohme GmbH	22.07.2020
DGHO, GPOH	22.07.2020
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.07.2020

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novartis Pharma GmbH						
Schmidt, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schwarz, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Reinhard, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Jaeschke, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Gilead Sciences GmbH						
Dambacher, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Finzsch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Amgen GmbH						
Lebioda, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schwarz, Hr.						
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Koeppel, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Kaskel, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
DGHO, GPOH						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bader, Hr. Prof. Dr. (GPOH)	Ja	Jaj	Ja	Jaj	Ja	Nein
Rössig, Fr. Prof. Dr. (GPOH)	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						

Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH

Datum	22. Juli 2020
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel/Kymriah®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 15. März.2020 hat für Tisagenlecleucel das Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V zur Neubewertung nach Fristablauf begonnen. Grundlage der Bewertung ist das von der Novartis Pharma GmbH am 16.03.2020 für Tisagenlecleucel eingereichte Dossier zur Nutzenbewertung.

Am 01. Juli 2020 hat der G-BA den Bericht zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel in den Indikationen pädiatrische rezidierte/refraktäre akute lymphatische Leukämie und rezidiertes/refraktäres diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom veröffentlicht.

Als pharmazeutischer Unternehmer des bewerteten Produkts nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 VerfO G-BA zu allgemeinen und spezifischen Aspekten der o. g. Nutzenbewertung Stellung.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tisagenlecleucel (Kymriah®) gehört zu den sogenannten CAR-T-Zell-Therapien der zweiten Generation. Bei dieser, den Gentherapien zugeordneten, Therapieform werden körpereigene T-Zellen die der Immunabwehr dienen so verändert, dass sie einen chimären Antigenrezeptor (CAR) auf ihrer Oberfläche ausbilden. Tisagenlecleucel wird angewendet zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL) (1).</p> <p>Am 14. September 2018 hat die Novartis Pharma GmbH gemäß 5. Kapitel § 8 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel eingereicht. Der entsprechende Beschluss des G-BA vom 07. März 2019 wurde mit folgenden Auflagen bis zum 15. März 2020 befristet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorlage eines Datenschnittes für die Studien ELIANA und ENSIGN zum 01. Juli 2019 (ELIANA) bzw. bei ENSIGN zum Studienende (24. Mai 2019) zur Abbildung der Ergebnisse sowohl für die infundierten (FAS) als auch für alle eingeschlossenen Patienten (ITT-Population). • Prüfung, ob weitere, über die zulassungsbegründende Studie hinausgehende Evidenz vorliegt, z. B. aus Beobachtungsstudien. 	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die Kommentierungen zu den spezifischen Aspekten verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Prüfung einer gegebenenfalls weiterentwickelten Daten- und Informationslage für einen indirekten Vergleich. <p>Am 16. März 2020 wurde das Dossier zu Tisagenlecleucel anlässlich des Ablaufs der Befristung eingereicht. Den Auflagen des G-BA wurde dabei durch Vorlage folgender Unterlagen Rechnung getragen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Durchführung aller für das FAS vorgelegten Analysen auch für die ITT-Population.• Ergänzung der seitens des G-BA definierten Analysen zum gewünschten Datenschnitt vom 01. Juli 2019 für das FAS und die ITT-Population einschließlich der zugehörigen Studienberichte sowie weitere Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA.• Aktualisierung der historischen Vergleiche inklusive der direkten Anfrage nach relevanten Daten und Informationen bei Autoren sowie pharmazeutischen Unternehmen.• Einreichung aktueller Versorgungsdaten. <p>Mit dem Datenschnitt vom 01. Juli 2019 wurden dem G-BA aus der ELIANA-Studie (zulassungsrelevante, multizentrisch und international durchgeführte Studie) die Daten mit einer medianen Beobachtungszeit von 39 Monaten vorgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Gesamtüberleben (OS): Die Auswertung aller in die Studie ELIANA eingeschlossenen Patienten (ITT) ergab nach 24 bzw. 39 Monaten eine Überlebensrate von 57,5 % bzw. 52,1 %. Ab Monat 36 lag die Rate in der ITT-Population stabil bei 52,1 %. Nach 2 Jahren betrug die Überlebensrate der infundierten Patienten (FAS) 67,7 % und nach	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>39 Monaten 62,8 %. Ab Monat 24 zeichnete sich ein stabiles Plateau ab, welches ab Monat 33 mit 62,8 % konstant blieb.</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Überlegenheit von Tisagenlecleucel zeigt sich auch in den Daten zur Morbidität.• Die deutliche und sowohl in der ITT als auch in der FAS Auswertung konsistente stabile Plateaubildung bestätigt den kurativen Therapieansatz, selbst bei dieser prognostisch ungünstigen und stark vorbehandelten Patientenpopulation. <p>Diese Ergebnisse werden von der ENSIGN Studie, die in den USA multizentrisch durchgeführt und als unterstützende Evidenz bei der EMA eingereicht wurde bestätigt.</p> <p>Auch die Daten aus der Versorgung untermauern die Ergebnisse der klinischen Studien. Die Daten des Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) bestätigen die Studiendaten in der Routineanwendung. Zu Monat 6 betrug die Gesamtüberlebensrate in der ELIANA-Studie 77,0 % (ITT) bzw. 88,6 % (FAS). Aus den aktuellsten CIBMTR-Daten (Grupp et al.), die bereits im Dossier eingereicht wurden, wurde eine Rate von 87,2 % publiziert (2).</p> <p>Zudem zeigte sich in den CIBMTR-Daten aus der Routineversorgung ein ähnliches Sicherheitsprofil: Das Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) wurde bei 57 % der Patienten berichtet, die mediane Dauer bis zum Auftreten mit 5 Tagen und dessen Anhalten mit 6 Tagen im Median angegeben (2). In der ELIANA-Studie trat ein CRS bei 77,2 % der Patienten im Median 4 Tage nach Infusion auf und war nach 8 Tagen (Median) wieder abgeklungen.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Auftreten von Neurotoxizitäten jeglichen Grades wurde bei 24 % aller Patienten berichtet, während in der ELIANA-Studie schwerwiegende neurologische Ereignisse⁸ bei 44,3 % der Patienten des FAS auftraten.</p> <p>Am 01. Juli 2020 hat der G-BA den Bericht zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel im Anwendungsgebiet Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (r/r ALL) veröffentlicht. Im vorliegenden Dokument wird zu folgenden Themen Stellung genommen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Tisagenlecleucel als kurativer Therapieansatz.• Indirekter Vergleich basierend auf patientenindividuellen Daten aus der Blinatumomab-Studie• Weitere und aktuelle Informationen zu Versorgungsdaten.• Erfassung der Lebensqualität.• Operationalisierung der primären und sekundären Follow-up Phasen der ELIANA & ENSIGN.	

⁸ Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse als auch Unerwünschte Ereignisse von Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE in der CAR-T-Zell Therapie.

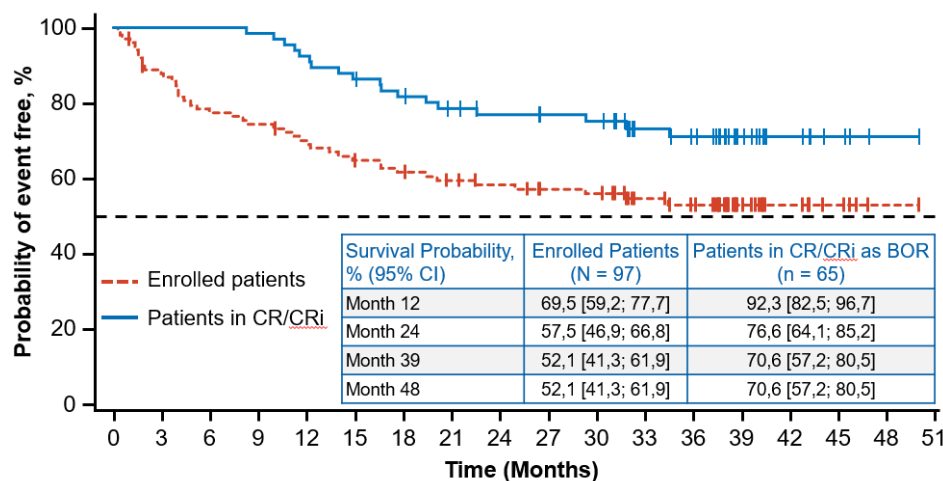
Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> Ergänzende Ausführungen zum Studienverlauf und zur Studienumsetzung. <p>Zudem reicht Novartis Informationen zu folgendem Thema ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> Aktuelle Fachinformation (FI) (1) und aktueller Risk-Management-Plan (RMP) (3) 	
<p><u>Tisagenlecleucel als kurativer Therapieansatz</u></p> <p>Die Patienten im Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel wurden in der Regel bereits mehrfach erfolglos behandelt. Als Optionen kamen bis dato nur weitere Chemotherapien, eine alloSZT oder eine palliative Therapie in Frage. Wobei lediglich die alloSZT einen kurativen Behandlungsansatz darstellt. Die alloSZT ist eine mit schwersten Nebenwirkungen assoziierte Therapie und setzt eine gute Grundkonstitution, einen passenden Spender sowie ein vorhergehendes Therapieansprechen auf Chemotherapie voraus. Viele Patienten im Anwendungsgebiet erfüllen diese Voraussetzungen nicht. Die Patienten befinden sich in einer schwierigen Therapiesituation mit fataler Prognose, d.h. einer sehr kurzen Lebenserwartung.</p> <p>Die Mehrzahl der in der ELIANA-Studie (Datenschnitt 01. Juli 2019) mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten ist auch nach mehreren Jahren noch am Leben. Die Überlebenskurve stabilisiert sich auf hohem Niveau (Plateaubildung). In der ITT-Population betrug die Gesamtüberlebensrate nach 24 bzw. 39 Monaten 57,5 % bzw. 52,1 %. Ab Monat 36 lag die Rate in der ITT-Population stabil bei 52,1 %. In der FAS-Population lag die Gesamtüberlebensrate bei 67,7 % (24 Monate) bzw. 62,8 % (39 Monate)</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p><i>Gesamtüberleben</i></p> <p>Bezogen auf die ITT-Population waren in der ELIANA-Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 1. Juli 2019 45,6 % der Patienten und in der ENSIGN-Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 24. Mai 2019 48 % der Patienten verstorben. In der Studie ELIANA war zu diesem Datenschnitt (mediane Beobachtungsdauer von 24,9 Monaten) das mediane Gesamtüberleben nicht erreicht. In der Studie ENSIGN betrug zu diesem Zeitpunkt (mediane Beobachtungszeit von 13,6 Monaten) das mediane Gesamtüberleben 25,9 Monate.</p> <p>Der Kaplan-Meyer-Schätzer (KM-Schätzer) in der Studie ELIANA ändert sich zwischen Studienmonat 18 und Studienmonat 24 nur geringfügig.</p> <p>Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Ansprechen (CR(CRi))</i></p>

Allgemeine Anmerkung

mit einem stabilen Plateau (62,8 %) ab Monat 33. Das mediane OS wurde weder in der ITT noch in der FAS Population erreicht.

Im Folgenden werden die Kaplan-Meier-Kurven der **ELIANA**-Studie (Datenschnitt 01. Juli 2019) sowohl für die ITT-Population als auch für das FAS dargestellt. (siehe Abbildung 1 und Abbildung 2). Beide Auswertungen wurden vom G-BA in der Auflage vom 07. März 2019 gefordert und vollumfänglich im Dossier dargestellt.



Number of patients still at risk

Enrolled patients	97	83	73	70	65	59	56	52	49	45	44	35	31	15	9	5	1	0
Patients in CR/CRi	65	65	65	64	60	55	52	48	45	43	42	33	30	14	8	4	1	0

Abbildung 1: Gesamtüberleben in der **ELIANA**-Studie – ITT-Population (Datenschnitt 01. Juli 2019)

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

Das Ansprechen wurde in den Studien ELIANA und ENSIGN anhand festgelegter Kriterien operationalisiert, welche sich an den Kriterien von Cheson et al. 2003 sowie der NCCN-Leitlinie (Version 1.2013) orientieren. Die Bewertung erfolgte durch ein unabhängiges Reviewkomitee. Ein Ansprechen wurde erst als solches gewertet, wenn dieses über mindestens 28 Tage angehalten hat. Das Ansprechen stellt in beiden Studien den primären Endpunkt dar, wobei diesbezüglich in der Studie ELIANA ein Zeitraum von 3 Monaten und in der Studie ENSIGN ein Zeitraum von 6 Monaten definiert war.

Nach 6 Monaten zeigten in der Studie ENSIGN 60 % der ITT-Population ein Ansprechen, in der Studie ELIANA waren dies 68 %.

Rezidivfreies Überleben (RFS)

Das rezidivfreie Überleben war in beiden Studien definiert als Zeit ab Erreichen einer Remission/eines Ansprechens bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod jeglicher Ursache.

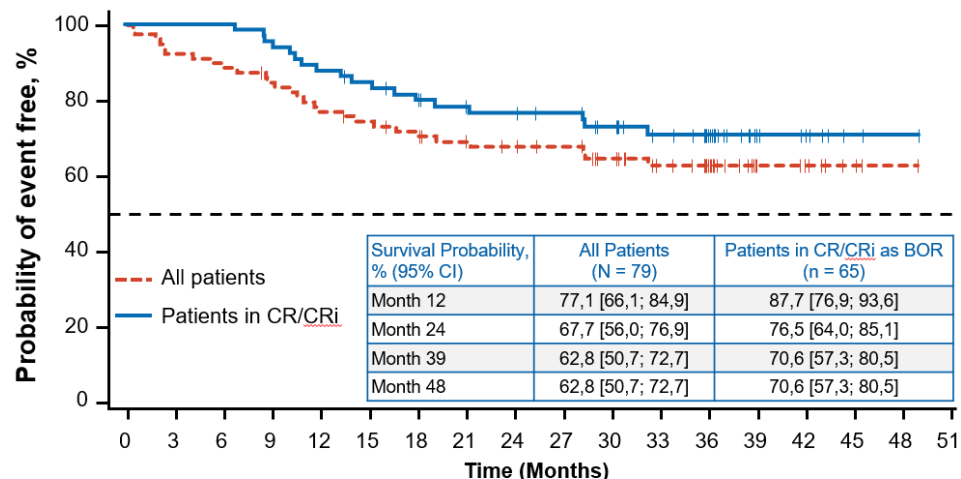
Bewertet wurde das Auftreten eines Rezidivs durch ein unabhängiges Reviewkomitee basierend auf festgelegten Kriterien.

Zu den vorliegenden Datenschnitten sind in der Studie ELIANA bei 36,4 % der Patienten und in der Studie ENSIGN bei 28,9 % der Patienten, welche ein Ansprechen aufwiesen, Ereignisse, die als Rezidiv gewertet wurden, aufgetreten.

[...]

Gesamtbewertung / Fazit

Allgemeine Anmerkung



Number of patients still at risk

All patients	79	73	70	66	60	57	53	49	47	45	40	32	23	10	7	3	1	0
Patients in CR/CRi	65	65	65	62	57	54	50	46	45	43	38	31	22	9	6	2	1	0

Abbildung 2: Gesamtüberleben in der **ELIANA**-Studie – FAS Population (Datenschnitt 01. Juli 2019)

Die Wirksamkeit der Therapie mit Tisagenlecleucel zeigt sich außerdem in den Endpunkten Ansprechen und rezidivfreien Überleben, welches in der Studie der Dauer des Ansprechens entsprach (DOR).

Laut Nutzenbewertung sind Rezidive patientenrelevant, wenn ein potenziell kurativer Therapieansatz vorliegt. Wie in der Nutzenbewertung beschrieben befinden sich „die hier betrachteten Patientinnen und Patienten in einem fortgeschrittenen rezidivierten oder refraktären Erkrankungsstadium, in dem

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

Aus der pivotalen Zulassungsstudie ELIANA sowie der supportiven Studie ENSIGN liegen Daten zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.

Weiterhin liegen Daten zur Lebensqualität vor. Diese weisen jedoch sehr geringe Rücklaufquoten auf.

Vor dem Hintergrund dessen, dass methodische Unsicherheiten in Bezug auf die Adjustierung in den indirekten Vergleichen bestehen und der Effektschätzer nicht in einer Größenordnung liegt, bei dem man unter Berücksichtigung der Unsicherheiten einen tatsächlichen Effekt ableiten kann, können die vorliegenden Ergebnisse nicht zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden.

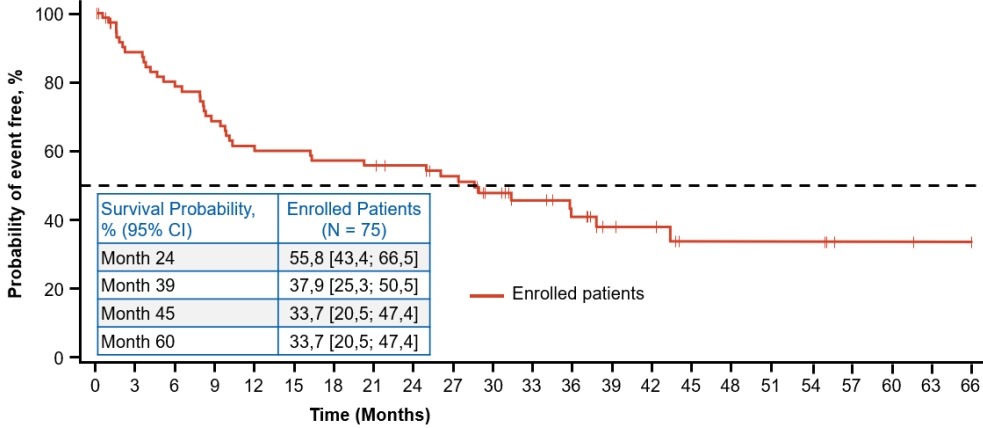
Zusammenfassend werden die vorliegenden Ergebnisse in der Gesamtschau in ihrem Ausmaß als nicht quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

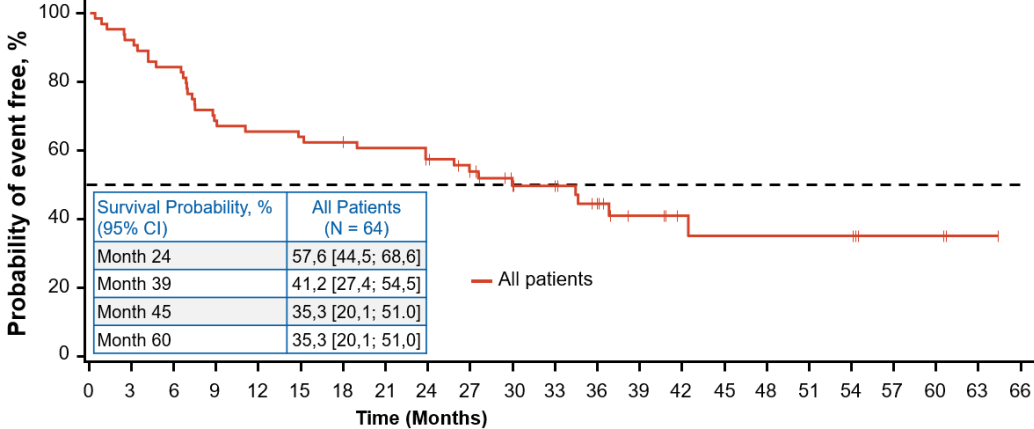
Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine Kuration durch eine Therapie selten erreicht werden kann und ein Wiederauftreten der Erkrankung wahrscheinlich ist“.</p> <p>Das rezidivfreie Überleben lag in der ELIANA-Studie (FAS) nach 12 Monaten bei 67,4 %, nach 24 Monaten bei 57,9 % und nach 39 Monaten bei 52,2 %. Das mediane RFS wurde zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes noch nicht erreicht. Es zeigt sich ein stabiles Plateau ab Monat 33 bei 52,2 %.</p> <p>Aus den Erfahrungen mit der alloSCT als ebenfalls kurativer Ansatz im Anwendungsbereich zeigt sich, dass der größte Anteil der Rezidive innerhalb der ersten ein bis zwei Jahre nach Transplantation auftritt (4). Spätere Rezidive sind selten, so dass für transplantierte Patienten nach 2 Jahren eine relevante Chance auf Heilung besteht.</p> <p>Ein ähnliches Bild zeigt sich bei der Behandlung mit Tisagenlecleucel. Mit dem neuen Datenschnitt der ELIANA-Studie liegen nun 3-Jahres-Daten zu Tisagenlecleucel vor. Für Patienten, die im Studienverlauf eine Komplettremission erreichten (ORR nach 6 Monaten: 83,5 % [FAS], bzw. 68,0 % [ITT]), lag das Gesamtüberleben nach 12, 24 bzw. 39 Monaten bei 87,7 %, 76,5 % bzw. 70,6 %. Die Überlebensrate blieb ab Monat 33 konstant (70,6 %) und erreichte ein stabiles Plateau. Patienten, welche sich 2 Jahre oder länger nach der Tisagenlecleucel Behandlung noch in anhaltender kompletter Remission befinden, haben eine reelle Chance auf Heilung ihrer Leukämie.</p> <p>Die oben dargestellten Daten zu Gesamtüberleben und rezidivfreien Überleben belegen angesichts des typischen Kurvenverlaufs mit stabiler Plateaubildung konsistent für beide Populationen (ITT & FAS) das kurative Potential von Tisagenlecleucel.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ENSIGN</p> <p>Die Daten aus der ENSIGN-Studie stützen die Ergebnisse der international durchgeführten Zulassungsstudie ELIANA. Die ENSIGN-Studie ist eine multizentrische, ausschließlich in den USA durchgeführte Studie und wurde im Dossier so wie auch bei der EMA als zusätzliche supportive Evidenz dargestellt.</p> <p>Am 25. Mai 2019 (LPLV) wurde die ENSIGN Studie geschlossen. Nach Studienende oder dem Austreten aus der Studie werden die Patienten sowohl aus der ENSIGN als auch der ELIANA in der Langzeitnachbeobachtungsstudie (Studie A2205B) weiterverfolgt (5-12). In der ELIANA-Studie wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts lediglich 3 Patienten in die Langzeitnachbeobachtung eingeschlossen, in der ENSIGN-Studie 31 Patienten. Dieser Unterschied ist darauf zurückzuführen, dass ENSIGN zum 24. Mai beendet wurde, während ELIANA weiterhin läuft.</p> <p>In dem am 16. März 2020 eingereichten Dossier wurden die Daten der ENSIGN-Studie dargestellt. Mit der vorliegenden Stellungnahme werden im Folgenden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die ENSIGN-Studie unter Berücksichtigung der 31 der Patienten dargestellt, welche in die Langzeitbeobachtung eingingen, um die Validität der Ergebnisse zu untermauern (siehe Abbildung 3 und Abbildung 4).</p> <p>In der ITT-Population betrug die Gesamtüberlebensrate nach 24 bzw. 39 Monaten 55,8 % bzw. 37,9 %. Ab Monat 45 lag die Rate in der ITT-Population stabil bei 33,7 %. In der FAS-Population lag die Gesamtüberlebensrate bei 57,6 % (24 Monate) bzw. 41,2 % (39 Monate) mit einem stabilen Plateau (35,3 %) ebenfalls ab Monat 45.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
 <table border="1" data-bbox="331 587 672 746"> <thead> <tr> <th>Survival Probability, % (95% CI)</th> <th>Enrolled Patients (N = 75)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Month 24</td> <td>55,8 [43,4; 66,5]</td> </tr> <tr> <td>Month 39</td> <td>37,9 [25,3; 50,5]</td> </tr> <tr> <td>Month 45</td> <td>33,7 [20,5; 47,4]</td> </tr> <tr> <td>Month 60</td> <td>33,7 [20,5; 47,4]</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="165 826 425 845">Number of patients still at risk</p> <p data-bbox="165 849 1220 869">Enrolled patients 75 62 55 48 42 42 40 39 37 33 26 21 17 11 10 6 6 6 6 3 3 1 0</p> <p data-bbox="152 896 1227 997">Abbildung 3: Gesamtüberleben in der ENSIGN-Studie unter Einbeziehung der Patienten aus der Langzeitnachbeobachtung – ITT-Population (Datenschnitt 05. Mai 2020)</p>	Survival Probability, % (95% CI)	Enrolled Patients (N = 75)	Month 24	55,8 [43,4; 66,5]	Month 39	37,9 [25,3; 50,5]	Month 45	33,7 [20,5; 47,4]	Month 60	33,7 [20,5; 47,4]	
Survival Probability, % (95% CI)	Enrolled Patients (N = 75)										
Month 24	55,8 [43,4; 66,5]										
Month 39	37,9 [25,3; 50,5]										
Month 45	33,7 [20,5; 47,4]										
Month 60	33,7 [20,5; 47,4]										

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
 <table border="1" data-bbox="280 582 616 742"> <thead> <tr> <th>Survival Probability, % (95% CI)</th> <th>All Patients (N = 64)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Month 24</td> <td>57,6 [44,5; 68,6]</td> </tr> <tr> <td>Month 39</td> <td>41,2 [27,4; 54,5]</td> </tr> <tr> <td>Month 45</td> <td>35,3 [20,1; 51,0]</td> </tr> <tr> <td>Month 60</td> <td>35,3 [20,1; 51,0]</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="156 821 448 845">Number of patients still at risk</p> <p data-bbox="156 845 1220 869">All patients 64 59 54 43 42 41 38 37 34 29 21 20 15 10 7 6 6 6 6 3 3 1 0</p> <p data-bbox="156 893 1220 965">Abbildung 4: Gesamtüberleben in der ENSIGN-Studie unter Einbeziehung der Patienten aus der Langzeitnachbeobachtung – FAS (Datenschnitt 05. Mai 2020)</p> <p data-bbox="156 981 1220 1125">Die oben beschriebene Plateaubildung in den Ergebnissen der ELIANA Studie zeigt sich somit auch in der ENSIGN-Studie unter Einbeziehung der Patienten, welche in die Langzeitnachbeobachtung übergegangen sind und bestärkt den kurativen Charakter der Tisagenlecleucel Therapie.</p>	Survival Probability, % (95% CI)	All Patients (N = 64)	Month 24	57,6 [44,5; 68,6]	Month 39	41,2 [27,4; 54,5]	Month 45	35,3 [20,1; 51,0]	Month 60	35,3 [20,1; 51,0]	
Survival Probability, % (95% CI)	All Patients (N = 64)										
Month 24	57,6 [44,5; 68,6]										
Month 39	41,2 [27,4; 54,5]										
Month 45	35,3 [20,1; 51,0]										
Month 60	35,3 [20,1; 51,0]										
<p data-bbox="156 1204 1220 1268"><u>Indirekter Vergleich basierend auf patientenindividuellen Daten aus der Blinatumomab-Studie MT103-205</u></p> <p data-bbox="156 1292 1220 1364">Mit dem am 16.03.2020 eingereichten Dossier wurde ein Vergleich von Tisagenlecleucel (Kymriah®) gegenüber Blinatumomab (Blinicyto®) auf Basis</p>	<p data-bbox="1254 1204 1545 1236"><u>Historische Vergleiche</u></p> <p data-bbox="1254 1252 2150 1380">Der pharmazeutische Unternehmer legt indirekte Vergleiche gegenüber historischen Populationen aus zwei verschiedenen Studien vor. Es handelt sich zum einen um die Studie MT103-205 und zu anderem um eine Studie zu Clofarabin/Etoposid/Cyclophosphamid</p>										

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>patientenindividueller Daten vorgelegt. Der Vergleich erfolgte für die ITT und die FAS Population.</p> <p>Blinatumomab wird als Monotherapie zur Behandlung pädiatrischer Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL angewendet, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist (13).</p> <p>Tisagenlecleucel wird angewendet zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL) (1).</p> <p>Im Rahmen seiner Nutzenbewertung stellte der G-BA fest, dass die Operationalisierung des Gesamtüberlebens in der Studie MT103-205 geeignet erscheint, um eine vergleichende Datenanalyse mit individuellen Patientendaten durchzuführen.</p> <p>Eine weitere Voraussetzung für eine vergleichende Datenanalyse ist die hinreichende Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika der Studien MT103-205 (Blinatumomab). Im folgendem werden die Patientencharakteristika der ELIANA-Studie und der MT103-205 (Blinatumomab) Studie verglichen. Die Patientencharakteristika sind vergleichbar. (Tabelle 1).</p>	<p>(Hijiya et al. 2011). In Bezug auf die Studie zu Hijiya 2011 lässt sich feststellen, dass die Studienpopulation teils außerhalb des Anwendungsgebietes liegt, die Population hinsichtlich einer vorherigen Stammzelltransplantation eingeschränkt ist, sowie relevante Charakteristika der Studienpopulation nicht verfügbar sind. Demgemäß wird diese Studie nicht als relevant für die Nutzenbewertung erachtet. Die Studie MT103-205 wird hingegen als relevant bzw. mögliche Kontrolle für die Nutzenbewertung eingeschätzt. Diesbezüglich greift der pharmazeutische Unternehmer auf die Publikationen Gore et al. 2018 und Von Stackelberg et al. 2016 sowie die Nutzenbewertung zu Blinatumomab (Beschluss vom 15. Mai 2019) zurück.</p> <p>Bei der Studie MT103-205 handelt es sich um eine einarmige, multizentrische, unkontrollierte Phase I/II-Studie. Eingeschlossen wurden Patienten < 18 Jahre mit refraktärer/rezidivierter B-Vorläuferzell-ALL, welche ein zweites oder späteres Knochenmarksrezidiv, jegliches Knochenmarksrezidiv nach einer allogenen Stammzelltransplantation hatten oder refraktär auf andere Behandlungen waren.</p> <p>In seinem Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer zwei unterschiedliche Analysestrategien zum Zwecke eines indirekten Vergleichs dar. Anhand der Ergebnisse der Publikationen Von Stackelberg et al. 2016 und der Nutzenbewertung zu Blinatumomab wurde ein matched-adjusted indirect comparison (MAIC) vollzogen. Weiterhin wurde ein indirekter Vergleich basierend auf individuellen Patientendaten basierend auf den Angaben der Publikation Gore et al. durchgeführt.</p> <p>Zwischen den Populationen der Studien ENSIGN und ELIANA auf der einen Seite sowie der Studie MT103-205 auf der anderen Seite</p>

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																							
<p>Tabelle 1: MT103-205, ELIANA – Baseline-Charakteristika</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th>Blinatomumab</th> <th colspan="2">Tisagenlecleucel</th> </tr> <tr> <th>Gore (MT103-205) N = 70</th> <th>ELIANA (B2202)^a FAS N = 79</th> <th>ELIANA (B2202)^a ITT (enrolled) N = 97</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter (Jahre), Median (Spanne)</td> <td>8,0 (<1 – 17,0)</td> <td>11,0 (3,0 – 24,0)</td> <td>11,0 (3,0 – 27,0)</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht – männlich, n (%)</td> <td>47 (67,1 %)</td> <td>45 (57,0 %)</td> <td>54 (55,7 %)</td> </tr> <tr> <td>Karnofsky/Lansky-Index ≥ 50 %,n (%)</td> <td>70 (100,0 %)</td> <td>79 (100,0 %)</td> <td>79 (81,4 %)</td> </tr> <tr> <td>Vorausgegangene allogene Stammzelltransplantation, n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Ja</td> <td>40 (57,1 %)</td> <td>48 (60,8 %)</td> <td>58 (59,8%)</td> </tr> <tr> <td> Nein</td> <td>30 (42,9 %)</td> <td>31 (39,2 %)</td> <td>39 (40,2%)</td> </tr> <tr> <td>Anzahl vorausgegangener Rezidive, n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 0</td> <td>2 (2,9 %)</td> <td>6 (7,6 %)</td> <td>8 (8,3)</td> </tr> </tbody> </table>			Blinatomumab	Tisagenlecleucel		Gore (MT103-205) N = 70	ELIANA (B2202) ^a FAS N = 79	ELIANA (B2202) ^a ITT (enrolled) N = 97	Alter (Jahre), Median (Spanne)	8,0 (<1 – 17,0)	11,0 (3,0 – 24,0)	11,0 (3,0 – 27,0)	Geschlecht – männlich, n (%)	47 (67,1 %)	45 (57,0 %)	54 (55,7 %)	Karnofsky/Lansky-Index ≥ 50 %,n (%)	70 (100,0 %)	79 (100,0 %)	79 (81,4 %)	Vorausgegangene allogene Stammzelltransplantation, n (%)				Ja	40 (57,1 %)	48 (60,8 %)	58 (59,8%)	Nein	30 (42,9 %)	31 (39,2 %)	39 (40,2%)	Anzahl vorausgegangener Rezidive, n (%)				0	2 (2,9 %)	6 (7,6 %)	8 (8,3)	<p>bestehen den Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers zufolge Unterschiede hinsichtlich des Alters, des Geschlechts, der geographischen Region, des Refraktärstatus bzw. Refraktärität gegenüber der letzten vorangegangenen Therapie, der Anzahl der Rezidive, der Remissionsdauer nach erstem Ansprechen, dem Anteil an Patienten mit Blasten ≥ 50 %, dem Anteil an Patienten mit vorangegangener Stammzelltherapie und dem Anteil an Patienten mit extramedullärer Erkrankung. Eine Adjustierung wird als notwendig angesehen.</p> <p>Innerhalb des MAIC erfolgte eine Adjustierung nur für die Anzahl der Rezidive und die Durchführung einer vorherigen SZT. Dem pharmazeutischen Unternehmer zufolge war eine umfassende Adjustierung aufgrund des limitierten Stichprobenumfangs nicht möglich.</p> <p>Aufgrund dieser fehlenden Anpassung und aufgrund dessen, dass ein MAIC ohne Brückenkomparator nicht zu ergebnissicheren Aussagen führt, sind die Ergebnisse des MAIC nicht zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens geeignet.</p> <p>Für den indirekten Vergleich wurde auf Basis der individuellen Daten der Publikation Gore et al. eine Ereigniszeitanalyse unter Berücksichtigung der verfügbaren Confounder durchgeführt. Da in der Studie Gore et al. jedoch nur für eine begrenzte Anzahl an Confoundern und prognostischen Faktoren Informationen zur Verfügung standen, konnte keine umfängliche Adjustierung vollzogen werden. So wurde keine Adjustierung für die Remissionsdauer nach dem ersten Ansprechen, den Anteil der Patienten mit Blasten ≥ 50 % und den Anteil der Patienten mit extramedullärer Erkrankung vorgenommen. Unterschiede bestanden weiterhin in Bezug auf das Alter sowie den Einschluss von Patienten mit Ph+-ALL. Diese</p>
	Blinatomumab		Tisagenlecleucel																																						
	Gore (MT103-205) N = 70	ELIANA (B2202) ^a FAS N = 79	ELIANA (B2202) ^a ITT (enrolled) N = 97																																						
Alter (Jahre), Median (Spanne)	8,0 (<1 – 17,0)	11,0 (3,0 – 24,0)	11,0 (3,0 – 27,0)																																						
Geschlecht – männlich, n (%)	47 (67,1 %)	45 (57,0 %)	54 (55,7 %)																																						
Karnofsky/Lansky-Index ≥ 50 %,n (%)	70 (100,0 %)	79 (100,0 %)	79 (81,4 %)																																						
Vorausgegangene allogene Stammzelltransplantation, n (%)																																									
Ja	40 (57,1 %)	48 (60,8 %)	58 (59,8%)																																						
Nein	30 (42,9 %)	31 (39,2 %)	39 (40,2%)																																						
Anzahl vorausgegangener Rezidive, n (%)																																									
0	2 (2,9 %)	6 (7,6 %)	8 (8,3)																																						

1	31 (44,3 %)	21 (26,6 %)	29 (39,9)
2	29 (41,4 %)	17 (21,5 %)	18 (18,6)
≥ 3	8 (11,4 %)	35 (44,3 %)	42 (43,3)
Zeit (Monate) seit dem letzten Rezidiv, Median (Spanne)	2,9 (0,4 – 49,8)	3,5 (1,5 – 13,8)	3,5 (1,5 – 13,8)
Blastenzahl im Knochenmark, n (%)			
< 50 %	18 (25,7 %)	25 (31,6 %)	27 (27,8 %)
≥ 50 %	52 (74,3 %)	54 (68,4 %)	70 (72,2 %)
FAS: Full Analysis Set; N: Patienten gesamt a: Datenschnitt 01. Juli 2019 Quelle: Indirect Treatment Comparison of Tisagenlecleucel vs. Blinatumomab (14); Zusätzliche Analysen ELIANA 2020 (15); Klinischer Studienbericht ELIANA (16)			

Kritikpunkte wurden innerhalb des Stellungnahmeverfahrens in Teilen aufgegriffen. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass der Vergleich durch weitere nicht erhobene bzw. unbekannte Confounder verzerrt ist.

Unter Berücksichtigung der Unsicherheiten in Bezug auf die Adjustierung liegt der im Dossier dargestellte vergleichende Effektschätzer nicht in einer Größenordnung, um daraus hinreichend sicher einen Effekt ableiten zu können. Die Daten sind somit nicht geeignet, um Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens treffen zu können.

Es wurden ein naiver und ein adjustierter Vergleich durchgeführt. Der naive Vergleich zeigte ein HR von 0,39 zugunsten von Tisagenlecleucel für die ITT-Population der **ELIANA**-Studie.

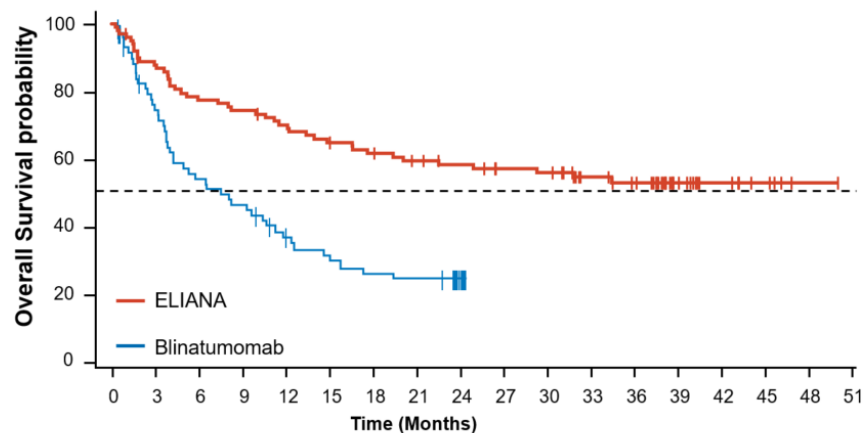
Für den adjustierten Vergleich wurden folgende, klinisch relevante Faktoren herangezogen: Alter, vorherige SZT, Anzahl der Rezidive, Refraktärität zur letzten Therapielinie. Basis der Auswahl dieser Faktoren war die wissenschaftliche Publikation von GORE et al. (17). Bei adjustierter Auswertung betrug das HR für die **ELIANA** Studie (ITT) 0,41 zugunsten von Tisagenlecleucel, im Vergleich zu 0,39 beim naiven Vergleich. Der nur geringe Effekt der Adjustierung spricht für die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen. Abbildung 5 und Abbildung 6 zeigen die Kaplan-

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

Meier Kurven für den adjustierten Vergleich für die ITT und die FAS Population für die **ELIANA**.



Number of patients at risk

ELIANA 97 83 73 70 65 59 56 52 49 45 44 35 31 15 9 5 1 0

Blinatumomab 70 53 40 35 32 27 22 19 16 15 14 14 6 0

Abbildung 5: OS in den Studien **ELIANA** und MT103-205 – ITT-Population

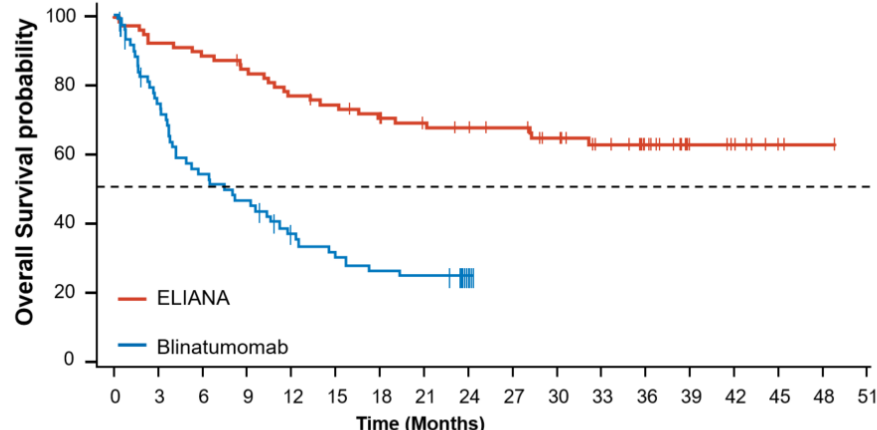
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																						
 <p>Number of patients at risk</p> <table border="1"> <tr> <td>ELIANA</td> <td>79</td> <td>73</td> <td>70</td> <td>66</td> <td>60</td> <td>57</td> <td>53</td> <td>49</td> <td>47</td> <td>45</td> <td>40</td> <td>32</td> <td>23</td> <td>10</td> <td>7</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Blinatumomab</td> <td>70</td> <td>53</td> <td>40</td> <td>35</td> <td>32</td> <td>27</td> <td>22</td> <td>19</td> <td>16</td> <td>15</td> <td>14</td> <td>14</td> <td>6</td> <td>0</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	ELIANA	79	73	70	66	60	57	53	49	47	45	40	32	23	10	7	3	1	0	Blinatumomab	70	53	40	35	32	27	22	19	16	15	14	14	6	0					
ELIANA	79	73	70	66	60	57	53	49	47	45	40	32	23	10	7	3	1	0																					
Blinatumomab	70	53	40	35	32	27	22	19	16	15	14	14	6	0																									

Abbildung 6: OS in den Studien **ELIANA** und MT103-205 – FAS

Zur Auswahl der Adjustierungsfaktoren kommentiert der G-BA in seiner Nutzenbewertung, dass eine vollständige Adjustierung nicht möglich war, da in der Publikation von Gore et al. (17) nur Informationen für eine limitierte Anzahl potentieller Confounder berichtet werden. So konnte gemäß G-BA aufgrund mangelnder Informationen keine Adjustierung für die Remissionsdauer nach erstem Ansprechen, den Anteil Patienten mit Blasten $\geq 50\%$ sowie für Patienten mit extramedullärer Erkrankung erfolgen.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für den adjustierten Vergleich wurden, wie oben dargestellt, Alter, vorherige SZT, Anzahl der Rezidive und Refraktärität zur letzten Therapielinie als Confounder ausgewählt und entsprechend berücksichtigt. Hinsichtlich dieser Auswahl bestätigen Klinikärzte und weitere Fachexperten, dass damit die wesentlichen Einflussgrößen berücksichtigt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none">• So ist die Remissionsdauer nach erstem Ansprechen in früheren Therapielinien relevant, nicht aber im vorliegenden Anwendungsgebiet, d h. in späteren Therapielinien.• Die Blastenzahl $\geq 50\%$ war unter den in den beiden Studien eingeschlossenen Patienten vergleichbar (MT103-205: 74 %; ELIANA 72,2 % (ITT) bzw. 68,4 % in der FAS); aufgrund der faktorspezifischen Homogenität ist im vorliegenden Fall keine Adjustierung bzgl. dieser Einflussgröße erforderlich.• Patienten mit isolierter extramedullärer Erkrankung waren in beiden Studien ausgeschlossen, womit auch bzgl. dieses Faktors keine Adjustierung notwendig ist. <p>Weiter wird in der Nutzenbewertung des G-BA, angemerkt, es bestünden „Unterschiede in den Populationen durch die Formulierung der Ein- und Ausschlussgründe, wie den Altersgrenzen und dem Einschluss von Ph+ ALL-Patientinnen und -Patienten, welche ebenfalls nicht bei der Adjustierung berücksichtigt werden konnten.“ Hierzu wird wie folgt Stellung genommen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Ph+ Status: In die Studie MT103-205 mit Blinatumomab wurden ausschließlich Ph-negative Patienten eingeschlossen, in ELIANA	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
<p>hatten lediglich 2 Patienten einen Ph+ Status. Ein möglicher Einfluss auf das Resultat des Vergleichs ist damit minimal.</p> <ul style="list-style-type: none"> Altersgrenze: In die Studie MT103-205 mit Blinatumomab wurden Patienten bis zu einem Alter von 17 Jahren eingeschlossen und in der ELIANA bis zu einem Alter von 25 Jahren. Bleiben die Patienten im Alter zwischen 17 und 25 in der ELIANA-Studie beim Vergleich mit Blinatumomab unberücksichtigt, beeinflusst dies die Hazard Ratio nur marginal: Wiederum bezogen auf die ITT-Population der ELIANA-Studie liegt das HR für den naiven Vergleich bei 0,38 (vs. 0,39) sowie für den adjustierten Vergleich bei 0,39 (vs. 0,41). Die Veränderung der Ergebnisse, abhängig von der Berücksichtigung der Altersgrenze, ist in Tabelle 2 dargestellt. <p>Auch in der ENSIGN bleiben die HR ähnlich, unabhängig davon ob der naive Vergleich oder der adjustierter Vergleich unter Berücksichtigung der Altersgrenzen betrachtet wird (Tabelle 2).</p> <p>Tabelle 2: Tisagenlecleucel vs. Blinatumomab – Einfluss der Altersgrenzen auf den Vergleich des OS (18)</p> <table border="1" data-bbox="159 1050 1223 1374"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Analysepopulation / Vergleich</th> <th colspan="2">Naiver Vergleich (HR)</th> <th colspan="2">Adjustierter Vergleich (HR)</th> </tr> <tr> <th>Tisagenlecleucel: Patienten im Alter ≤17</th> <th>Tisagenlecleucel: Alle Patienten</th> <th>Tisagenlecleucel: Patienten im Alter ≤17</th> <th>Tisagenlecleucel: Alle Patienten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ITT /ELIANA</td> <td>0,38</td> <td>0,39</td> <td>0,39</td> <td>0,41</td> </tr> <tr> <td>ITT /ENSIGN</td> <td>0,34</td> <td>0,43</td> <td>0,42</td> <td>0,47</td> </tr> <tr> <td>FAS / ELIANA</td> <td>0,23</td> <td>0,25</td> <td>0,23</td> <td>0,25</td> </tr> <tr> <td>FAS / ENSIGN</td> <td>0,29</td> <td>0,34</td> <td>0,37</td> <td>0,41</td> </tr> </tbody> </table>	Analysepopulation / Vergleich	Naiver Vergleich (HR)		Adjustierter Vergleich (HR)		Tisagenlecleucel: Patienten im Alter ≤17	Tisagenlecleucel: Alle Patienten	Tisagenlecleucel: Patienten im Alter ≤17	Tisagenlecleucel: Alle Patienten	ITT / ELIANA	0,38	0,39	0,39	0,41	ITT / ENSIGN	0,34	0,43	0,42	0,47	FAS / ELIANA	0,23	0,25	0,23	0,25	FAS / ENSIGN	0,29	0,34	0,37	0,41				
Analysepopulation / Vergleich		Naiver Vergleich (HR)		Adjustierter Vergleich (HR)																													
	Tisagenlecleucel: Patienten im Alter ≤17	Tisagenlecleucel: Alle Patienten	Tisagenlecleucel: Patienten im Alter ≤17	Tisagenlecleucel: Alle Patienten																													
ITT / ELIANA	0,38	0,39	0,39	0,41																													
ITT / ENSIGN	0,34	0,43	0,42	0,47																													
FAS / ELIANA	0,23	0,25	0,23	0,25																													
FAS / ENSIGN	0,29	0,34	0,37	0,41																													

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Quelle: Zusätzliche Subgruppenanalysen (18)	
<p><u>Weitere und aktuelle Informationen zu Versorgungsdaten</u></p> <p>Aufgrund der Neuartigkeit des Therapieprinzips von Tisagenlecleucel hat sich Novartis gegenüber der U.S. Food and Drug Administration (FDA) und der EMA zu einer langfristigen Erfassung von Versorgungsdaten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Tisagenlecleucel im Rahmen einer globalen, nicht-interventionellen und multizentrischen Studie verpflichtet (Studie CTL019B2401) (19-22). Dabei werden Patientendaten zur Anwendung von Tisagenlecleucel in den zugelassenen Anwendungsgebieten erfasst. Die Angaben stammen aus Registern zweier Forschungsgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR).• European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). <p>In Übereinstimmung mit den Anforderungen von FDA und EMA sollen in einer 5-jährigen Einschlussphase mindestens 2.500 Patienten, davon 1.500 Patienten mit DLBCL und 1.000 Patienten mit pädALL, über 15 Jahre nach der Infusion von Tisagenlecleucel nachverfolgt werden. Die vollständige Studiendauer wird etwa 20 Jahre betragen.</p> <p>Mit dem Dossier vom 16. März 2020 hat Novartis die zu diesem Zeitpunkt aktuellsten publizierten Daten des CIMBTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research), welche auf der Jahrestagung der American Society of Hematology im Dezember 2019 in Orlando/USA</p>	<p>Abweichend gegenüber der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers werden darüber hinaus die prospektive Studie basierend auf dem CIBMTR-Register sowie die Studie zu Clofarabin/Etoposid/Cyclophosphamid (CEC) als nicht relevant für die Nutzenbewertung erachtet. Für die prospektive Studie basierend auf dem CIBMTR-Register hat der pharmazeutische Unternehmer bezugnehmend auf die Kritik aus der Nutzenbewertung innerhalb des Stellungnahmeverfahrens weitere Daten eingereicht. Der Beobachtungszeitraum in dem CIBMTR-Register ist mit einer medianen Beobachtungsdauer von bis zu 9,84 Monaten kurz, sodass diese Daten weiterhin als nicht relevant für die Nutzenbewertung erachtet werden.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vorgestellt wurden, eingereicht (2). Auswertungen aus dem EBMT waren zu diesem Zeitpunkt noch nicht verfügbar.</p> <p>In der Nutzenbewertung wurde angemerkt, dass „keine detaillierten Informationen zum CIBMTR-Register vor (liegen), die eine Einschätzung der Datengrundlage (Vollständigkeit, Vollzähligkeit) und Datenerfassung ermöglichen.“</p> <p>Mit dem vorliegenden Dossier wurden die aktuellste Datenanalyse aus dem CIBMTR mit 146 Patienten eingereicht. Es handelt sich um eine Originalauswertung des CIBMTR, die auf dem ASH 2019 präsentiert wurde. Somit liegen Novartis hierzu keine weiteren Informationen vor.</p> <p>Für eine detaillierte Ergebnisdarstellung wird ein Bericht für einen für die EMA erstellten früheren Datenschnitt (31.05.2019 2019) dargelegt. Dieser Bericht ist Bestandteil der EMA Auflage und wurde am 15. Oktober 2019 übermittelt (jährliche Sicherheitsberichte „Periodic Safety Update Report“) (21).</p> <p>Außerdem werden das Studienprotokoll (19, 20) und der Statistischer Analyseplan (SAP) (22) eingereicht. Im Folgenden werden die Daten aus dem CIBMTR Bericht (Datenschnitt 31.05.2019) dargestellt (21).</p> <p>Dieser Datenschnitt wurde anhand patientenindividueller Daten aus dem CIBMTR nach Studienprotokoll und SAP ausgewertet (21). Zum Datenschnitt vom 31.05.2019 waren 159 Patienten mit r/r pädALL eingeschlossen.</p> <p>Von den 159 Patienten mit Tisagenlecleucel infundierten Patienten (Tisagenlecleucel Infused Set; TIS) hatten 22 Patienten (13,8 %) eine, 23 Patienten (14,5 %) zwei und 76 Patienten (47,8 %) mehr als 3</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
<p>vorangegangene Therapien (38 Patienten ohne Angabe), die mediane Anzahl vorheriger Therapielinien beträgt 3 (Spanne: 1-15). 47 Patienten (29,6 %) hatten eine und 3 Patienten (1,9 %) zwei Stammzelltransplantationen erhalten; für 6 Patienten wurde hierzu nichts berichtet. Von den 159 Patienten waren 20 Patienten (12,6 %) primär refraktär (21).</p> <p>Die wesentlichen Patientenmerkmale im Vergleich zur ELIANA-Studie sind in nachfolgender Tabelle 3 gegenübergestellt (21). Dabei zeigt sich anhand der CIMBTR-Auswertung, dass es sich hinsichtlich Demographie und Krankheitsschwere um eine mit der ELIANA-Studie vergleichbare Population handelt.</p> <p>Tabelle 3: Patientencharakteristika der ELIANA-Studie (01.07.2019) und des CIMBTR (31.05.2019)</p> <table border="1" data-bbox="159 906 1223 1367"> <thead> <tr> <th data-bbox="159 906 555 1034">ELIANA Datenschnitt 01.07.2019</th> <th data-bbox="555 906 808 1034">Full Analysis Set (infused) N = 79</th> <th data-bbox="808 906 1010 1034">Enrolled Set (ITT) N = 97</th> <th data-bbox="1010 906 1223 1034">CIMBTR (TIS), 31.05.2019 N = 159</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" data-bbox="159 1034 1223 1082">Alter (Jahre)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="159 1082 555 1121">Mittelwert (SD)</td> <td data-bbox="555 1082 808 1121">12,0 (5,4)</td> <td data-bbox="808 1082 1010 1121">12,0 (5,5)</td> <td data-bbox="1010 1082 1223 1121">13,0 (6,4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="159 1121 555 1169">Median (Min; Max)</td> <td data-bbox="555 1121 808 1169">11,0 (3; 24)</td> <td data-bbox="808 1121 1010 1169">11,0 (3; 27)</td> <td data-bbox="1010 1121 1223 1169">12,6 (0,6; 25,9)</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="159 1169 1223 1209">Alterskategorien – n (%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="159 1209 555 1249">< 10 Jahre</td> <td data-bbox="555 1209 808 1249">32 (40,5)</td> <td data-bbox="808 1209 1010 1249">40 (41,2)</td> <td data-bbox="1010 1209 1223 1249">58 (36,4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="159 1249 555 1289">≥ 10 bis < 18 Jahre</td> <td data-bbox="555 1249 808 1289">33 (41,8)</td> <td data-bbox="808 1249 1010 1289">40 (41,2)</td> <td data-bbox="1010 1249 1223 1289">63 (39,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="159 1289 555 1329">≥ 18 Jahre</td> <td data-bbox="555 1289 808 1329">14 (17,7)</td> <td data-bbox="808 1289 1010 1329">17 (17,5)</td> <td data-bbox="1010 1289 1223 1329">38 (23,9)</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="159 1329 1223 1367">Geschlecht – n (%)</td> </tr> </tbody> </table>	ELIANA Datenschnitt 01.07.2019	Full Analysis Set (infused) N = 79	Enrolled Set (ITT) N = 97	CIMBTR (TIS), 31.05.2019 N = 159	Alter (Jahre)				Mittelwert (SD)	12,0 (5,4)	12,0 (5,5)	13,0 (6,4)	Median (Min; Max)	11,0 (3; 24)	11,0 (3; 27)	12,6 (0,6; 25,9)	Alterskategorien – n (%)				< 10 Jahre	32 (40,5)	40 (41,2)	58 (36,4)	≥ 10 bis < 18 Jahre	33 (41,8)	40 (41,2)	63 (39,6)	≥ 18 Jahre	14 (17,7)	17 (17,5)	38 (23,9)	Geschlecht – n (%)				
ELIANA Datenschnitt 01.07.2019	Full Analysis Set (infused) N = 79	Enrolled Set (ITT) N = 97	CIMBTR (TIS), 31.05.2019 N = 159																																		
Alter (Jahre)																																					
Mittelwert (SD)	12,0 (5,4)	12,0 (5,5)	13,0 (6,4)																																		
Median (Min; Max)	11,0 (3; 24)	11,0 (3; 27)	12,6 (0,6; 25,9)																																		
Alterskategorien – n (%)																																					
< 10 Jahre	32 (40,5)	40 (41,2)	58 (36,4)																																		
≥ 10 bis < 18 Jahre	33 (41,8)	40 (41,2)	63 (39,6)																																		
≥ 18 Jahre	14 (17,7)	17 (17,5)	38 (23,9)																																		
Geschlecht – n (%)																																					

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Männlich	45 (57,0)	54 (55,7)	93 (58,5)	
Weiblich	34 (43,0)	43 (44,3)	66 (41,5)	
Karnofsky/Lansky Performance Status – n (%)				
90-100	53 (67,1)	53 (54,6)	106 (66,7)	
80	13 (16,5)	13 (13,4)	24 (15,1)	
< 80	13 (16,4)	13 (13,4)	24 (15,1)	
Unbekannt / nicht berichtet	0	18 (18,6)	5 (3,1)	
Extramedulläre Erkrankung zum Zeitpunkt der Untersuchung – n (%)				
Ja	11 (13,9)	11 (11,3)	19 (11,9)	
Nein	68 (86,1)	86 (88,7)	115 (72,3)	
Nicht berichtet / unbekannt	0	0	25 (15,7)	
Vorausgegangene Stammzelltransplantation – n (%)				
0	31 (39,2)	39 (40,2)	103 (64,8)	
1	42 (53,2)	50 (51,5)	47 (29,6)	
2	6 (7,6)	8 (8,2)	3 (1,9)	
Nicht berichtet / unbekannt	0	0	6 (3,8)	
Anzahl vorheriger Therapielinien				
n	79	97	121	
Mittelwert (SD)	3,5 (1,6)	3,4 (1,7)	3,79 (3,03)	
Median (Min-Max)	3,0 (1; 8)	3,0 (1; 8)	3 (1-15)	
CIMBTR: The Center for International Blood and Marrow Transplant Research; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); Max: Maximum; Min: Minimum; N: Patienten gesamt; n: Anzahl der Patienten mit entsprechendem Merkmal; SD: Standard Deviation [Standardabweichung]; TIS: Tisagenlecleucel Infused Set.				

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
<p>Nachfolgend werden die Resultate der CIMBTR-Auswertung vom Datenschnitt 31.05.2019 mit den Ergebnissen der ELIANA-Studie gegenübergestellt (siehe Tabelle 4) (21).</p> <p>Tabelle 4: OS, ORR und EFS der ELIANA-Studie (01.07.2019) und des CIMBTR (31.05.2019)</p> <table border="1" data-bbox="159 719 1223 1262"> <thead> <tr> <th data-bbox="159 719 510 842">ELIANA Datenschnitt 01. Juli 2019</th> <th data-bbox="510 719 757 842">Full Analysis Set (infused) N = 79</th> <th data-bbox="757 719 987 842">Enrolled Set (ITT) N = 97</th> <th data-bbox="987 719 1223 842">CIMBTR (EES) ^a, 31.05.2019 N = 98</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" data-bbox="159 842 1223 890">Gesamtüberleben (OS)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="159 890 510 954">nach 6 Monaten % [95 % KI]</td> <td data-bbox="510 890 757 954">88,6 [79,3; 93,9]</td> <td data-bbox="757 890 987 954">77,0 [67,1; 84,2]</td> <td data-bbox="987 890 1223 954">94,0 [87,7; 98,1]</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="159 954 1223 1002">Ansprechrate (ORR) in 6 Monaten</td> </tr> <tr> <td data-bbox="159 1002 510 1066">Komplettremission (CR/CRi) ^b</td> <td data-bbox="510 1002 757 1066">66 (83,5 %)</td> <td data-bbox="757 1002 987 1066">66 (68,0 %)</td> <td data-bbox="987 1002 1223 1066">86 (87,8 %)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="159 1066 510 1114">Nicht in CR/CRi</td> <td data-bbox="510 1066 757 1114">7 (8,9 %)</td> <td data-bbox="757 1066 987 1114">7 (7,2 %)</td> <td data-bbox="987 1066 1223 1114">12 (12,2 %)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="159 1114 510 1161">Unbekannt, n (%)</td> <td data-bbox="510 1114 757 1161">6 (7,6)</td> <td data-bbox="757 1114 987 1161">24 (24,7) ^c</td> <td data-bbox="987 1114 1223 1161">0</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="159 1161 1223 1209">Ereignisfreies Überleben (EFS)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="159 1209 510 1262">nach 6 Monaten % [95 % KI]</td> <td data-bbox="510 1209 757 1262">71,7 [59,8; 80,6]</td> <td data-bbox="757 1209 987 1262">72,0 [61,6; 80,1]</td> <td data-bbox="987 1209 1223 1262">67,5 [56,5; 77,6]</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="159 1262 1223 1350">CR: Komplettremission [Komplettremission]; EES = Efficacy Evaluable Set; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; ORR: Overall Response Rate [Gesamtansprechrate]; PD: Progressive Disease</p>	ELIANA Datenschnitt 01. Juli 2019	Full Analysis Set (infused) N = 79	Enrolled Set (ITT) N = 97	CIMBTR (EES) ^a , 31.05.2019 N = 98	Gesamtüberleben (OS)				nach 6 Monaten % [95 % KI]	88,6 [79,3; 93,9]	77,0 [67,1; 84,2]	94,0 [87,7; 98,1]	Ansprechrate (ORR) in 6 Monaten				Komplettremission (CR/CRi) ^b	66 (83,5 %)	66 (68,0 %)	86 (87,8 %)	Nicht in CR/CRi	7 (8,9 %)	7 (7,2 %)	12 (12,2 %)	Unbekannt, n (%)	6 (7,6)	24 (24,7) ^c	0	Ereignisfreies Überleben (EFS)				nach 6 Monaten % [95 % KI]	71,7 [59,8; 80,6]	72,0 [61,6; 80,1]	67,5 [56,5; 77,6]	
ELIANA Datenschnitt 01. Juli 2019	Full Analysis Set (infused) N = 79	Enrolled Set (ITT) N = 97	CIMBTR (EES) ^a , 31.05.2019 N = 98																																		
Gesamtüberleben (OS)																																					
nach 6 Monaten % [95 % KI]	88,6 [79,3; 93,9]	77,0 [67,1; 84,2]	94,0 [87,7; 98,1]																																		
Ansprechrate (ORR) in 6 Monaten																																					
Komplettremission (CR/CRi) ^b	66 (83,5 %)	66 (68,0 %)	86 (87,8 %)																																		
Nicht in CR/CRi	7 (8,9 %)	7 (7,2 %)	12 (12,2 %)																																		
Unbekannt, n (%)	6 (7,6)	24 (24,7) ^c	0																																		
Ereignisfreies Überleben (EFS)																																					
nach 6 Monaten % [95 % KI]	71,7 [59,8; 80,6]	72,0 [61,6; 80,1]	67,5 [56,5; 77,6]																																		

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>[Krankheitsprogression]; PR: Partial Remission [Teilremission]; SD = Stable Disease [Stabile Erkrankung].</p> <p>a: Patienten des TIS mit einer minimalen Nachbeobachtungsdauer von 3 Monaten. b: Bestes Gesamtansprechen in Form einer CR oder CRi. c: Nicht-infundierte Patienten der ITT wurden als unbekannt gewertet.</p> <p>Die Ergebnisse der CIMBTR-Analysen zur Wirksamkeit von Tisagenlecleucel im Anwendungsgebiet sind konsistent mit den Resultaten der ELIANA- und der ENSIGN-Studie. Tisagenlecleucel zeigt somit in der Routineversorgung eine ebenfalls überzeugend gute Wirksamkeit und eine vergleichbares Sicherheitsprofil wie in den Studien.</p> <p><i>EBMT</i></p> <p>Als zusätzliche Information wird ein erster Bericht aus dem EBMT Register vom 13. Mai 2020 vorgelegt (23). Dieser Bericht basiert auf einer aggregierten Auswertung des EBMT.</p> <p>Die ersten Ergebnisse des EBMT zeigen ein Ansprechen (Komplettremission) von 80 % der Patienten im Efficacy Evaluable Set (EES; alle infundierten Patienten, welche den Nachverfolgungsbogen zu Tag 100 ausgefüllt hatten) (23). Aufgrund der zum jetzigen Zeitpunkt limitiert vorliegenden Daten aus dem EBMT-Register sind die Anzahl der einbezogenen Patienten (N = 20 Patienten mit ALL, davon n = 15 im EES) sowie die mediane Nachbeobachtungszeit von 3,3 Monaten (Min: 0,6; Max: 12,4) noch gering. Jedoch weisen die initialen Ansprechraten auf ein konsistentes Bild mit der ELIANA-Studie und den Ergebnissen des CIMBTR hin. Die ebenfalls präliminären Auswertungen zur Sicherheit und</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verträglichkeit bestätigen das gute Nutzen-Risiko-Profil von Tisagenlecleucel.</p>	
<p><u>Erfassung der Lebensqualität</u></p> <p>Die Beeinflussung der Lebensqualität durch eine weitere Therapie ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein wesentlicher Aspekt: Schließlich handelt es sich um Patienten in späteren Therapielinien, die zum Großteil austerapiert sind und mehrfache Chemotherapien und Stammzelltransplantation durchlaufen haben. So liegt die Lebensqualität, gemessen mittels PedsQL, 12 Monate nach einer allogenen Stammzelltransplantation bei einem Summenwert von 70 Punkten und damit 13 Punkte unter dem Normwert einer gesunden Population. Ein Unterschied von 4,4 Punkten wird bereits als klinisch relevant eingestuft (24). Die Ergebnisse zur Lebensqualität fanden durch die EMA auch Eingang in die Fachinformation und wurden dort als „insgesamt klinisch bedeutsame Verbesserung der HRQoL nach der Infusion von Kymriah“ beurteilt (1).</p> <p>Zur Bewertung der Lebensqualität wurden in der ELIANA-Studie der EQ-5D und der PedsQL eingesetzt. Beide Instrumente sind validierte Fragebögen zur Bestimmung der Veränderungen in der Lebensqualität der Patienten.</p> <p>Der EQ-5D ist ein krankheitsübergreifender validierter Fragebogen zur präferenzbasierten Erfassung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (25). Er besteht aus zwei Teilen, dem EQ-5D Descriptive System und der EQ-5D Visual Analogue Scale (VAS). Der EQ-5D ist für die Anwendung ab einem Alter von zwölf Jahren ausgelegt. Für Kinder im Alter von acht bis</p>	<p><i>Gesundheitszustand</i></p> <p>Der Gesundheitszustand wurde in der Studie ELIANA mittels visueller Analogskala des EQ-5D VAS erhoben.</p> <p>Die Erhebung erfolgte nur bei Patienten, welche mindestens 8 Jahre alt waren. Auch bei ausschließlicher Betrachtung dieser Patientengruppe betrug die Rücklaufquote der Fragebögen nur zum Zeitpunkt des Screenings über 70 %. Die Daten werden somit nicht als verwertbar eingestuft.</p> <p><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i></p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie ELIANA mittels PedsQL-Fragebogen erhoben. Der Fragebogen ist aus vier multidimensionalen Skalen (physische Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion und schulische Funktion) und drei Summenwerten (Gesamtscore, Summenwert zur physischen Gesundheit; Summenwert zur psychosozialen Gesundheit) zusammengesetzt.</p> <p>Die Erhebung erfolgte nur bei Patienten, welche mindestens 8 Jahre alt waren. Auch bei ausschließlicher Betrachtung dieser Patientengruppe war die Rücklaufquote der Fragebögen während des gesamten Studienverlaufs stets unter 70 %. Die Daten werden somit nicht als verwertbar eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zwölf Jahren wurde in der Studie ELIANA eine kindergerechte Version (EQ5DY) eingesetzt, die für Kinder ab acht Jahren ausgelegt ist.</p> <p>Der PedsQL ist ein validiertes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen. Er besteht aus vier multidimensionalen Skalen und drei Summenwerten. Die Werte für die vier multidimensionalen Skalen und die drei Summenwerten können zwischen 0 und 100 liegen. Höhere Werte entsprechen eine bessere Lebensqualität. Als klinische Relevanzschwelle wird in der Literatur eine MID von 4,4 für den Gesamtwert des Patientenfragebogens angegeben.</p> <p>Der Fragebogen liegt sowohl in Versionen vor, welche durch die Patienten selbst ausgefüllt werden (Child Self-Report) sowie in Versionen, die für eine Beantwortung durch die Eltern vorgesehen sind (Parent Proxy-Report). Während der Parent Proxy-Report bereits in einer Version für Kinder von 2 - 4 Jahren vorliegt, ist der Child Self-Report frühestens für Kinder von 5 - 7 Jahren vorgesehen, wird aber in dieser Version noch in Form eines Interviews mit dem Kind durch die Eltern ausgefüllt. Eine direkte Anwendung durch die Kinder selbst (self-administration) nach Anleitung ist erst für die Versionen ab 8 Jahren vorgesehen. Da in der ELIANA-Studie eine Erhebung der Lebensqualität unbeeinflusst von den Eindrücken der Eltern erfolgen sollte, wurde mit Amendment 3 des Studienprotokolls auf die Anwendung des Child Self-Report für die Altersgruppe von 5 bis 7 Jahren verzichtet und die Lebensqualität für Kinder ab 8 Jahren erhoben.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung stellt der G-BA fest, dass die Rücklaufquote der Fragebögen zu keiner Zeit das Ziel von 70 % erreichte und verzichtet deshalb auf die Darstellung der Ergebnisse. Dabei wurden die Rücklaufquoten jedoch anhand der gesamten Studienpopulation berechnet</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>obwohl der PedsQL bei Kindern unter 8 Jahren, wie oben dargestellt, nicht zur Anwendung kam. Berücksichtigt man die Rücklaufquoten in der Studienpopulation, die nach Protokoll die Lebensqualität ausfüllen durften, sind die Rücklaufquoten ausreichend hoch, um eine valide Aussage für die Patienten über 8 Jahren zu treffen. Die Lebensqualität dieser stark vorbehandelten Kinder, die zu Baseline eine klinisch relevante, deutlich niedrigere Lebensqualität als gesunde Kinder hatten, erreichen bereits zu Tag 28 eine klinische relevante Verbesserung ihrer Lebensqualität. Die Lebensqualität verbessert sich kontinuierlich in den darauffolgenden Monaten.</p> <p>Die meisten mit Tisagenlecleucel behandelten Kinder können bereits nach wenigen Wochen wieder in ihr normales Leben zurückkehren. Dies ist im Anschluss an eine allogene Stammzelltransplantation nicht möglich. Die Patienten erreichen nach einer Kymriah-Infusion, gemessen sowohl mittels EQ-5D und als auch des PedsQL, wieder Normalwerte ihrer Lebensqualität (26).</p>	
<p><u>Operationalisierung der primären und sekundären Follow-up Phase der ELIANA & ENSIGN</u></p> <p>In der Nutzenbewertung wurde die differenzierte Erhebung unerwünschter Ereignisse (UE) in der primären und sekundären Follow-up Phase der ELIANA und ENSIGN Studien, basierend auf Amendment 3 des jeweiligen Studienprotokolls, angemerkt.</p> <p>In der ELIANA und ENSIGN Studie wurde eine mit den Behörden abgestimmte differenzierte UE Erhebung für die primäre und sekundäre</p>	<p>Eine vollständige Erfassung der unerwünschten Ereignisse erfolgte ab Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion bis zum Studienmonat 12 der primären Nachbeobachtungsphase. Sowohl nach Studienmonat 12 als auch bei Übergang in die sekundäre Nachbeobachtungsphase erfolgte die Erhebung von unerwünschten Ereignissen nur noch selektiv. Der Nachbeobachtungszeitraum der ersten 12 Monate war in die Phasen „Chemotherapie zur Lymphozytendepletion“,</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Follow-up Phase definiert. Es wurde der Leitfaden zur Nachverfolgung von Sicherheit und Wirksamkeit sowie zum Risikomanagement von ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products) der EMA gefolgt (27).</p> <p>Das Vorgehen stellt somit sicher, dass zielt darauf ab, alle UE und SUE während der akuten Phase nach Tisagenlecleucel-Gabe zu erfassen, gefolgt von weiteren Phasen (innerhalb von 8 Wochen nach Infusion, 8 Wochen bis 12 Monate nach Infusion und länger als 12 Monate nach Infusion) mit dem jeweiligen Fokus auf der Erfassung von UE, die als medizinisch relevant und im Zusammenhang mit Tisagenlecleucel angesehen werden, um das Sicherheitsprofil von Tisagenlecleucel und die Langzeit-Effekte weiter zu charakterisieren.</p> <p>Patienten werden in der primären Follow-up Phase so lange beobachtet, bis sie aufgrund von Krankheitsprogress, Rezidiv nach Remission, Folgetherapien während Remission (z. B. SZT) oder dem Wunsch, aus der primären Follow-up Phase auszuschneiden, von der primären Follow-up Phase in die sekundäre Follow-up Phase übertreten.</p> <p>In der sekundären Phase handelt es sich hauptsächlich um Patienten mit Krankheitsprogress. Eine Erhebung der UE sowie der Begleitmedikationen würde in dieser Phase hauptsächlich die UE der Folgebehandlungen und/oder die UE und Symptome berichten, die in Verbindung mit der Krankheitsprogression stehen, und dadurch keine eindeutige Zuordnung zu der Tisagenlecleucel-Therapie mehr zuließen.</p> <p>Die während der primären Follow-up Phase berichteten unerwünschten Ereignisse bis 12 Monate nach Tisagenlecleucel-Infusion schließen jedes neuauftretende oder sich verschlechternde UE aller Grade ein, wie in Tabelle 5 dargestellt. Ab Monat 12 nach Infusion wird jedes</p>	<p>„Infusion bis Studienwoche 8“ und „Studienwoche 9 bis Studienmonat 12“ unterteilt.</p> <p>Innerhalb der ersten auf die Infusion folgenden Wochen trat bei 83,5 % der Patienten der ELIANA-Studie und 84,4 % der Patienten der ENSIGN-Studie ein unerwünschtes Ereignis der CTCAE-Grade 3/4 auf. In der darauffolgenden Zeit bis Studienmonat 12 traten in beiden Studien noch bei knapp 50 % der Patienten ein solches Ereignis auf. Schwerwiegende UEs traten in den Studien bei 68,4 % bzw. 71,9 % der Patienten im Zeitraum ab Infusion bis einschließlich Studienwoche 8 auf. Im Zeitraum von Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 wiesen 31,1 % bzw. 37,5 % der Patienten ein schwerwiegendes UE auf.</p> <p>Das UE von besonderem Interesse „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ erlitten in der Studie ELIANA 77,2 % der Patienten und in der Studie ENSIGN 78,1 % der Patienten.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)													
<p>schwerwiegenden UE, darunter UE mit Todesfolge, jedes UE in der Studienbehandlung und jedes UE aufgrund von Infektionen sowie neuauftretende oder sich verschlechternde ausgewählte UE berichtet. Es werden dadurch alle UE und SUE während der akuten Phase nach Gabe als auch medizinisch relevante Langzeit-Effekte erfasst.</p> <p>Für Patienten, die in die sekundäre Follow-up Phase übergangen und Folgetherapien erhielten, wurden die in Tabelle 5 dargestellten neuauftretenden oder sich verschlechternden ausgewählten UE berichtet.</p> <p>Tabelle 5: Gegenüberstellung der erfassten unerwünschten Ereignisse und Begleitmedikationen sowie der geplanten Visiten während der primären bzw. sekundären Follow-up Phase der ELIANA und ENSIGN Studie</p> <table border="1" data-bbox="159 887 1223 1362"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Primäre Follow-up Phase</th> <th>Sekundäre Follow-up Phase</th> </tr> <tr> <th><12 Monate</th> <th>≥12 bis 60 Monate nach Infusion</th> <th>≥12 bis 60 Monate nach Infusion</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Unerwünschtes Ereignis</td> <td>Jedes neue oder sich verschlechtern den UE aller Grade</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - Jedes SUE (darunter jedes UE mit Todesfolge) - jedes UE in Zusammenhang mit Studienbehandlung - jede Infektion (darunter schwerwiegende Infektionen und Infektionen durch opportunistische Erreger) - Neuauftreten / Verschlechterung: <ul style="list-style-type: none"> o Neurologische Ereignisse o Autoimmunerkrankungen </td> <td> Neuauftreten / Verschlechterung: <ul style="list-style-type: none"> o Neurologische Ereignisse o Autoimmunerkrankungen o Hämatologische Erkrankungen o UE ≥ Grad 3 oder UE in Zusammenhang mit Tisagenlecleucel </td> </tr> </tbody> </table>		Primäre Follow-up Phase		Sekundäre Follow-up Phase	<12 Monate	≥12 bis 60 Monate nach Infusion	≥12 bis 60 Monate nach Infusion	Unerwünschtes Ereignis	Jedes neue oder sich verschlechtern den UE aller Grade	<ul style="list-style-type: none"> - Jedes SUE (darunter jedes UE mit Todesfolge) - jedes UE in Zusammenhang mit Studienbehandlung - jede Infektion (darunter schwerwiegende Infektionen und Infektionen durch opportunistische Erreger) - Neuauftreten / Verschlechterung: <ul style="list-style-type: none"> o Neurologische Ereignisse o Autoimmunerkrankungen 	Neuauftreten / Verschlechterung: <ul style="list-style-type: none"> o Neurologische Ereignisse o Autoimmunerkrankungen o Hämatologische Erkrankungen o UE ≥ Grad 3 oder UE in Zusammenhang mit Tisagenlecleucel 			
		Primäre Follow-up Phase		Sekundäre Follow-up Phase										
	<12 Monate	≥12 bis 60 Monate nach Infusion	≥12 bis 60 Monate nach Infusion											
Unerwünschtes Ereignis	Jedes neue oder sich verschlechtern den UE aller Grade	<ul style="list-style-type: none"> - Jedes SUE (darunter jedes UE mit Todesfolge) - jedes UE in Zusammenhang mit Studienbehandlung - jede Infektion (darunter schwerwiegende Infektionen und Infektionen durch opportunistische Erreger) - Neuauftreten / Verschlechterung: <ul style="list-style-type: none"> o Neurologische Ereignisse o Autoimmunerkrankungen 	Neuauftreten / Verschlechterung: <ul style="list-style-type: none"> o Neurologische Ereignisse o Autoimmunerkrankungen o Hämatologische Erkrankungen o UE ≥ Grad 3 oder UE in Zusammenhang mit Tisagenlecleucel 											

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Hämatologische Erkrankungen ○ UE ≥ Grad 3 oder UE in Zusammenhang mit Tisagenlecleucel ○ Positiv auf replikationskompetentes Lentivirus ○ Vektorinsertion nahe Onkogen ○ Neue Tumorerkrankung ○ Progressive multifokale Leukoenzephalopathie ○ HBV Reaktivierung 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Positiv auf replikationskompetentes Lentivirus ○ Vektorinsertion nahe Onkogen ○ Neue Tumorerkrankung ○ Progressive multifokale Leukoenzephalopathie ○ HBV Reaktivierung 		
Begleitmedikation	Jede Medikation	<ul style="list-style-type: none"> - Medikation in Zusammenhang zu den definierten UE und SUE - Erbgutverändernde Medikamente - Bestrahlung und antineoplastische Therapien - Immunoglobulintherapien - Immunosuppressive Medikamente - Investigative Therapien 	<ul style="list-style-type: none"> - Intravenöse Immunoglobulintherapie - Erste Antineoplastische Therapie bei Patienten in Remission 		
geplante Visiten	D1, D2, D4, D7, D11, D14, D17, D21, D28, M2, M3, M4, M5, M6, M9	M12, M15, M18, M21, M24, M30, M36, M42, M48, M54, M60	M12, M24, M36, M48, M60		
<p>Zum Zeitpunkt des Amendment 3 der ELIANA-Studie vom 13. April 2016 waren in der Studie 69 Patienten eingeschlossen, von denen sich 41 bereits in Behandlung befanden. Zum Zeitpunkt des Amendment 3 der ENSIGN-</p>					

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studie vom 28. April 2016 waren 35 Patienten in die Studie aufgenommen, von denen 29 bereits mit Tisagenlecleucel infundiert wurden.</p> <p>In der Studie ELIANA befanden sich insgesamt 79 Patienten in der primären Follow-up Phase und die mediane Beobachtungsdauer betrug 9,5 Monate (Min: 0,4; Max: 47,4). In die sekundäre Follow-up Phase traten 34 Patienten ein und die mediane Beobachtungsdauer betrug 11,1 Monate (Min: 0,3; Max: 40,9). In der Studie ENSIGN befanden sich insgesamt 64 Patienten in der primären Follow-up Phase und die mediane Beobachtungsdauer betrug 6,3 Monate (Min: 0,4; Max: 48,1). In die sekundäre Follow-up Phase traten 17 Patienten ein und die mediane Beobachtungsdauer betrug 9,9 Monate (Min: 0,8; Max: 43,6).</p>	
<p><u>Ergänzende Ausführungen zum Studienverlauf und zur Studiensumsetzung</u></p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung traten in Bezug zum Studienverlauf und zur Studiensumsetzung Fragen zu folgenden Themen auf:</p> <ul style="list-style-type: none">• Ablauf der Rekrutierung - weitere Patienten in der Studie ELIANA.• Erfassung des Zytokin-Freisetzungssyndroms nach CTCAE.• Definition der AESI. <p><i>Ablauf der Rekrutierung - weitere Patienten in der Studie ELIANA:</i></p> <p>Wie auf Seite 20 der Version 6 des Studienprotokolls der ELIANA-Studie beschrieben, wurde die Rekrutierungsphase der Studie am 01. Februar 2017 beendet. Zu diesem Zeitpunkt waren insgesamt 92 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 75 mit Tisagenlecleucel infundiert worden waren.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit Amendment 5 des Studienprotokolls, das auf Anfrage durch die japanische Behörde für Arzneimittel und Medizinprodukte (PDMA) erarbeitet und am 04. April 2017 in Kraft getreten ist, wurde eine weitere Rekrutierungsphase für die Aufnahme von fünf zusätzlichen japanischen Patienten geöffnet. Nach Einschluss von fünf japanischen Patienten wurde den japanischen Behörden ein Interimsbericht vom 13. April 2018 vorgelegt. Zu diesem Zeitpunkt waren in der Studie insgesamt 97 Patienten eingeschlossen (92 Patienten der abgeschlossenen Rekrutierungsphase plus 5 japanische Patienten), die die Gesamtpopulation für die Analysen des Datenschnittes vom 01. Juli 2019 darstellen und die im Studienbericht vom 27. November 2019 sowie in dem G-BA vorgelegten Nutzenbewertungsdossier vom 16. März 2020 vollständig abgebildet sind.</p> <p>Amendment 6 des Studienprotokolls vom 21. März 2019 wurde auf Empfehlung der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) erarbeitet, um den Einschluss von Hochrisiko-Patienten an ausschließlich US-amerikanischen Studienzentren zu ergänzen. Geplant war der Einschluss von insgesamt 15 zusätzlichen ALL Patienten, die entweder ein sehr hohes Risiko für ein Rezidiv besitzen (Kohorte I) oder die Tisagenlecleucel innerhalb von 6 Monaten nach einer allo-SZT erhalten haben (Kohorte II). Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 01. Juli 2019 konnten jedoch noch keine Patienten in eine der beiden Kohorten rekrutiert werden. Im Oktober 2019 konnte ein Patient in Kohorte 1 eingeschlossen werden, bevor die Rekrutierung am 19. Juni 2020 aufgrund der zu niedrigen Patientenzahlen eingestellt wurde. Der einzelne zusätzlich rekrutierte Patient aus Kohorte 1 ist nicht Teil der im Studienbericht oder Nutzenbewertungsdossier dargestellten Auswertungen und ist nicht Teil des durch die EMA genehmigten Anwendungsgebiet.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Knochenmarksversagen), Exazerbation von Graft-versus-Host-Reaktion, Übertragung von Infektionserregern und die Abnahme der Zellviabilität aufgrund unsachgemäßer Behandlung des Produktes (3).</p> <p>In der Nutzenbewertung wurde richtig bemerkt, dass die Auswertung der potenziellen AESI in Modul 4 nicht dargestellt wurden, sind jedoch im jeweiligen eingereichten CSR dargestellt (ELIANA Abschnitt 12.4.2 auf Seite 116; ENSIGN Abschnitt 12.3.5 auf Seite 110). Die potenziellen Risiken werden ergänzend im Folgenden aufgeführt.</p> <p>Von acht definierten unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse basierend auf potenziellen Risiken traten in den Studien ELIANA und ENSIGN vier auf, darunter Hämatologische Erkrankungen, Exazerbation der Graft-versus-Host-Reaktion, sekundäre maligne Erkrankungen sowie Hirnödeme (29).</p> <p>In der ELIANA-Studie trat der überwiegende Anteil der AESI innerhalb von 8 Wochen nach Infusion mit Tisagenlecleucel auf. Zeitpunktunabhängig trat über die gesamte Studiendauer mindestens ein AESI jeglichen Grades, basierend auf potenziellen Risiken, nach Tisagenlecleucel-Infusion bei insgesamt 70,9 % bzw. schwere AESI von Grad 3 oder 4 bei 67,1 % der Patienten auf (siehe Tabelle 6). Während der Lymphozytendepletion trat bei 27,3 % der Patienten mindestens ein AESI jeglichen Grades auf, die vollständig von Grad 3 oder 4 waren. Vor Behandlung betrug der Anteil an Patienten mit mindestens einem AESI jeglichen Grades 56,7 % bzw. 53,6 % für Grad 3 oder 4, die vollständig nicht mit der Studienmedikation in Verbindung standen. Mit der Studienmedikation assoziierte AESI jeglichen Grades, basierend auf potenziellen Risiken, traten nach Tisagenlecleucel-Infusion bei insgesamt 46,8 % bzw. von Grad 3 oder 4 bei 45,6 % der</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten auf. Therapieassoziierte AESI traten während der Lymphozytendepletion bei nur 2 Patienten (2,6 %) auf (siehe Tabelle 7) (29).</p> <p>Unter den AESI basierend auf potenziellen Risiken traten vorrangig hämatologische Erkrankungen bei 69,6 % der Patienten auf, die zu einem hohen Anteil von Grad 3 oder 4 waren. Diese AESI traten innerhalb der ersten 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion auf und klangen mehrheitlich innerhalb von 12 Monaten nach Infusion ab. Hämatologische Erkrankungen traten auch unabhängig von Tisagenlecleucel vor der Behandlung bei 55,7 % und während der Lymphozytendepletion bei 27,3 % der Patienten auf. Mit der Studienmedikation assoziiert waren Hämatologische Erkrankungen bei 46,8 % der Patienten nach Tisagenlecleucel-Infusion und bei 2,6 % der Patienten während der Lymphozytendepletion.</p> <p>Eine Exazerbation der Graft-versus Host-versus Host-Reaktion trat bei zwei Patienten (2,5 %) nach mehr als 9 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion auf und stand nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation. Für einen Patienten wurde die Exazerbation der Graft-versus-Host-Reaktion vor Behandlung verzeichnet.</p> <p>Sekundäre maligne Erkrankungen traten bei einem Patienten (1,3 %) nach mehr als 9 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion auf und war als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingestuft worden.</p>	

Tabelle 6: Ergebnisse für Endpunkt AESI basierend auf potenziellen Risiken aus Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ELIANA Datenschnitt: 01.07.2019 AESI (potenzielle Risiken)	vor Behandlung	Während Lympho- depletion	Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion	innerhalb 8 Wochen nach Infusion	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion
	97 (100 %)	77 (100 %)	79 (100 %)	79 (100 %)	74 (100 %)	49 (100 %)
Gesamt	55 (56,7)	21 (27,3)	56 (70,9)	52 (46,8)	28 (37,8)	8 (16,3)
<i>CTCAE-Grad 3</i>	25 (25,8)	3 (3,9)	22 (27,8)	18 (22,8)	11 (14,9)	2 (4,1)
<i>CTCAE-Grad 4</i>	27 (27,8)	18 (23,4)	31 (39,2)	30 (38,0)	8 (10,8)	2 (4,1)
Hämatologische Erkrankungen	54 (55,7)	21 (27,3)	55 (69,6)	52 (65,8)	26 (35,1)	7 (14,3)
<i>CTCAE-Grad 3</i>	24 (24,7)	3 (3,9)	21 (26,6)	18 (22,8)	9 (12,2)	2 (4,1)
<i>CTCAE-Grad 4</i>	27 (27,8)	18 (23,4)	31 (39,2)	30 (38,0)	8 (10,8)	2 (4,1)
Exazerbation der GvH Reaktion	1 (1,0)	0	2 (2,5)	0	2 (2,7)	1 (2,0)
<i>CTCAE-Grad 3</i>	1 (1,0)	0	2 (2,5)	0	2 (2,7)	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	0	0	0	0
Sekundäre maligne Erkrankungen	0	0	1 (1,3)	0	1 (1,4)	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	0	0	1 (1,3)	0	1 (1,4)	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	0	0	0	0

Tabelle 7: Ergebnisse für Endpunkt AESI basierend auf potenziellen Risiken, bei denen ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wird, aus Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ELIANA Datenschnitt: 01.07.2019 AESI (potenzielle Risiken) <u>vermuteter Zusammenhang mit Tisagenlecleucel</u>	Während Lymphodepletion 77 (100 %)	Zeitpunktunabhängig nach Infusion 79 (100 %)	innerhalb 8 Wochen nach Infusion 79 (100 %)	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion 74 (100 %)	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion 49 (100 %)	
Gesamt	2 (2,6)	37 (46,8)	35 (44,3)	13 (17,6)	2 (4,1)	
<i>CTCAE-Grad 3</i>	0	16 (20,3)	15 (19,0)	4 (5,4)	0	
<i>CTCAE-Grad 4</i>	2 (2,6)	20 (25,3)	19 (24,1)	4 (5,4)	0	
Hämatologische Erkrankungen	2 (2,6)	37 (46,8)	35 (44,3)	13 (17,6)	2 (4,1)	
<i>CTCAE-Grad 3</i>	0	16 (20,3)	15 (19,0)	4 (5,4)	0	
<i>CTCAE-Grad 4</i>	2 (2,6)	20 (25,3)	19 (24,1)	4 (5,4)	0	
<p>In der ENSIGN-Studie trat der überwiegende Anteil der AESI innerhalb von 8 Wochen nach Infusion mit Tisagenlecleucel auf. Zeitpunktunabhängig trat über die gesamte Studiendauer mindestens ein AESI jeglichen Grades, basierend auf potenziellen Risiken, nach Tisagenlecleucel-Infusion bei 87,5 % der Patienten bzw. schwere AESI von Grad 3 oder 4 bei 79,7 % der Patienten auf (siehe Tabelle 8). Während der Lymphozytendepletion trat bei 49,2 % der Patienten mindestens ein AESI jeglichen Grades auf, die vollständig von Grad 3 oder 4 waren. Vor Behandlung betrug der Anteil an Patienten mit mindestens einem AESI jeglichen Grades 56,0 % bzw. 54,6 % für Grad 3 oder 4, die vollständig nicht mit der Studienmedikation in Verbindung standen. Mit der Studienmedikation assoziierte AESI jeglichen Grades, basierend auf potenziellen Risiken, traten nach Tisagenlecleucel-Infusion bei insgesamt 59,4 % bzw. von Grad 3 oder 4 bei 54,7 % der</p>						

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten auf. Therapieassoziierte AESI traten während der Lymphozytendepletion bei nur einem Patienten (1,6 %) auf (siehe Tabelle 9) (29).</p> <p>Unter den AESI basierend auf potenziellen Risiken traten vorrangig hämatologische Erkrankung bei 81,3 % der Patienten auf, die zu einem hohen Anteil von Grad 3 oder 4 waren. Diese AESI traten innerhalb der ersten 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion auf und klangen mehrheitlich innerhalb von 12 Monaten nach Infusion ab. Hämatologische Erkrankungen traten auch unabhängig von Tisagenlecleucel vor der Behandlung bei 56,0 % und während der Lymphozytendepletion bei 49,2 % der Patienten auf bzw. blieben erkrankungsbedingt bestehen. Mit der Studienmedikation assoziiert waren Hämatologische Erkrankungen bei 57,8 % der Patienten nach Tisagenlecleucel-Infusion und bei 1,6 % der Patienten während der Lymphozytendepletion.</p> <p>Eine Exazerbation der Graft-versus-Host-Reaktion trat bei vier Patienten (6,3 %) überwiegend nach mehr als 9 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion auf standen in zwei Fällen im Zusammenhang mit der Studienmedikation.</p> <p>Sekundäre maligne Erkrankungen traten bei zwei Patienten (3,1 %) nach mehr als 9 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion auf und waren als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation eingestuft worden.</p> <p>Ein Hirnödem trat bei einem Patienten (1,6 %) innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion auf und stand in Zusammenhang mit der Studienmedikation.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 8: Ergebnisse für Endpunkt AESI basierend auf potenziellen Risiken aus Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel							
ENSIGN Datenschnitt 24.05.2019 AESI (potenzielle Risiken)	vor Behandlung 75 (100 %)	Während Lympho- depletion 61 (100 %)	Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion 64 (100 %)	innerhalb 8 Wochen nach Infusion 64 (100 %)	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion 56 (100 %)	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion 32 (100 %)	
Gesamt	42 (56,0)	30 (49,2)	56 (87,5)	49 (76,6)	19 (33,9)	9 (28,1)	
<i>CTCAE-Grad 3</i>	16 (21,3)	9 (14,8)	11 (17,2)	11 (17,2)	7 (12,5)	2 (6,3)	
<i>CTCAE-Grad 4</i>	25 (33,3)	21 (34,4)	40 (62,5)	34 (53,1)	6 (10,7)	3 (9,4)	
Hämatologische Erkrankungen	42 (56,0)	30 (49,2)	52 (81,3)	47 (73,4)	16 (28,6)	7 (21,9)	
<i>CTCAE-Grad 3</i>	16 (21,3)	9 (14,8)	11 (17,2)	11 (17,2)	7 (12,5)	2 (6,3)	
<i>CTCAE-Grad 4</i>	25 (33,3)	21 (34,4)	39 (60,9)	34 (53,1)	6 (10,7)	2 (6,3)	
Exazerbation der GvH Reaktion	0	0	4 (6,3)	1 (1,6)	3 (5,4)	1 (3,1)	
<i>CTCAE-Grad 3</i>	0	0	0	0	0	0	
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	0	0	0	0	
Sekundäre maligne Erkrankungen	0	0	2 (3,1)	0	2 (3,6)	1 (3,1)	
<i>CTCAE-Grad 3</i>	0	0	0	0	0	0	
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	1 (1,6)	0	0	1 (3,1)	
Hirnödem	0	0	1 (1,6)	1 (1,6)	0	0	
<i>CTCAE-Grad 3</i>	0	0	0	0	0	0	
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	0	0	0	0	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tabelle 9: Ergebnisse für Endpunkt AESI basierend auf potenziellen Risiken, bei denen ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wird, aus Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel</p>						
ENSIGN 24.05.2019 AESI (potenzielle Risiken) <u>vermuteter Zusammenhang mit Tisagenlecleucel</u>	Während Lymphodepletion 61 (100 %)	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion 64 (100 %)	innerhalb 8 Wochen nach Infusion 64 (100 %)	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion 56 (100 %)	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion 32 (100 %)	
Gesamt	1 (1,6)	38 (59,4)	35 (54,7)	15 (26,8)	5 (15,6)	
<i>CTCAE-Grad 3</i>	0	11 (17,2)	11 (17,2)	6 (10,7)	1 (3,1)	
<i>CTCAE-Grad 4</i>	1 (1,6)	24 (37,5)	20 (31,3)	5 (8,9)	0	
Hämatologische Erkrankungen	1 (1,6)	37 (57,8)	33 (51,6)	14 (25,0)	5 (15,6)	
<i>CTCAE-Grad 3</i>	0	11 (17,2)	11 (17,2)	6 (10,7)	1 (3,1)	
<i>CTCAE-Grad 4</i>	1 (1,6)	24 (37,5)	20 (31,3)	5 (8,9)	0	
Exazerbation der GvH Reaktion	0	2 (3,1)	1 (1,6)	2 (3,6)	0	
<i>CTCAE-Grad 3</i>	0	0	0	0	0	
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	0	0	0	
Hirnödem	0	1 (1,6)	1 (1,6)	0	0	
<i>CTCAE-Grad 3</i>	0	0	0	0	0	
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	0	0	0	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
<p><u>Aktuelle Fachinformation und aktueller Risk-Management-Plan</u></p> <p><i>Fachinformation</i></p> <p>Die mit dem Dossier zur Neubewertung von Tisagenlecleucel (Kymriah®) eingereichte Fachinformation (FI) für beide im Dossier dargestellten Anwendungsgebiete:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anwendungsgebiet A: Rezidierte oder refraktäre pädiatrische akute lymphatische B-Zell-Leukämie (pädALL) • Anwendungsgebiet B: Rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) <p>spiegelt den Stand der Information zum September 2018 wider.</p> <p>Es liegt seit der Einreichung eine aktuelle Version der Fachinformation vor, welche dieser Stellungnahme beigelegt wurde (1). Es ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Änderungen. In Tabelle 10 werden die wesentlichen Änderungen zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 10: Wesentliche Änderungen in der Fachinformation</p> <table border="1" data-bbox="159 1189 1223 1396"> <thead> <tr> <th>Abschnitt der FI</th> <th>Formulierung Stand Sept. 2018 ^a</th> <th>Formulierung Stand Mrz. 2020 ^b</th> <th>Relevanz für die Nutzenbewertung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2.2</td> <td>1 bis 3 Infusionsbeutel enthalten insgesamt $1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8</td> <td>1 <i>oder mehrere</i> Infusionsbeutel enthalten insgesamt $1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8</td> <td><i>Keine.</i> Die Gesamtzahl der CAR-positiven lebensfähigen Zellen</td> </tr> </tbody> </table>	Abschnitt der FI	Formulierung Stand Sept. 2018 ^a	Formulierung Stand Mrz. 2020 ^b	Relevanz für die Nutzenbewertung	2.2	1 bis 3 Infusionsbeutel enthalten insgesamt $1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8	1 <i>oder mehrere</i> Infusionsbeutel enthalten insgesamt $1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8	<i>Keine.</i> Die Gesamtzahl der CAR-positiven lebensfähigen Zellen	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
Abschnitt der FI	Formulierung Stand Sept. 2018 ^a	Formulierung Stand Mrz. 2020 ^b	Relevanz für die Nutzenbewertung						
2.2	1 bis 3 Infusionsbeutel enthalten insgesamt $1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8	1 <i>oder mehrere</i> Infusionsbeutel enthalten insgesamt $1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8	<i>Keine.</i> Die Gesamtzahl der CAR-positiven lebensfähigen Zellen						

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	CAR-positive lebensfähige T-Zellen.	CAR-positive lebensfähige T-Zellen	bleibt ebenso unverändert wie die Dosierung von Tisagenlecleucel. Keine Änderung der Applikation, der Dosierung oder der Kosten.	
4.1	Kymriah wird angewendet zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierender (...) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie.	Kymriah wird angewendet zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis <u>einschließlich 25 Jahren</u> mit refraktärer oder rezidivierender (...) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie.	<u>Keine.</u> Die Formulierung verdeutlicht, dass das zugelassene Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2018 Patienten bis inkl. 25 Jahren einschließt. Dies wurde durch die Konkretisierung klargestellt. Es ergeben sich keine Änderungen hinsichtlich der Patientenzahlen.	
4.2	Vor der Infusion müssen mindestens vier Dosen Tocilizumab zur Anwendung beim Auftreten eines ZFS und eine Notfallausrüstung verfügbar sein.	Vor der Infusion müssen <u>für jeden Patienten Tocilizumab</u> zur Anwendung beim Auftreten eines ZFS und eine Notfallausrüstung verfügbar sein. <u>Das</u>	<u>Keine.</u> Die Formulierung aktualisiert die Anforderungen an das Behandlungszentrum. Dosierung, Wirksamkeit oder Sicherheit der Anwendung werden	

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<u>Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden Zugang zu zusätzlichen Dosen von Tocilizumab haben.</u>	davon nicht beeinflusst.	
4.2	N.e.	<u>Wenn das zu verabreichende Volumen von Kymriah ≤ 20 ml ist, kann die intravenöse Bolusgabe als alternative Verabreichungsmethode gewählt werden.</u>	<u>Keine.</u> Diese Option wurde neu eingefügt. Wirksamkeit oder Sicherheit der Anwendung werden davon nicht beeinflusst.	
4.2	Die Patienten sollten angewiesen werden, mindestens 4 Wochen nach der Infusion in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung zu bleiben.	Die Patienten sollten angewiesen werden, mindestens 4 Wochen nach der Infusion in der Nähe <u>(bis zu 2 Stunden Anfahrt)</u> einer qualifizierten klinischen Einrichtung zu bleiben.	<u>Keine.</u> Diese Spezifizierung konkretisiert die allgemeine Angabe „in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung“.	
4.4	Die Risikofaktoren zur Entstehung eines schweren ZFS bei erwachsenen	<u>Als ein Risikofaktor</u> für die Entstehung eines schweren ZFS bei erwachsenen DLBCL-Patienten	<u>Keine.</u> Der Risikofaktor wurde ergänzt. Das ZFS wurde hinsichtlich des Auftretens und des	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	DLBCL-Patienten sind nicht bekannt.	<u>wurde eine hohe Tumorlast vor der Infusion von Kymriah identifiziert.</u>	Schweregrades im Dossier bereits berichtet.
<p>a: Kymriah® 1,2 × 10⁶ bis 6 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion: Fachinformation Stand: 09.2018. b: Kymriah® 1,2 × 10⁶ bis 6 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion: Fachinformation Stand: 03.2020. EMA: European Medicines Agency [<i>Europäische Arzneimittel-Agentur</i>]; FI: Fachinformation; N. e.: Nicht enthalten; ZFS: Zytokin-Freisetzungssyndrom</p>			
<p>Risiko-Management-Plan</p> <p>Mit der Einreichung des Dossiers zur Nutzenbewertung am 16. März 2020 wurde der zu diesem Zeitpunkt gültige RMP Version 1.3 vorgelegt. Mit dieser Stellungnahme wird nun der aktuelle RMP in der Version 3.0 angefügt, mit einer Gültigkeit zum 01. Mai 2020, welcher die Version 2.1 des RMP (Implementierung am 27. März 2020) ersetzt (3).</p> <p>Am 28. August 2019 wurde bei der EMA eine Änderung der Fachinformation und der Gebrauchsinformation beantragt (Verfahren EMEA/H/C/004090/II/0013/G). In diesem Verfahren wurde der EMA auch die aktualisierte Version 2.0 des RMP vorgelegt. Während des Bewertungsverfahrens forderte die EMA (PRAC) Änderungen des RMP, welche von Novartis in die Version 2.1 des RMP 2.1 implementiert wurden. Der RMP Version 2.1 wurde am 03. März 2020 von der EMA genehmigt und am 27. März 2020 in Kraft gesetzt.</p> <p>Am Ende des Verfahrens EMEA/H/C/004090/II/0013/G ergaben sich kurzfristige Änderungen in der Fach- und Gebrauchsinformation. Da diese</p>			

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Änderungen nicht im RMP Version 2.1 implementiert waren, wurde der RMP in einem anschließenden Verfahren (EMA/H/C/004090/IB/0019) an die Fach- und Gebrauchsinformation angepasst. Die Version 3.0 des RMP wurde am 21. April 2020 von der EMA genehmigt und am 01. Mai 2020 in Kraft gesetzt.</p> <p>Neben der aktuellen Version 3.0 des RMP werden zusätzlich die Zusammenfassungen der wesentlichen Änderungen jeweils der RMP Versionen 1.3 zu 2.0, 2.0 zu 2.1 und 2.1 zu 3.0 in englischer Sprache dem Anhang der Stellungnahme beigelegt (3, 30-32).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 48, Tabelle 14, Aspekt Bewertung: Operational isierung (Seite 54)	<p><u>Erhebung und Erfassung der UE, die durch die Leukapherese auftraten</u></p> <p>Der G-BA weist darauf hin, dass die Erhebung und Erfassung der UE, die durch die Leukapherese auftraten, nicht abschließend beurteilt werden können. Hierzu liegt das Protokoll CTL019B2206 nicht vor.</p> <p><i>„Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben. Jedoch kann die Erhebung und Erfassung der UE, die durch die Leukapherese auftraten, nicht abschließend beurteilt werden. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass UE, die während der Leukapherese auftreten, gemäß Protokoll CTL019B2206 erhoben und dokumentiert werden. Dieses Protokoll liegt nicht vor und kann nicht beurteilt werden.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Jedes unerwünschte Ereignis oder jeder abnormale Laborwert während der Leukapherese musste durch den Prüfarzt kontrolliert werden, soweit das Ereignis nicht als krankheitsbedingt, Krankheitsprogression, interkurrente</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erkrankung oder in Zusammenhang mit einer Begleitmedikation stehend eingestuft wurde. Bei Auftreten entsprechender Toxizitäten oblag die Entscheidung über den Abschluss der Leukapherese dem Prüfarzt, die Reaktion auf Toxizitäten musste entsprechend lokaler Prozeduren der Prüfzentren erfolgen. Das entsprechende Protokoll ist dieser Stellungnahme als Anhang beigefügt (33).</p>	
<p>Seite 69, Zeilen 2–3 und Seite 70, Zeilen 1–3</p>	<p><u>Angaben zu Anzahl der Patienten mit einer allogene SZT nach Infusion mit Tisagenlecleucel in der Studie ELIANA und ENSIGN</u> Der G-BA weist auf folgendes: <i>„Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, die nach der Therapie mit Tisagenlecleucel eine allogene SZT erhielten, konnten in den Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) nicht identifiziert werden.“</i> Die Anzahl aller Stammzelltransplantationen nach Tisagenlecleucel Infusion sind sowohl für die ELIANA als auch für die ENSIGN-Studie in den jeweiligen Studienberichten (bzw.) gelistet (Studienbericht ELIANA vom 01. Juli 2019, Listing 16.2.5-6.4 auf Seite 5466;</p>	<p><u>Studie ELIANA</u> 51,9 % der ITT-Population erhielten nach der Tisagenlecleucel-Infusion weitere antineoplastische Therapien. Es liegen keine auswertbaren Daten zu dem Anteil an Patienten vor, welcher im Anschluss eine allogene Stammzelltransplantationen erhalten hat.</p> <p><u>Studie ENSIGN</u> 46,9 % der Patienten erhielten im Anschluss an die Tisagenlecleucel-Infusion eine andere antineoplastische Therapie. Auch in dieser Studie liegen keine auswertbaren Daten zu dem Anteil an Patienten vor, welcher im Anschluss eine allogene Stammzelltransplantationen erhalten hat.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienbericht ENSIGN vom 25. Mai 2019, Listing 16.2.5-6.4 auf Seite 5761). Die Anzahl der Patienten, welche innerhalb von 6 Monaten nach Tisagenlecleucel Infusion eine Stammzelltransplantation erhielten, während sie noch in Komplettremission waren, war in beiden Studien ein sekundärer Endpunkt und ist als solcher ebenfalls in den jeweiligen Studienberichten zu finden (Studienbericht ELIANA vom 01. Juli 2019, Abschnitt 11.1.3.6 auf Seite 86; Studienbericht ENSIGN vom 25. Mai 2019, Abschnitt 11.2.7 auf Seite 79).</p> <p>In der ELIANA-Studie wurden 6 Patienten innerhalb von 6 Monaten nach Infusion transplantiert, während sie in Tisagenlecleucel-induzierter kompletter Remission waren. 2 weitere Patienten wurden später als 6 Monate nach Infusion transplantiert, während sie noch in Komplettremission waren. In der ENSIGN-Studie wurden 5 Patienten innerhalb von 6 Monaten nach Infusion transplantiert, während sie nach Tisagenlecleucel in kompletter Remission waren.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kymriah® [online]. Stand: 03.2020. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 21.07.2020]. 2020.
2. Grupp, S., Hu, Z.-H., Zhang, Y., Keating, A., Pulsipher, M. A. et al. Tisagenlecleucel Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory Children and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Real World Experience from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) and Cellular Therapy (CT) Registry. Blood 2019; 134(Supplement_1): 2619.
3. Novartis. EU Safety Risk Management Plan (RMP) - CTL019 Tisagenlecleucel - Version 3.0. Stand: 20.03.2020. 2020.
4. Willasch, A. M., Peters, C., Sedláček, P., Dalle, J. H., Kitra-Roussou, V. et al. Myeloablative conditioning for allo-HSCT in pediatric ALL: FTBI or chemotherapy?-A multicenter EBMT-PDWP study. Bone marrow transplantation 2020.
5. Novartis. Clinical Trial Protocol - CCTL019A2205B - Long Term Follow-Up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CAR T-Cell Therapy. Version 00 (Original Protocol). Stand: 26.09.2014. 2014.
6. Novartis. Clinical Trial Protocol - CCTL019A2205B - Long Term Follow-Up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CAR T-Cell Therapy, Version 01. Stand: 21.01.2015. 2015.
7. Novartis. Clinical Trial Protocol - CCTL019A2205B - Long Term Follow-Up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CAR T-Cell Therapy. Version 02. Stand: 23.11.2016. 2016.
8. Novartis. Clinical Trial Protocol - CCTL019A2205B - Long Term Follow-Up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CAR T-Cell Therapy. Version 03. Stand: 12.07.2019. 2019.
9. Novartis. Annual Safety Report - CCTL019A2205B - Long Term Follow-Up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CD19 directed CAR T-Cell Therapy. Stand: 29.08.2019. 2019.
10. Novartis. Statistical Analysis Plan (SAP) - CCTL019A2205B - Long Term Follow-Up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CD19 directed CAR T-Cell Therapy. Final 1.0. Stand: 27.01.2020. 2020.
11. Novartis. Statistical Analysis Plan (SAP) - CCTL019A2205B - Long Term Follow-Up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CD19 directed CAR T-Cell Therapy. SAP Amendment. Stand: 28.05.2020. 2020.
12. Novartis. Statistical Analysis Plan (SAP) - CCTL019A2205B - Long Term Follow-Up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CD19 directed CAR T-Cell Therapy. SAP Amendment 2. Stand: 11.06.2020. 2020.
13. AMGEN GmbH. Fachinformation BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 03.2020. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 21.07.2020]. 2019.
14. Novartis. Study Report: Indirect Treatment Comparison of Overall Survival for Tisagenlecleucel vs. Blinatumomab in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Using Patient-Level Data. January, 2020. 2020.
15. Novartis. Report for additional analysis - CCTL019B2202 (ELIANA) - A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. Stand: 14.02.2020. 2020.
16. Novartis. Clinical Study Report (CSR) - CCTL019B2202 - A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with

- relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. Studienbericht. Stand: 17.12.2019. 2019.
17. Gore, L., Locatelli, F., Zugmaier, G., Handgretinger, R., O'Brien, M. M. et al. Survival after blinatumomab treatment in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer Journal* 2018; 8(9): 80.
 18. Novartis. Additional Subgroup Analyses for Indirect Treatment Comparisons of Tisagenlecleucel vs. Blinatumomab in Relapsed or Refractory Pediatric Young Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (pALL) using Patient-level Data (To Support G-BA Submission). Stand: 15.07.2020. 2020.
 19. Novartis. Non-Interventional Study Protocol (PASS) with secondary use of data - CCTL019B2401 Registry study to assess the long term safety of patients with B lymphocyte malignancies treated with tisagenlecleucel. Version 01. Stand: 27.08.2018. 2018.
 20. Novartis. Non-Interventional Study Protocol (PASS) with secondary use of data - CCTL019B2401 Registry study to assess the long-term safety of patients with B lymphocyte malignancies treated with tisagenlecleucel. Version 02. Stand: 12.11.2019. 2019.
 21. Novartis. Annual Safety Report - CCTL019B2401 - Non-Interventional Study Protocol with secondary use of data. Stand: 12.09.2019. 2019.
 22. Novartis. Statistical Analysis Plan (SAP) - CCTL019B2401 - Registry study to assess the long term safety of patients with B lymphocyte malignancies treated with tisagenlecleucel. Final 3.0. Stand: 24.06.2020. 2020.
 23. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). EBMT Report - Novartis CCTL019B2401. Stand: 13.05.2020. 2020.
 24. Clarke, S. A., Skinner, R., Guest, J., Darbyshire, P., Cooper, J. et al. Clinical outcomes and health-related quality of life (HRQOL) following haemopoietic stem cell transplantation (HSCT) for paediatric leukaemia. *Child: care, health and development* 2011; 37(4): 571-80.
 25. Rabin, R., de Charro, F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of medicine* 2001; 33(5): 337-43.
 26. Laetsch, T. W., Myers, G. D., Baruchel, A., Dietz, A. C., Pulsipher, M. A. et al. Patient-reported quality of life after tisagenlecleucel infusion in children and young adults with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia: a global, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2019; 20(12): 1710-8.
 27. European Medicines Agency (EMA). Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of Advanced Therapy Medicinal Products - Draft. Stand: 25.01.2018. 2018.
 28. National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 [online]. Stand: 14.06.2010. URL: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf [Zugriff: 20.07.2020]. 2010.
 29. Novartis. Nachreichung: Zusätzliche Analysen zur Stellungnahme Tisagenlecleucel (ALL), Verfahrensnummer 2020-03-15-D-529 2020.
 30. Novartis. EU Safety Risk Management Plan (RMP) - CTL019 Tisagenlecleucel - Changes Version 2.0 vs. Version 1.3. Stand: 02.08.2019. 2019.
 31. Novartis. EU Safety Risk Management Plan (RMP) - CTL019 Tisagenlecleucel - Changes Version 2.1 vs. Version 2.0. Stand: 17.01.2020. 2020.
 32. Novartis. EU Safety Risk Management Plan (RMP) - CTL019 Tisagenlecleucel - Changes Version 3.0 vs. Version 2.1. Stand: 20.03.2020. 2020.

33. Novartis. Protocol - CCTL019B2206 - A multicenter study of apheresis collection of peripheral blood mononuclear cells (PBMC) in patients with CD19 expressing malignancies who could be eligible for a CTL019 clinical research trial. Version 04. Stand: 13.06.2016. 2016.

5.2 Stellungnahme: Gilead Sciences GmbH

Datum	16.07.2020
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel/ Kymriah® (Anwendungsgebiet ALL)
Stellungnahme von	<i>Gilead Sciences GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 34, Z. 4-6	<p>Anmerkung:</p> <p>In der Bewertung des G-BA wird der Endpunkt Ansprechen (Komplettes Ansprechen [CR]) in seiner vorliegenden Operationalisierung in den Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) als nicht patientenrelevant eingestuft und bei der Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nicht berücksichtigt.</p> <p>Position Gilead Sciences:</p> <p>Die Erfassung des Ansprechens ermöglicht eine schnelle und direkte Bewertung der Wirksamkeit einer Intervention in klinischen Studien [1]. Entsprechend war der primäre Endpunkt der Studien ELIANA und ENSIGN die Overall Response Rate, definiert als die Häufigkeit des Erreichens eines CR oder eines CR mit unvollständiger Erholung im Blutbild (CRi) innerhalb von drei Monaten nach Infusion mit Tisagenlecleucel. Das Erreichen eines CR oder CRi wurde nur gewertet, wenn über mindestens 28 Tage kein Rezidiv auftrat. Die Bewertung des Ansprechens erfolgte durch ein unabhängiges Reviewkomitee. Die Definition eines CR wurde dabei durch die Erfüllung aller folgender Kriterien festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <5% Blasten im Knochenmark • Neutrophile $>1,0 \times 10^9/l$ 	<p>Ansprechen (CR(CRi))</p> <p>Das Ansprechen wurde in den Studien ELIANA und ENSIGN anhand festgelegter Kriterien operationalisiert, welche sich an den Kriterien von Cheson et al. 2003 sowie der NCCN-Leitlinie (Version 1.2013) orientieren. Die Bewertung erfolgte durch ein unabhängiges Reviewkomitee. Ein Ansprechen wurde erst als solches gewertet, wenn dieses über mindestens 28 Tage angehalten hat. Das Ansprechen stellt in beiden Studien den primären Endpunkt dar, wobei diesbezüglich in der Studie ELIANA ein Zeitraum von 3 Monaten und in der Studie ENSIGN ein Zeitraum von 6 Monaten definiert war.</p> <p>Nach 6 Monaten zeigten in der Studie ENSIGN 60 % der ITT-Population ein Ansprechen, in der Studie ELIANA waren dies 68 %.</p> <p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombozyten >100 × 10⁹/l • Zirkulierende Blasten <1% • Keine klinisch feststellbaren extramedullären Manifestationen (bei körperlicher Untersuchung und Untersuchung auf ZNS-Symptome) • Wenn zusätzliche Untersuchungen auf extramedulläre Manifestationen erfolgen, müssen diese eine Remission aufweisen. • Innerhalb von sieben Tagen vor der Bewertung darf keine Transfusion von Thrombozyten oder Neutrophilen erfolgt sein. <p>Das Erreichen bzw. Aufrechterhalten einer kompletten Remission ist ein für den Patienten wichtiges Therapieziel bei der Behandlung der ALL. Das Erreichen einer CR ist insbesondere im Rezidiv Grundvoraussetzung für ein Langzeitüberleben bzw. die Heilung der Erkrankung und ein wichtiger Prognosefaktor für krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben. Ein komplettes Ansprechen ist überdies eine wesentliche Voraussetzung für eine alloSCT und generell ein bedeutender Faktor bei der Entscheidung über Therapieoptionen [2, 3].</p> <p>Des Weiteren ist ein Ansprechen einer onkologischen Erkrankung auf die Therapie nicht nur von klinisch-therapeutischem Interesse,</p>	<p>Aus der pivotalen Zulassungsstudie ELIANA sowie der supportiven Studie ENSIGN liegen Daten zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>Weiterhin liegen Daten zur Lebensqualität vor. Diese weisen jedoch sehr geringe Rücklaufquoten auf.</p> <p>Vor dem Hintergrund dessen, dass methodische Unsicherheiten in Bezug auf die Adjustierung in den indirekten Vergleichen bestehen und der Effektschätzer nicht in einer Größenordnung liegt, bei dem man unter Berücksichtigung der Unsicherheiten einen tatsächlichen Effekt ableiten kann, können die vorliegenden Ergebnisse nicht zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Zusammenfassend werden die vorliegenden Ergebnisse in der Gesamtschau in ihrem Ausmaß als nicht quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sondern hat auch einen enormen psychologischen Effekt auf die betroffenen Patienten und somit einen hohen Stellenwert. Denn ein Ausbleiben des Ansprechens ist für Patienten einem baldigen Versterben gleichzusetzen. Auch Patienten, bei denen eine Krebserkrankung ohne belastende körperliche Symptome verläuft, leiden an psychischen Symptomen, die die Lebensqualität maßgeblich verschlechtern. Häufig sind Patienten zunächst überwältigt von der Diagnose, sowohl bei <i>de novo</i> Erkrankungen als auch bei einem Rezidiv, und benötigen mehrere Stunden bis Tage, um diese schwerwiegende Veränderung in ihrem Leben zu realisieren und einzuordnen [4, 5]. Ein vollständiges Ansprechen ist gleichbedeutend mit der Abwesenheit einer nachweisbaren Erkrankung. Die Lebensqualität wird von Patienten ohne Progress insgesamt als besser beurteilt, wohingegen Patienten [6], die von ihrem Progress erfahren, häufig schockiert, wütend, traurig oder verängstigt reagieren [5].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Endpunkt Komplettes Ansprechen sollte vom G-BA in einer primär auf bildgebenden Verfahren basierten Operationalisierung als patientenrelevant anerkannt werden.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 35, Z. 7-40	<p>Anmerkung:</p> <p>Aufgrund von Unsicherheiten und Einschränkungen in der Operationalisierung und der Validität des Endpunkts bewertet der G-BA das Ereignisfreie Überleben (EFS) als nicht patientenrelevant.</p> <p>Position Gilead Sciences:</p> <p>Hinsichtlich der Bewertung der alloSZT bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen betrachtet das IQWiG das EFS aufgrund der kurativen Intention der Therapie als patientenrelevanten Endpunkt, da davon auszugehen ist, dass ein Rezidiv oder ein Progress eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als „diagnostischer Schock“ erlebt wird [7].</p> <p>Da auch die Therapie mit Tisagenlecleucel im Anwendungsgebiet der pädiatrischen ALL mit kurativer Intention erfolgt, ist aus Sicht von Gilead Sciences der Endpunkt EFS hier ebenfalls als patientenrelevant zu erachten.</p> <p>Zudem führt die S1-Leitlinie „Akute lymphoblastische Leukämie -ALL- im Kindesalter“ das EFS als prognostischen Faktor auf [8]. Die Erfassung dieses Endpunktes ist demnach auch in der klinischen Praxis hinsichtlich der Therapieentscheidungen von großer Relevanz.</p>	<p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Aus der pivotalen Zulassungsstudie ELIANA sowie der supportiven Studie ENSIGN liegen Daten zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>Weiterhin liegen Daten zur Lebensqualität vor. Diese weisen jedoch sehr geringe Rücklaufquoten auf.</p> <p>Vor dem Hintergrund dessen, dass methodische Unsicherheiten in Bezug auf die Adjustierung in den indirekten Vergleichen bestehen und der Effektschätzer nicht in einer Größenordnung liegt, bei dem man unter Berücksichtigung der Unsicherheiten einen tatsächlichen Effekt ableiten kann, können die vorliegenden Ergebnisse nicht zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Zusammenfassend werden die vorliegenden Ergebnisse in der Gesamtschau in ihrem Ausmaß als nicht quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Der Endpunkt Ereignisfreies Überleben sollte vom G-BA als patientenrelevant anerkannt werden.	
Abkürzungen: ALL: Akute Lymphatische Leukämie, alloSCT: Allogene Stammzelltransplantation; CR: Komplettes Ansprechen; CRi: Komplettes Ansprechen mit unvollständiger Erholung im Blutbild; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ZNS: Zentrales Nervensystem		

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. 2018. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>. [Zugriff am: 08.07.2020]
2. Gökbuget N, Baldus C, Brüggemann M, Hauswirth AW, Schanz U. Onkopedia Leitlinie: Akute Lymphatische Leukämie (ALL). 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 08.07.2020]
3. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v69-v82.
4. National Cancer Institute. Feelings and Cancer. 2018. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/about-cancer/coping/feelings>. [Zugriff am: 08.07.2020]
5. National Cancer Institute. When Cancer Returns. 2019. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/publications/patient-education/when-cancer-returns.pdf>. [Zugriff am: 08.07.2020]
6. Persson L, Larsson G, Ohlsson O, Hallberg IR. Acute leukaemia or highly malignant lymphoma patients' quality of life over two years: a pilot study. *European Journal of Cancer Care*. 2001;10(1):36-47.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen. 2018. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte-301/nichtmedikamentoese-verfahren/n-projekte/n17-02-allogene-stammzelltransplantation-bei-aggressiven-b-zell-non-hodgkin-lymphomen-und-bei-t-zell-non-hodgkin-lymphomen.7810.html>. [Zugriff am: 10.07.2020]
8. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. S1-Leitlinie 025/014: Akute lymphoblastische Leukämie -ALL- im Kindesalter. 2016. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-014_S1_Akute_lymphoblastische_Leukaemie_ALL_2016-04.pdf. [Zugriff am: 10.07.2020]

5.3 Stellungnahme: bluebird bio GmbH

Datum	21.07.2020
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel/ Kymriah ® - 2020-03-15-D-529
Stellungnahme von	<i>bluebird bio GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund:</p> <p>Am 01.07.2020 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für den Wirkstoff Tisagenlecleucel (Kymriah®) nach Ablauf der Befristung. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bewertete die Patientenzahlen und Therapiekosten.</p> <p>Kymriah wird angewendet zur Behandlung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierender (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL) - erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. <p>bluebird bio nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des G-BA in beiden vorliegenden Zielpopulationen zu Tisagenlecleucel.</p>	
<p>Transparente Datenlage vor der mündlichen Anhörung für alle stellungnahmeberechtigten Teilnehmer.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 der Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und Stellung zu nehmen. Eine wissenschaftliche Diskussion der verfügbaren Inhalte des Nutzendossiers findet statt.</p> <p>Um eine umfassende Diskussion während der mündlichen Anhörung führen zu können, ist es hilfreich, dass allen Teilnehmern die eingereichten Stellungnahmen zugänglich gemacht werden. Somit ist ein umfassender Kenntnisstand innerhalb der mündlichen Anhörung gewährleistet. Alle Teilnehmer könnten sich gleich auf die mündliche Anhörung vorbereiten und eine ausführlichere und crossfunktionale Diskussion könnte stattfinden.</p> <p>Wir schlagen vor, dass zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Die vom pU vorgelegten Daten aus dem CIMBTR Register und dem CAR-T-Konsortium wurden aus folgenden Gründen für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p> <p>Für das CIMBTR ist die Datengrundlage unzureichend beschrieben worden, es liegen keine Auswertungen bezogen auf die ITT-Population vor und es ist unklar, ob die Studienpopulation innerhalb des Anwendungsgebiets liegt.</p> <p>Die Daten des CAR-T-Konsortium sind ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung herangezogen worden, aufgrund der unzureichend beschriebenen Datengrundlage, sowie der nicht Übereinstimmung mit dem Anwendungsgebiet.</p> <p>Es ist nachvollziehbar, dass Kongressberichte nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden können, da detaillierte Angaben zur Studienpopulation, Studiendurchführung, die Vollständigkeit der Datengrundlage, Operationalisierung der Endpunkte und angewendete statistische Methoden fehlen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der pU wendet die bestverfügbare Evidenz für die vorliegende Nutzenbewertung. Da Registerdaten nur in Form von</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung für Tisagenlecleucel Daten bzw. Studienunterlagen der Studien ELIANA, ENSIGN, PEDICAR, einer prospektiven Studie basierend auf dem CIMBTR-Register sowie der Studie CTL019B2001X mit dem Dossier eingereicht. Zu externen Kontrollen hat der pharmazeutische Unternehmer Daten der Studie MT103-205 sowie zu einer Studie mit Clofarabin/Etoposid/Cyclophosphamid dargelegt.</p> <p>Übereinstimmend mit der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers werden die Studien PEDICAR und CTL019B2001X nicht als relevant für die Nutzenbewertung erachtet. Dies fußt für die Studie PEDICAR darauf, dass Unterschiede zwischen der Studien- und Zulassungspopulation sowie die Dosis und die Anzahl der Infusionen von den Vorgaben der Fachinformationen abweichen. Für die Studie CTL019B2001X liegen keine Ergebnisdarstellungen vor. Abweichend gegenüber der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers werden darüber hinaus die prospektive Studie basierend auf dem CIMBTR-Register sowie die Studie zu Clofarabin/Etoposid/Cyclophosphamid (CEC) als nicht relevant für die Nutzenbewertung erachtet. Für die prospektive Studie basierend auf dem CIMBTR-Register hat der pharmazeutische Unternehmer bezugnehmend auf die Kritik aus der Nutzenbewertung innerhalb des Stellungnahmeverfahrens weitere Daten eingereicht. Der Beobachtungszeitraum in dem CIMBTR-Register ist mit einer medianen Beobachtungsdauer von bis zu 9,84 Monaten kurz,</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kongressberichten vorliegen, ist in diesem Fall dies die bestverfügbare Evidenz. Dieses Vorgehen sollte angesichts des unerfüllten hohen medizinischen Bedarfs in dieser Indikation im gesonderten Ausnahmefall akzeptiert werden.</p>	<p>sodass diese Daten weiterhin als nicht relevant für die Nutzenbewertung erachtet werden. Die Nichtrelevanz der Studie zu Clofarabin/Etoposid/Cyclophosphamid basiert darauf, dass die Studienpopulation teils außerhalb des Anwendungsgebietes zu Tisagenlecleucel liegt und keine ausreichenden Informationen zu Patientencharakteristika vorliegen.</p>

5.4 Stellungnahme: Amgen GmbH

Datum	21.07.2020
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel (Kymriah®)
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

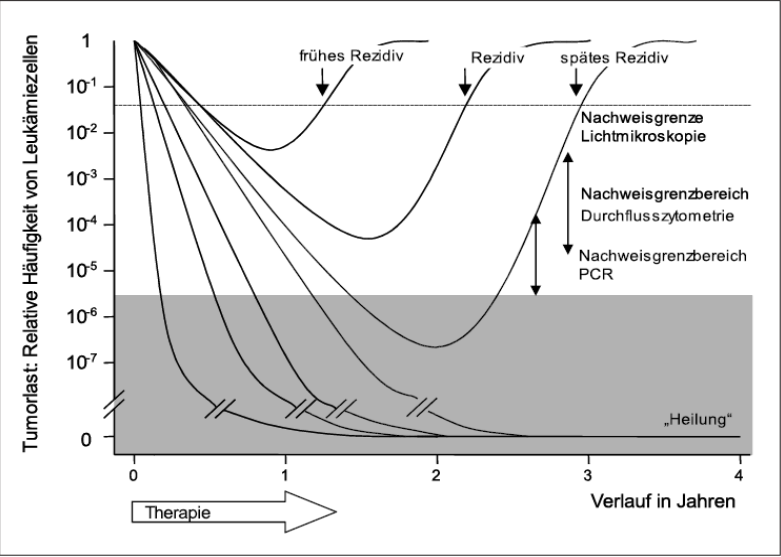
Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Endpunkt Ansprechen (CR/CRi)</p> <p>Nutzenbewertung des G-BA (S. 34, S. 38 ff.):</p> <p><i>Ansprechen (CR/CRi): Ansprechen wird basierend auf der vorliegenden Operationalisierung als nicht patientenrelevant eingeschätzt. Jedoch werden aufgrund der klinischen Bedeutung des Endpunkts „Ansprechen“ die Ergebnisse ergänzend dargestellt [...].</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Ziel der ALL-Therapie ist die Induktion bzw. Aufrechterhaltung einer kompletten Remission (CR). Das Erreichen einer CR ist insbesondere im Rezidiv Grundvoraussetzung für ein Langzeitüberleben bzw. die Heilung der Erkrankung und wesentliche Voraussetzung für eine Stammzelltransplantation (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) 2016, Gökbuget et al. 2018). Alle Definitionen einer kompletten Remission (CR, CRi) beinhalten dabei als entscheidendes diagnostisches Kriterium den Rückgang der Blasten unter 5 % im Knochenmark.</p> <p>Die Validierung von Surrogatparametern, wie sie im Methodenpapier des IQWiGs beschrieben werden, ist gerade bei seltenen Erkrankungen bzw. Orphan Drugs kaum möglich (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2019). Ziel von Surrogatparametern / -endpunkten ist die frühe Erfassung des patientenrelevanten Zusatznutzens bzw. Nutzens. Zudem ist die ALL eine sehr seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von 1,1 / 100.000 pro Jahr bei Erwachsenen (Gesellschaft für</p>	<p><i>Ansprechen (CR/CRi)</i></p> <p>Das Ansprechen wurde in den Studien ELIANA und ENSIGN anhand festgelegter Kriterien operationalisiert, welche sich an den Kriterien von Cheson et al. 2003 sowie der NCCN-Leitlinie (Version 1.2013) orientieren. Die Bewertung erfolgte durch ein unabhängiges Reviewkomitee. Ein Ansprechen wurde erst als solches gewertet, wenn dieses über mindestens 28 Tage angehalten hat. Das Ansprechen stellt in beiden Studien den primären Endpunkt dar, wobei diesbezüglich in der Studie ELIANA ein Zeitraum von 3 Monaten und in der Studie ENSIGN ein Zeitraum von 6 Monaten definiert war.</p> <p>Nach 6 Monaten zeigten in der Studie ENSIGN 60 % der ITT-Population ein Ansprechen, in der Studie ELIANA waren dies 68 %.</p> <p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Aus der pivotalen Zulassungsstudie ELIANA sowie der supportiven Studie ENSIGN liegen Daten zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>Weiterhin liegen Daten zur Lebensqualität vor. Diese weisen jedoch sehr geringe Rücklaufquoten auf.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) 2016, Gökbüget et al. 2018) und 3,3 / 100.000 pro Jahr bei unter 15-Jährigen. Aufgrund der limitierten Patientenpopulation ist eine Validierung nicht abbildbar.</p> <p>Wie wesentlich die CR für das Gesamtüberleben von ALL-Patienten ist, wird darüber hinaus auch durch eine retrospektive Analyse von 463 Patienten mit Ph-negativer rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer ALL, die am MD Anderson Cancer Center behandelt wurden, verdeutlicht (Jain et al. 2015): Das mediane Gesamtüberleben der Patienten mit CR / CRp betrug 14,7 Monate, während es bei Patienten ohne CR nur bei 4,7 Monaten lag.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der patientenrelevante Endpunkt Ansprechen (CR/CRi) sollte in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	<p>Vor dem Hintergrund dessen, dass methodische Unsicherheiten in Bezug auf die Adjustierung in den indirekten Vergleichen bestehen und der Effektschätzer nicht in einer Größenordnung liegt, bei dem man unter Berücksichtigung der Unsicherheiten einen tatsächlichen Effekt ableiten kann, können die vorliegenden Ergebnisse nicht zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Zusammenfassend werden die vorliegenden Ergebnisse in der Gesamtschau in ihrem Ausmaß als nicht quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>
<p>Endpunkt Minimale Resterkrankung (MRD)</p> <p>Nutzenbewertung des G-BA (S. 34, S. 44 ff.):</p> <p><i>Minimale Resterkrankung: Der Endpunkt minimale Resterkrankung (MRD), definiert als negativer MRD-Status, wird nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet. Allerdings wird dem Endpunkt Bedeutung in der Prognose der ALL-Therapie zugeschrieben, sodass die Ergebnisse zur MRD in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt werden [...].</i></p> <p>Anmerkung:</p>	<p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Aus der pivotalen Zulassungsstudie ELIANA sowie der supportiven Studie ENSIGN liegen Daten zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>Weiterhin liegen Daten zur Lebensqualität vor. Diese weisen jedoch sehr geringe Rücklaufquoten auf.</p> <p>Vor dem Hintergrund dessen, dass methodische Unsicherheiten in Bezug auf die Adjustierung in den indirekten Vergleichen bestehen und der Effektschätzer nicht in einer Größenordnung liegt, bei dem man unter Berücksichtigung der Unsicherheiten einen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD) zur Überwachung des Therapieansprechens ist fester Bestandteil der ALL-Therapie, da die MRD einen hochsignifikanten prognostischen Faktor darstellt (Gökbuget et al. 2018). Im Vergleich zur mikroskopischen, zytomorphologischen Untersuchung zur Feststellung einer CR (Nachweisgrenze leukämischer Blasten: 1 % bis 5 % bzw. $> 10^{-2}$, d.h. Detektion einer Leukämiezelle unter 20 bis 100 normalen Zellen) ist die Bestimmung der MRD mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR)-Analysen, die in zentralen Referenzlaboren erfolgt, erheblich sensitiver (Nachweisgrenze: $\leq 10^{-4}$, d.h. Detektion einer Leukämiezelle unter 10.000 normalen Zellen oder mehr) (van der Velden et al. 2003, Bruggemann et al. 2012, Gökbuget et al. 2018).</p> <p>Bei Diagnosestellung einer ALL liegt eine Gesamtzahl von ca. 10^{10} bis 10^{12} malignen Zellen im Körper des Patienten vor, was einer Tumormasse von 10 g bis 1 kg entspricht. Das Erreichen einer CR bei akuten Leukämien entspricht der Reduktion des Tumorzellanteils unter die Nachweisgrenze zytomorphologischer Untersuchungsmethoden. Die Nachweisgrenze leukämischer Blasten bei der mikroskopischen Untersuchung von Knochenmarkausstrichen liegt jedoch nur bei 1 % bis 5 %, d.h. bei einer Leukämiezelle unter 20 bis 100 normalen Zellen in Knochenmarkaspiranten (Gökbuget et al. 2018). Zur Definition der CR gehört daher bei der ALL die Absenkung der Zahl der leukämischen Blasten unter 5 % im Knochenmark.</p> <p>Somit ist eine CR nicht gleichbedeutend mit einer kompletten Eradikation maligner Zellen, sondern lediglich ein technisch bedingter Grenzwert der Nachweisbarkeit. In der Phase der klinischen Remission können somit noch bis zu 10 Milliarden (10^{10}) residuelle Leukämiezellen vorhanden sein (vgl. Abbildung 1 und Abbildung 2). Dies wird als MRD bezeichnet (Raff et al. 2004).</p>	<p>tatsächlichen Effekt ableiten kann, können die vorliegenden Ergebnisse nicht zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Zusammenfassend werden die vorliegenden Ergebnisse in der Gesamtschau in ihrem Ausmaß als nicht quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 <p>Abbildung 1: MRD-Nachweisgrenzen und MRD-Verläufe bei Leukämien PCR: Polymerase-Kettenreaktion. Quelle: (Raff et al. 2004)</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Abbildung 2: Nachweisgrenzen verschiedener Analysemethoden im Vergleich zur traditionellen klinischen CR und dabei jeweils mögliche residuelle Tumorlast</p> <p>CR: Komplette Remission; FC: Durchflusszytometrie; FISH: Fluoreszenz in situ Hybridisierung; GE-PCR: PCR für überexprimierte Gene; MRD: minimale Resterkrankung; Mut-PCR: PCR für Fusionsgene und somatische Mutationen; NGS: Next-Generation Sequencing; PCR: Polymerase-Kettenreaktion.</p> <p>Quelle: (Hourigan et al. 2013)</p> <p>Bei Patienten in hämatologischer Komplettremission, bei denen mit diesen sensitiven Methoden noch leukämische Zellen nachgewiesen werden können, liegt eine MRD vor. Dies wird auch als positiver MRD-Status bezeichnet. Die Absenkung der Zahl der Leukämiezellen unter die Nachweisgrenze eines Labor-Assays mit einer Sensitivität von mindestens 10^{-4} ist definiert als negativer MRD-Status (molekulare CR) (Bruggemann et al. 2009).</p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die MRD wird in Deutschland standardmäßig zur verfeinerten Definition des Therapieansprechens herangezogen. Die molekulare CR bzw. ein negativer MRD-Status nach Induktion ist ein wichtiger Endpunkt für die Effektivitätsmessung von Induktions- oder Konsolidierungstherapien. Das molekulare Rezidiv, definiert als erneuter Nachweis einer MRD nach Erreichen einer molekularen Remission, ist in 90 % der Fälle mit einem nachfolgenden zytologischen Rezidiv, d.h. dem Nachweis leukämischer Blasten in Blut und Knochenmark, assoziiert. MRD ist zu jedem Zeitpunkt unter und nach Therapie ein hochsignifikanter Prognosefaktor. Das frühe Erreichen einer molekularen CR charakterisiert eine Subgruppe von Patienten mit sehr günstiger Prognose, während Patienten mit persistierender MRD eine hohe Rezidivrate haben. Dies gilt sogar bei nachfolgender Stammzelltransplantation. Eine Persistenz der MRD ist aktuell der ungünstigste Prognosefaktor bei der ALL des Erwachsenen. Daher sollte die MRD-Bestimmung bei allen Patienten durchgeführt werden (Gökbuget et al. 2018).</p> <p>Wird ein MRD-Ansprechen nicht erreicht bzw. kommt es zum MRD-Rezidiv, indiziert dies die Widerstandsfähigkeit der Erkrankung gegen eine Therapie. Da der Rückgang der Tumorlast unter die maximal mögliche Nachweisgrenze, entsprechend einer MRD-Negativität, das tiefe Ansprechen auf die Therapie aufzeigt, ist das MRD-Ansprechen daher als patientenrelevant in der ALL zu definieren.</p> <p>Die Relevanz des MRD-Ansprechens wird auch durch eine Analyse von Gökbuget et al. bestätigt: Patienten mit MRD-Ansprechen (MRD-Negativität, molekulare CR) nach initialer Konsolidierungstherapie (Woche 16) hatten eine signifikant höhere, nahezu verdoppelte Überlebenswahrscheinlichkeit (80 % vs. 42 %; p-Wert < 0,0001) als Patienten mit molekularem Versagen (<i>molecular failure</i>; kein Erreichen einer MRD-Negativität) (Gökbuget et al. 2012).</p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist daher mit hoher Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass auch bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL das MRD-Ansprechen einen wesentlichen prognostischen Faktor bezüglich des Überlebens darstellt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die MRD-Remission sollte als patientenrelevanter Endpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 73, S. 74	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels PedsQL Fragebogen sowie zur Morbidität (Symptomatik), basierend auf dem EQ-5D VAS, wurden aufgrund einer Rücklaufquote von < 70 % nicht betrachtet.</p> <p>Die besondere Situation von pädiatrischen Patienten bei seltenen Erkrankungen wie der ALL sollte in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden. Es ist daher zu hinterfragen, ob, basierend auf der ITT-Population, eine konstante Rücklaufquote > 70 % über alle Behandlungszyklen hinweg überhaupt erreicht werden kann.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisse zur Lebensqualität und Symptomatik sollten aufgrund der Seltenheit der Erkrankung in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden.</p>	<p><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i></p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie ELIANA mittels PedsQL-Fragebogen erhoben. Der Fragebogen ist aus vier multidimensionalen Skalen (physische Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion und schulische Funktion) und drei Summenwerten (Gesamtscore, Summenwert zur physischen Gesundheit; Summenwert zur psychosozialen Gesundheit) zusammengesetzt.</p> <p>Die Erhebung erfolgte nur bei Patienten, welche mindestens 8 Jahre alt waren. Auch bei ausschließlicher Betrachtung dieser Patientengruppe war die Rücklaufquote der Fragebögen während des gesamten Studienverlaufs stets unter 70 %. Die Daten werden somit nicht als verwertbar eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Brüggemann, M., Raff, T., Kneba, M. (2012). Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL? *Blood* 120(23): 4470-4481.
2. Brüggemann, M., Schrauder, A., Raff, T., et al. (2009). Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008. *Leukemia* 24(3): 521-535.
3. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) (2016). Akute lymphoblastische Leukämie – ALL im Kindesalter: S 1 Leitlinie im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DKGJ). [letzter Zugriff: 21.07.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-014I_S1_Akute_lymphoblastische_Leukaemie_ALL_2016-04.pdf.
4. Gökbüget, N., Baldus, C., Brüggemann, M., et al. (2018). Akute Lymphatische Leukämie (ALL): Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. [letzter Zugriff: 21.07.2020]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@_@guideline/html/index.html.
5. Gökbüget, N., Kneba, M., Raff, T., et al. (2012). Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood* 120(9): 1868-1876.
6. Hourigan, C. S., Karp, J. E. (2013). Minimal residual disease in acute myeloid leukaemia. *Nat Rev Clin Oncol* 10(8): 460-471.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2019). Allgemeine Methoden - Entwurf für Version 6.0. [letzter Zugriff: 21.07.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Entwurf-fuer-Version-6-0.pdf.
8. Jain, P. L., Sasaki, K., Kantarijan, H., et al. (2015). Outcome of Adult Patients with Philadelphia Negative B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia after Frontline Therapy Failure. Oral and Poster Abstracts: No 3718. 57th ASH Annual Meeting & Exposition. American Society of Hematology (ASH).
9. Raff, T., Brüggemann, M., Kneba, M. (2004). Klinische Bedeutung der minimalen Resterkrankung bei Leukämien. *Med Welt* 55: 269-273.
10. van der Velden, V. H., Hochhaus, A., Cazzaniga, G., et al. (2003). Detection of minimal residual disease in hematologic malignancies by real-time quantitative PCR: principles, approaches, and laboratory aspects. *Leukemia* 17(6): 1013-1034.

5.5 Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	17. Juli 2020
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel/Kymriah® (ALL)
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	<p>Anmerkung:</p> <p>Aus Sicht von MSD sollten die vom pU vorgelegten Analysen der externen Kontrollstudie MT103 205 (Blinatumomab) für einen Vergleich gegen Tisagenleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bei dem zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet: <i>Kinder, Jugendliche und junge erwachsene Patientinnen und Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL)</i> handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens.</p> <p>Die ALL ist eine aggressive B-Zell-Leukämie, die insbesondere im Rezidiv mit einer schlechten Prognose und einem hohen, medizinisch unerfüllten Bedarf einhergeht [1]. In der vorliegenden Indikation ist es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung aus Sicht von MSD nicht angemessen Studien der höchsten Evidenzstufe zu fordern.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt indirekte Vergleiche gegenüber historischen Populationen aus zwei verschiedenen Studien vor. Es handelt sich zum einen um die Studie MT103-205 und zu anderem um eine Studie zu Clofarabin/Etoposid/Cyclophosphamid (Hijiya et al. 2011). In Bezug auf die Studie zu Hijiya 2011 lässt sich feststellen, dass die Studienpopulation teils außerhalb des Anwendungsgebietes liegt, die Population hinsichtlich einer vorherigen Stammzelltransplantation eingeschränkt ist, sowie relevante Charakteristika der Studienpopulation nicht verfügbar sind. Demgemäß wird diese Studie nicht als relevant für die Nutzenbewertung erachtet. Die Studie MT103-205 wird hingegen als relevant bzw. mögliche Kontrolle für die Nutzenbewertung eingeschätzt. Diesbezüglich greift der pharmazeutische Unternehmer auf die Publikationen Gore et al. 2018 und Von Stackelberg et al. 2016 sowie die Nutzenbewertung zu Blinatumomab (Beschluss vom 15. Mai 2019) zurück.</p> <p>Bei der Studie MT103-205 handelt es sich um eine einarmige, multizentrische, unkontrollierte Phase I/II-Studie. Eingeschlossen wurden Patienten < 18 Jahre mit refraktärer/rezidivierter B-</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Ableitung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet werden die beiden Zulassungsstudien ELIANA und ENSIGN sowie die externen Kontrollstudie MT103-205 (Blinatumomab) herangezogen.</p> <p>Der pU stellt zwei statistische Modelle zur Darstellung des indirekten Vergleichs dar.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Eine matched-adjusted indirect comparison (MAIC) zwischen den ITT-Populationen der externen Kontrollstudie MT103-205 (Blinatumomab) und der Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) für die Darstellung der Endpunkte Gesamtüberleben, Ansprechen und UE [2]. 2. Nicht-adjustierte und adjustierte indirekte Vergleiche basierend auf individuellen Patientendaten zwischen den ITT-Populationen der Studie MT103-205 (Blinatumomab) und der Studien ELIANA und ENSIGN für die Darstellung des Endpunktes Gesamtüberleben [2]. <p>Die Anführung der oben genannten statistischen Modelle zur Abbildung eines indirekten Vergleichs ist bei Patienten im Rezidiv in diesem besonderen, seltenen Anwendungsgebiet mit schlechter Prognose als zweckmäßig anzusehen und ist aus Sicht von MSD im Sinne der besten verfügbaren Evidenz bei der Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.</p>	<p>Vorläuferzell-ALL, welche ein zweites oder späteres Knochenmarksrezidiv, jegliches Knochenmarksrezidiv nach einer allogenen Stammzelltransplantation hatten oder refraktär auf andere Behandlungen waren.</p> <p>In seinem Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer zwei unterschiedliche Analysestrategien zum Zwecke eines indirekten Vergleichs dar. Anhand der Ergebnisse der Publikationen Von Stackelberg et al. 2016 und der Nutzenbewertung zu Blinatumomab wurde ein matched-adjusted indirect comparison (MAIC) vollzogen. Weiterhin wurde ein indirekter Vergleich basierend auf individuellen Patientendaten basierend auf den Angaben der Publikation Gore et al. durchgeführt.</p> <p>Zwischen den Populationen der Studien ENSIGN und ELIANA auf der einen Seite sowie der Studie MT103-205 auf der anderen Seite bestehen den Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers zufolge Unterschiede hinsichtlich des Alters, des Geschlechts, der geographischen Region, des Refraktärstatus bzw. Refraktärität gegenüber der letzten vorangegangenen Therapie, der Anzahl der Rezidive, der Remissionsdauer nach erstem Ansprechen, dem Anteil an Patienten mit Blasten $\geq 50\%$, dem Anteil an Patienten mit vorangegangener Stammzelltherapie und dem Anteil an Patienten mit extramedullärer Erkrankung. Eine Adjustierung wird als notwendig angesehen.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Innerhalb des MAIC erfolgte eine Adjustierung nur für die Anzahl der Rezidive und die Durchführung einer vorherigen SZT. Dem pharmazeutischen Unternehmer zufolge war eine umfassende Adjustierung aufgrund des limitierten Stichprobenumfangs nicht möglich.</p> <p>Aufgrund dieser fehlenden Anpassung und aufgrund dessen, dass ein MAIC ohne Brückenkompator nicht zu ergebnissicheren Aussagen führt, sind die Ergebnisse des MAIC nicht zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens geeignet.</p> <p>Für den indirekten Vergleich wurde auf Basis der individuellen Daten der Publikation Gore et al. eine Ereigniszeitanalyse unter Berücksichtigung der verfügbaren Confounder durchgeführt. Da in der Studie Gore et al. jedoch nur für eine begrenzte Anzahl an Confoundern und prognostischen Faktoren Informationen zur Verfügung standen, konnte keine umfängliche Adjustierung vollzogen werden. So wurde keine Adjustierung für die Remissionsdauer nach dem ersten Ansprechen, den Anteil der Patienten mit Blasten $\geq 50\%$ und den Anteil der Patienten mit extramedullärer Erkrankung vorgenommen. Unterschiede bestanden weiterhin in Bezug auf das Alter sowie den Einschluss von Patienten mit Ph+-ALL. Diese Kritikpunkte wurden innerhalb des Stellungnahmeverfahrens in Teilen aufgegriffen. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass der Vergleich durch weitere nicht erhobene bzw. unbekannte Confounder verzerrt ist.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Unter Berücksichtigung der Unsicherheiten in Bezug auf die Adjustierung liegt der im Dossier dargestellte vergleichende Effektschätzer nicht in einer Größenordnung, um daraus hinreichend sicher einen Effekt ableiten zu können. Die Daten sind somit nicht geeignet, um Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens treffen zu können.

Literaturverzeichnis

[1] Kompetenznetz Leukämien. Akute lymphatische Leukämie (ALL) [online]. Stand: 23.01.2017. URL:

https://www.kompetenznetzleukaemie.de/content/patienten/leukaemien/all/index_ger.html

[Zugriff: 21.07.2020].

[2] G-BA Nutzenbewertung. Tisagenlecleucel. Nutzenbewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Stand 01.07.2020. Zugriff unter:

[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3666/2020-03-15_Nutzenbewertung-G-](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3666/2020-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_D-529.pdf)

[BA_Tisagenlecleucel_D-529.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3666/2020-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_D-529.pdf) [Zugriff: 21.07.2020].

-

5.6 Stellungnahme: DGHO, GPOH

Datum	22. Juli 2020
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel ALL
Stellungnahme von	<i>DGHO, GPOH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Das Verfahren zu Tisagenlecleucel (Kymriah®) für die Therapie der Akuten Lymphatischen Leukämie (ALL) wird nach Ablauf der im ersten Verfahren gesetzten Frist durchgeführt. Tisagenlecleucel ist zugelassen als Monotherapie für Patienten* im Alter bis zu 25 Jahre mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-ALL. Das Verfahren wird im Rahmen seines Status als Medikament für seltene Erkrankungen (Orphan Drug Status) durchgeführt. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt wiederum die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens. Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Kategorisierung des Zusatznutzens. Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die frühe Nutzenbewertung liegen Daten einarmiger Studien vor. • Tisagenlecleucel führt bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit rezidivierter/refraktärer ALL in den einarmigen Studien zu Raten kompletter Remissionen zwischen 60 und 95%, einschl. MRD (Minimal Residual Disease) - Negativität, sowie zu einer Rate ereignisfreien und Gesamtüberlebens nach 48 Monaten von über 60%. • Der bei den Ansprechern im intraindividuellen Vergleich gemessene, positive Einfluss auf die Lebensqualität ist nachhaltig. • Besondere, schwere Nebenwirkungen sind das Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine-Release-Syndrom) und das Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS). Als länger anhaltende Nebenwirkungen können Zytopenien und eine substituionspflichtige Hypogammglobulinämie auftreten. Die Raten sind niedriger als beim Einsatz von Tisagenlecleucel bei Erwachsenen mit DLBCL. • Inzwischen stehen weitere Arzneimittel zur Therapie den rezidivierter/refraktären ALL zur Verfügung. Daten direkter vergleichender Studien liegen nicht vor. 	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die CAR-T-Zellen sind in der Versorgung angekommen. Die Therapie mit Tisagenlecleucel führt bei einer klinisch relevanten Patientengruppe zu langfristigen und stabilen, kompletten Remissionen, wahrscheinlich zur Heilung. Die Raten liegen höher als beim Einsatz von Tisagenlecleucel bei Patienten mit aggressiven Lymphomen. Die Strukturkriterien können auf der Basis der bisherigen, positiven Erfahrungen angepasst werden.</p> <p>* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Die Akute Lymphoblastische Leukämie (ALL) ist eine seltene maligne, hämatologische Erkrankung. Die Gesamtinzidenz der ALL liegt bei 1,1/100.000 im Jahr. Der absolute Häufigkeitsgipfel liegt im Kindesalter. Hier ist die ALL mit einer Inzidenz von 3,3/100.000 Einwohner <15 Jahre die häufigste Krebserkrankung [1]. Bei über 50-jährigen Patienten steigt die Inzidenz erneut langsam an und erreicht einen zweiten Häufigkeitsgipfel im Alter über 80 Jahren (2,3/100.000) [2]. Man findet eine leichte Prädominanz des männlichen Geschlechts (1,2-1,4:1,0). B-Vorläufer-ALL sind etwa 4mal häufiger als T-Vorläufer-ALL.</p> <p>Das klinische Bild der ALL ist charakterisiert durch die Proliferation und Akkumulation maligne entarteter, unreifer lymphatischer Blasten in Knochenmark, Blut, lymphatischem und nicht-lymphatischem Gewebe. Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb weniger Monate zum Tod.</p> <p>Die ALL-Therapie bei Kindern wird risikoadaptiert mit geprüften Polychemotherapieelementen durchgeführt. Weltweit standardsetzend waren die Ergebnisse der deutschen BFM-Studiengruppe. Die Therapie hat das Ziel, durch frühe Therapieintensivierung einer Resistenzentwicklung vorzubeugen. Die Indikation zur allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) besteht bei der ALL bei einer Subgruppe mit besonders schlechter Prognose, die sich aus primär genetisch definierten ALL - Subtypen, und aus Patienten mit schlechtem Therapieansprechen zusammensetzt. Die</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Überlebensraten betragen in Abhängigkeit von den initialen Risikofaktoren bei der ALL im Durchschnitt 85% [1].</p> <p>Auch bei den erwachsenen Patienten ist der Therapieanspruch kurativ. Der Standard in Deutschland und in vielen Ländern weltweit wurde durch die Studien der GMALL (German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia) etabliert [2]. Neben der Polychemotherapie stehen für die Behandlung dieser Patienten auch mehrere Arzneimittel zur zielgerichteten Therapie zur Verfügung. Die Langzeitüberlebensraten jüngerer Erwachsenen haben sich in den letzten Jahrzehnten verbessert und liegen über 50%.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Therapie der ALL wird altersunabhängig in mehrere Phasen unterteilt: Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie [1, 2]. Ziel der Induktionstherapie ist eine komplette Remission (CR) der Erkrankung. Das Erreichen einer CR ist Grundvoraussetzung für ein Langzeitüberleben bzw. Heilung der Erkrankung. Die Therapieabschnitte Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie dienen der Aufrechterhaltung der kompletten Remission und werden unter dem Begriff der Postremissionstherapie zusammengefasst. Unter dem Begriff der Konsolidationstherapie wird auch die allogene Knochenmark- bzw. Blutstammzelltransplantation (SZT) subsumiert.</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit des Rezidivs ist in den ersten beiden Jahren nach Erreichen der CR am höchsten. Frühe Rezidive sind prognostisch ungünstig. Die mittlere Überlebenszeit für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer ALL liegt im Bereich von Monaten. Allerdings sind die Patientenkollektive sowohl bei den Kindern als auch bei den Erwachsenen sehr heterogen [3, 4, 5]. Prognostisch besonders ungünstig bei den Patienten mit B-Zell-ALL sind ein frühes Knochenmark-Rezidiv, refraktäre Rezidive oder ein Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie. Die Erfolgsaussichten einer Rezidivtherapie sind deutlich schlechter als bei der Erstdiagnose, die Heilungsraten mit Standardchemotherapie liegen bei Erwachsenen unter 20% [6] und bei Kindern mit</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)							
<p>Hochrisikorezidiven, insbesondere nach bereits erfolgter allogener Stammzelltransplantation, mit etwa 30% auch nicht nennenswert höher [7, 8, 9].</p> <p>In den letzten Jahren wurden mehrere neue Arzneimittel für die Therapie der rezidierten oder refraktären ALL von der EMA zugelassen.</p> <p>Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen) sind eine neue Form der Immuntherapie von Krebspatienten. Sie beruhen auf der gentechnischen Veränderung von Immunzellen des Patienten*. Die Zellen des Patienten (autologe T-Zellen) werden zunächst mittels Leukapherese gewonnen. Dann werden sie im Labor mit dem Gen eines spezifischen Rezeptors transduziert, expandiert und nach entsprechender Vorbereitung dem Patienten retransfundiert. Die auf diese Weise Gen-modifizierten T-Zellen können jetzt HLA-unabhängig Antigene auf der Oberfläche von malignen Zellen im Körper des Patienten erkennen und abtöten. Diese neue Technologie hat Potenzial bei unterschiedlichen Krebserkrankungen [10, 11]. Tisagenlecleucel ist ein Anti-CD19-CAR-T-Zellprodukt. Daten zur Wirksamkeit bei der akuten B-Zell-Leukämie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p>								
Tabelle 1: Tisagenlecleucel bei Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie								
Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CR ²	EFÜ ³	ÜL ⁴	ÜLR ⁵
ELIANA [12, 14] Dossier	B-Zell-ALL ⁶ , 3-21 Jahre	-	Tisagenlecleucel	79	83,5 ⁷	23,7	n. e. ⁸	62,8 ⁹
ENSIGN [13] Dossier	B-Zell-ALL, lymphoblastisches Lymphom,	-	Tisagenlecleucel	58	60,3	44,0	29,9	24,3 ⁹

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	3-21 Jahre								
CIBMTR [15]	B-Zell-ALL, 1-26 Jahre	-	Tisagenlecl eucl	159	88	68¹⁰	n. e.	94¹⁰	
<p>¹ N – Anzahl Patienten; ² CR – Rate kompletter Remissionen, in %; ³ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁴ ÜL – Gesamtüberleben, Median in Monaten; ⁵ ÜLR – Gesamtüberlebensrate, in %; ⁶ ALL – akute lymphoblastische Leukämie; ⁷ Ergebnis für neue Therapie; ⁸ n. e. - Median nicht erreicht; ⁹ nach 48 Monaten; ¹⁰ Rate nach 6 Monaten; nach 48 Monaten</p> <p>Tisagenlecleucel wurde im Juli 2017 von der FDA und im August 2018 von der European Medicines Agency (EMA) für die Behandlung von Kindern und Erwachsenen (bis 25 Jahre) mit ALL der B-Zellreihe zugelassen, beschränkt auf Patienten mit rezidivierter bzw. refraktärer Erkrankung nach Standardtherapien.</p>									

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Tisagenlecleucel</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Geeignet zum Vergleich ist eine patientenindividuelle Therapie, die vor allem die bisher durchgeführten Therapien und das Ansprechen berücksichtigt. Zu den Therapieoptionen im Rezidiv bzw. bei Refraktärität gehören Polychemotherapie, Blinatumomab und (bei Erwachsenen) Inotuzumab Ozogamicin. Diese Optionen sind per se in dieser Indikation nicht kurativ. Bei der ALL des Erwachsenen haben randomisierte Studien eine Überlegenheit von Blinatumomab und Inotuzumab gegenüber Standard-Chemotherapien gezeigt. Bei Kindern liegen bisher keine Ergebnisse von Phase III-Studien für Blinatumomab vor, die Erfahrungen mit Inotuzumab Ozogamicin sind begrenzt. Bei Erreichen einer Remission kann eine potenziell kurative Therapie mit einer Stammzelltransplantation erfolgen.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Basis der Nutzenbewertung sind vor allem die Daten der beiden einarmigen Studien B2202 (ELIANA) und B2205J (ENSIGN). Die 2012 initiierte Vorgängerstudie B2101J (PEDICAR) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer, dem Vorgehen des G-BA in der ersten frühen Nutzenbewertung folgend, in dem jetzt vorgelegten Dossier nicht weiter berücksichtigt. Dafür wurden die Daten des Center for International Blood and Marrow Transplant</p>	Aus der pivotalen Zulassungsstudie ELIANA sowie der supportiven Studie ENSIGN liegen Daten zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Research (CIBMTR) and Cellular Therapy (CT) Registry auf dem Stand der Publikation im Dezember 2019 in das Dossier integriert.</p> <p>Die Zulassungsstudien wurden schwerpunktmäßig in den USA durchgeführt, ELIANA wurde auch unter deutscher Beteiligung durchgeführt. Primärer Endpunkt dieser Studien war die Ansprechrate.</p> <p>Datenschnitt von ELIANA war der 1. Juli 2019, von ENSIGN der 24. Mai 2019.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [12-15].</p>	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Das klare Therapieziel in der Behandlung dieser jungen ALL-Patienten ist einzig das Überleben, d. h. die Heilung. In der formalen Auswertung ist die Verlängerung der medianen Überlebenszeit nur eingeschränkt relevant, von weitaus größerer Bedeutung ist die langfristige Überlebensrate mit Erreichen eines stabilen Plateaus in der Überlebenskurve. In ELIANA liegt das Plateau der Patienten mit kompletter Remission nach der Therapie mit Tisagenlecleucel nach 30 Monaten bei 70,6%.</p>	<p>Bezogen auf die ITT-Population waren in der ELIANA-Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 1. Juli 2019 45,6 % der Patienten und in der ENSIGN-Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 24. Mai 2019 48 % der Patienten verstorben. In der Studie ELIANA war zu diesem Datenschnitt (mediane Beobachtungsdauer von 24,9 Monaten) das mediane Gesamtüberleben nicht erreicht. In der Studie ENSIGN betrug zu diesem Zeitpunkt (mediane Beobachtungszeit von 13,6 Monaten) das mediane Gesamtüberleben 25,9 Monate.</p> <p>Der Kaplan-Meyer-Schätzer (KM-Schätzer) in der Studie ELIANA ändert sich zwischen Studienmonat 18 und Studienmonat 24 nur geringfügig.</p> <p>Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben</p> <p>Das ereignisfreie Überleben bezieht nicht nur das Rezidiv, sondern auch das primäre Therapieversagen (das fehlende Erreichen einer hämatologischen kompletten Remission nach Standard-Chemotherapie) und den Tod z. B. aufgrund von Komplikationen, mit in die Berechnung ein. Sowohl Rezidiv als auch primäres Therapieversagen sind für Patienten sehr relevante Ereignisse. Die medianen ereignisfreien Überlebensdauern liegen zwischen 24 und 44 Monaten.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Die Raten kompletter Remissionen (CR und CRi) lagen unter Tisagenlecleucel in den einarmigen Studien zwischen 60 und 95%. Die Rate an Minimal Residual Disease negativen (MRD) Remissionen lag zwischen 70,8% und 89,3%. Die Daten aus dem CIBMTR zeigen, dass 98% der Patienten in kompletter Remission auch negativ bei der Testung auf Minimal Residual Disease waren [15].</p>	<p><i>Ansprechen (CR(CRi))</i></p> <p>Das Ansprechen wurde in den Studien ELIANA und ENSIGN anhand festgelegter Kriterien operationalisiert, welche sich an den Kriterien von Cheson et al. 2003 sowie der NCCN-Leitlinie (Version 1.2013) orientieren. Die Bewertung erfolgte durch ein unabhängiges Reviewkomitee. Ein Ansprechen wurde erst als solches gewertet, wenn dieses über mindestens 28 Tage angehalten hat. Das Ansprechen stellt in beiden Studien den primären Endpunkt dar, wobei diesbezüglich in der Studie ELIANA ein Zeitraum von 3 Monaten und in der Studie ENSIGN ein Zeitraum von 6 Monaten definiert war.</p> <p>Nach 6 Monaten zeigten in der Studie ENSIGN 60 % der ITT-Population ein Ansprechen, in der Studie ELIANA waren dies 68 %.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Die Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in ELIANA mittels des EQ-5D-VAS-Fragebogens und der PedsQL-Skalen erhoben. Die intraindividuellen Vergleiche zur Ausgangssituation erhobenen Verbesserung der Lebensqualität waren im weiteren Krankheitsverlauf im Wesentlichen konstant.</p>	<p><i>Gesundheitszustand</i></p> <p>Der Gesundheitszustand wurde in der Studie ELIANA mittels visueller Analogskala des EQ-5D VAS erhoben.</p> <p>Die Erhebung erfolgte nur bei Patienten, welche mindestens 8 Jahre alt waren. Auch bei ausschließlicher Betrachtung dieser Patientengruppe betrug die Rücklaufquote der Fragebögen nur zum Zeitpunkt des Screenings über 70 %. Die Daten werden somit nicht als verwertbar eingestuft.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i></p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie ELIANA mittels PedsQL-Fragebogen erhoben. Der Fragebogen ist aus vier multidimensionalen Skalen (physische Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion und schulische Funktion) und drei Summenwerten (Gesamtscore, Summenwert zur physischen Gesundheit; Summenwert zur psychosozialen Gesundheit) zusammengesetzt.</p> <p>Die Erhebung erfolgte nur bei Patienten, welche mindestens 8 Jahre alt waren. Auch bei ausschließlicher Betrachtung dieser Patientengruppe war die Rücklaufquote der Fragebögen während des gesamten Studienverlaufs stets unter 70 %. Die Daten werden somit nicht als verwertbar eingestuft.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 liegt in ELIANA und ENSIGN bei 89,9 bzw. 86,2, die Rate schwerer Therapiebezogener Ereignisse bei 74,7 bzw. 72,4%. Charakteristische Nebenwirkungen von Tisagenlecleucel sind</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS): der Schweregrad reicht von milden Verläufen bis zu fulminanten Krankheitsbildern mit Multiorganversagen. - Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS) auch dieses Krankheitsbild ist individuell variabel, Verläufe reichen von milden neurologischen Symptomen bis zu schwerem Hirnödem und einem Status epilepticus. - Zytopenie: bei 7,6% der Patienten wurden therapieassoziierte, länger anhaltende Zytopenien beobachtet. Am häufigsten trat Anämie auf, gefolgt von Neutro- und Thrombozytopenie. - Hypogammaglobulinämie: sie trat in ELIANA bei 13,5% der Patienten nach Woche 9 auf. 	<p>Eine vollständige Erfassung der unerwünschten Ereignisse erfolgte ab Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion bis zum Studienmonat 12 der primären Nachbeobachtungsphase. Sowohl nach Studienmonat 12 als auch bei Übergang in die sekundäre Nachbeobachtungsphase erfolgte die Erhebung von unerwünschten Ereignissen nur noch selektiv. Der Nachbeobachtungszeitraum der ersten 12 Monate war in die Phasen „Chemotherapie zur Lymphozytendepletion“, „Infusion bis Studienwoche 8“ und „Studienwoche 9 bis Studienmonat 12“ unterteilt.</p> <p>Innerhalb der ersten auf die Infusion folgenden Wochen trat bei 83,5 % der Patienten der ELIANA-Studie und 84,4 % der Patienten der ENSIGN-Studie ein unerwünschtes Ereignis der CTCAE-Grade 3/4 auf. In der darauffolgenden Zeit bis Studienmonat 12 traten in beiden Studien noch bei knapp 50 % der Patienten ein solches Ereignis auf. Schwerwiegende UEs traten in den Studien bei 68,4 % bzw. 71,9 % der Patienten im Zeitraum ab Infusion bis einschließlich Studienwoche 8 auf. Im Zeitraum von Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 wiesen 31,1 % bzw. 37,5 % der Patienten ein schwerwiegendes UE auf.</p> <p>Das UE von besonderem Interesse „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ erlitten in der Studie ELIANA 77,2 % der Patienten und in der Studie ENSIGN 78,1 % der Patienten.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 4. Bericht des G-BA</p> <p>Der Bericht des G-BA setzt sich sorgfältig mit dieser neuen Therapieform auseinander. Er geht von der initialen Patientenpopulation (ITT – Intent to treat) und bezieht auch Patienten mit ein, bei denen keine CAR-T-Zell-Therapie durchgeführt wurde.</p> <p>Ereignisfreies Überleben, Remissionsrate und Minimal Residual Disease werden nicht als Endpunkt ausgewertet. Diese Endpunkte sind bei Patienten mit akuter Leukämie relevant.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Seit Herbst 2018 steht in Deutschland mit Tisagenlecleucel nach Blinatumomab und Inotuzumab Ozogamicin das dritte neue Arzneimittel für die Therapie von Patienten mit rezidivierender/refraktärer ALL zur Verfügung. Im Unterschied zu Blinatumomab und Inotuzumab wurde Tisagenlecleucel vorrangig in einer pädiatrischen Patientenpopulation untersucht. Die Daten der Zulassungsstudien zu Tisagenlecleucel haben sich seit der ersten frühen Nutzenbewertung nicht wesentlich geändert. Sie werden durch die Real-World-Daten des CIBMTR eindrucksvoll bestätigt. Im Kontext der erneuten Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel sind folgende Themen zu diskutieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wirksamkeit <p>N. Erfreulicherweise ist das Plateau der Überlebensrate stabil und liegt bei den Patienten mit kompletter Remission mit etwa 70% relativ hoch. Zusammen mit den Daten zu MRD deutet das auf mindestens langfristige Krankheitsstabilisierung, bei der Mehrzahl dieser Patienten wahrscheinlich auf Heilung hin.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Zu N und O</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt den Befristungsaufgaben entsprechend neue Datenschnitte der Studien ELIANA und ENSIGN sowie Daten weiterer Studien zu Tisagenlecleucel und externen historischen Kontrollen vor.</p> <p>Für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden die pivotalen Zulassungsstudien ELIANA und ENSIGN. In Bezug auf die historischen Kontrollen wird die Studie MT103-205 zu Blinatumomab als relevant erachtet.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellt einen matched-adjusted indirect comparison (MAIC) sowie einen indirekten Vergleich basierend auf individuellen Patientendaten</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> - Sicherheit O. Die längere Nachbeobachtung hat keine neuen Sicherheitsaspekte ergeben. In ONKOPEDIA sind inzwischen Empfehlungen zum Management der Nebenwirkungen von CAR-T-Zellen publiziert [16]. Eine kleine Gruppe von Patienten benötigt längerfristig eine Substitution mit Immunglobulinpräparaten, die Rate ist niedriger als bei den Erwachsenen mit B-Zell-Lymphomen. Die Mortalität ist niedrig. Die Symptome der spezifischen Nebenwirkungen des Zytokinreisetzungsyndroms (CRS) und des Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndroms (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS) sind klassifiziert und werden bei den Patienten engmaschig überwacht. - Indikation P. Die Indikation wird durch die Zulassung beschrieben. Der initiale Vorschlag der Kostenträger zur Begrenzung der Indikation von Tisagenlecleucel auf die Einschlusskriterien der Zulassungsstudie ist medizinisch nicht zu rechtfertigen. - Differenzialindikation Q. Die optimale Positionierung für CAR-T-Zellen im Therapiealgorithmus von Kindern und jungen Erwachsenen mit rezidivierender/refraktärer ALL ist weiterhin unklar [17]. Tisagenlecleucel ist eine hoch wirksame Option, sie muss in randomisierten klinischen Studien mit den anderen, inzwischen Optionen verglichen werden. - Qualitätssichernde Maßnahmen R. Aus unserer Sicht hat sich die initiale Begrenzung der Durchführung von CAR-T-Zelltherapie an einer begrenzten Anzahl von qualifizierten Institutionen bewährt. Wir 	<p>zwischen den Studien ELIANA und ENSIGN sowie der externen Kontrolle MT103-205 dar.</p> <p>Da Unsicherheiten in Bezug auf die Adjustierung vorliegen und der Effektschätzer nicht in einer Größenordnung liegt, bei dem man unter Berücksichtigung der Unsicherheiten einen tatsächlichen Effekt ableiten kann, kann auf Basis der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Tisagenlecleucel zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierender akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p>Zu P</p> <p>Die Anmerkung hat keinen direkten Bezug zur vorliegenden Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach § 35a SGB V.</p> <p>Zu Q</p> <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Zu R und S</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hatten bei der Einführung von Tisagenlecleucel einen Kriterienkatalog erarbeitet. Die Vorschläge waren ein Kompromiss zwischen den Anforderungen an eine flächendeckende Versorgung und dem Ziel einer möglichst steilen Lernkurve im Umgang mit dieser innovativen Therapie. Hierfür sollten in der Einführungsphase CAR-T-Zellzentren etabliert werden, in denen alle detailliert dargestellten, inhaltlichen und strukturellen Voraussetzungen erfüllt sein mussten.</p> <p>S. Inzwischen ist die Therapie standardisiert. Der hohe medizinische Standard muss gehalten werden, organisatorisch können inzwischen Anpassungen erfolgen, siehe Anhang. Perspektivisch muss die Therapie mit CAR-T-Zellen noch stärker in die qualifizierte Leukämietherapie integriert werden, um geeignete Patienten frühzeitig zu identifizieren und eher ungeeignete Patienten anderen Therapieformen zuzuführen.</p> <p>Die CAR-T-Zellen sind in der Versorgung angekommen. Die Therapie mit Tisagenlecleucel führt bei einer klinisch relevanten Patientengruppe zu langfristigen und stabilen Remissionen, wahrscheinlich zur Heilung. Die Strukturkriterien können auf der Basis der bisherigen, positiven Erfahrungen angepasst werden.</p>	<p>Der Beschluss vom 17. September 2020 über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien regelt das Nähere.</p>

Literaturverzeichnis

1. AWMF S1 Leitlinie Akute lymphoblastische (ALL) Leukämie im Kindesalter, 2016. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-014.html>
2. Gökbüget N et al.: Akute Lymphatische Leukämie, Februar 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@view/html/index.html>
3. Tallen G, Ratei R, Mann G, et al.: Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after timepoint and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol* 28:2339-2347, 2010. DOI: [10.1200/JCO.2009.25.1983](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.1983)
4. Eckert C, Henze G, Seeger K et al.: Use of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation based on minimal residual disease response improves outcomes for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia in the intermediate-risk group. *J Clin Oncol* 31:2736-2742, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.48.5680](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.5680)
5. Eckert C, Hagedorn N, Sramkova L et al.: Monitoring minimal residual disease in children with high-risk relapses of acute lymphoblastic leukemia: prognostic relevance of early and late assessment. *Leukemia* 29:1648-1655, 2015. DOI: [10.1038/leu.2015.59](https://doi.org/10.1038/leu.2015.59)
6. Gökbüget N, Dombret H, Ribera JM et al.: International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 101:1524-1533, 2016. DOI: [10.3324/haematol.2016.144311](https://doi.org/10.3324/haematol.2016.144311)
7. Yaniv I, Krauss AC, Beohou E et al.: Second Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Post-Transplantation Relapsed Acute Leukemia in Children: A Retrospective EBMT-PDWP Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 24:1629-1642, 2018. DOI: [10.1016/j.bbmt.2018.03.002](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.03.002)
8. Kuhlen M, Willasch AM, Dalle JH et al.: Outcome of relapse after allogeneic HSCT in children with ALL enrolled in the ALL-SCT 2003/2007 trial. *Br J Haematol* 180:82-89, 2018. DOI: [10.1111/bjh.14965](https://doi.org/10.1111/bjh.14965)
9. Willasch AM, Salzmann-Manrique E, Krenn T et al.: Treatment of relapse after allogeneic stem cell transplantation in children and adolescents with ALL: the Frankfurt experience. *Bone Marrow Transplant* 52:201-208, 2017. DOI: [10.1038/bmt.2016.224](https://doi.org/10.1038/bmt.2016.224)
10. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU et al.: CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science* 359:1361-1365, 2018. DOI: [10.1126/science.aar6711](https://doi.org/10.1126/science.aar6711)
11. Freitag F, Maucher M, Riester Z, Hudecek M: New targets and technologies for CAR-T cells. *Curr Opin Oncol* Jul 9, 2020. DOI: [10.1097/CCO.0000000000000653](https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000653)
12. Maude SL, Frey N, Shaw PA et al.: Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 371:1507–1517, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1407222](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407222)
13. Whittington MD, McQueen RB, Ollendorf DA et al.: Long-term Survival and Value of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Leukemia. *JAMA Pediatr* 172:1161-1168, 2018. DOI: [10.1001/jamapediatrics.2018.2530](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.2530)
14. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J et al.: Long-term Survival and Value of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Leukemia. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 378:439-448, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1709866](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709866)
15. Grupp SA, Hu ZH, Zhang Y et al.: Tisagenlecleucel Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory Children and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Real World Experience from the Center for International Blood and Marrow Transplant

- Research (CIBMTR) and Cellular Therapy (CT) Registry. 61st ASH Annual Meeting, Abstract 2619, 2019. https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/2619/423298/Tisagenlecleucel-Chimeric-Antigen-Receptor-CAR-T
16. Bücklein V et al.: Management der Nebenwirkungen von CAR-T-Zellen, Juni 2020. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/car-t-zellen-management-von-nebenwirkungen/@@guideline/html/index.html>
 17. von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G et al.: Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol 34:4381-4389, 2016. DOI: [10.1200/JCO.2016.67.3301](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.3301)

5.7 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.07.2020
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel (Kymriah®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juli 2020 eine vom der G-BA-Geschäftsstelle erstellte Nutzenbewertung zu Tisagenlecleucel (Kymriah®) von Novartis Pharma GmbH aufgrund des Ablaufs der zuvor ausgesprochenen Befristung veröffentlicht.</p> <p>Tisagenlecleucel ist ein Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) mit einem Orphan Drug-Status (sog. CAR-T-Zellen). Tisagenlecleucel ist zugelassen zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL). Zudem ist der Wirkstoff zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.</p> <p>In den zurückliegenden Verfahren hatte der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens jeweils als nicht quantifizierbar eingestuft. Dabei wurden Befristungsaufgaben, z. B. zu Daten zum neuen Datenschnitt sowie zusätzliche Evidenz aus Beobachtungsstudien oder zum historischen Vergleich beschlossen.</p> <p>Die Nutzenbewertungen der G-BA-Geschäftsstelle zu beiden Anwendungsgebieten wurden auf Grundlage von zwei einarmigen</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studien (ELIANA und ENSIGN) für das Anwendungsgebiet ALL und auf Basis einer einarmigen Studie (JULIET) für das Anwendungsgebiet DLBCL durchgeführt. In den zusammenfassenden Darstellungen stellt der G-BA die Ergebnisse der Studien zum Gesamtüberleben und zu den Nebenwirkungen deskriptiv dar. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p>	
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzentragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>In ihrer Nutzenbewertung schließt die G-BA-Geschäftsstelle einen Großteil der vorliegenden Evidenz aus. Zum einen ist festzustellen, dass die Ergebnisse aus allen vorlegten indirekten Vergleichen als nicht hinreichend valide abgelehnt werden. Begründet wurde dies mit der unzureichenden Adjustierung, die nicht "alle" Confounder erfasst hätten sowie insg. einem „sehr hohem Verzerrungspotential“ in den Vergleichen.</p> <p>Zum anderen schließt die G-BA-Geschäftsstelle in ihrer Bewertung eine Reihe an nutzentragenden Studienendpunkten mit großen positiven Effekten (wie Rezidivfreies Überleben, Ereignisfreies Überleben, Remissionsdauer, Komplettes Ansprechen oder Gesamtansprechrates) aus. Alle diese Endpunkte seien nach Auffassung der G-BA-Geschäftsstelle nicht oder nicht sicher patientenrelevant.</p> <p>Diese Vorgehensweise ist nach Auffassung des vfa nicht sachgerecht. Die Ergebnisse der indirekten Vergleiche zwischen</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt den Befristungsaufgaben entsprechend neue Datenschnitte der Studien ELIANA und ENSIGN sowie Daten weiterer Studien zu Tisagenlecleucel und externen historischen Kontrollen vor.</p> <p>Für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden die pivotalen Zulassungstudien ELIANA und ENSIGN. In Bezug auf die historischen Kontrollen wird die Studie MT103-205 zu Blinatumomab als relevant erachtet.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellt einen matched-adjusted indirect comparison (MAIC) sowie einen indirekten Vergleich basierend auf individuellen Patientendaten zwischen den Studien ELIANA und ENSIGN sowie der externen Kontrolle MT103-205 dar.</p> <p>Da Unsicherheiten in Bezug auf die Adjustierung vorliegen und der Effektschätzer nicht in einer Größenordnung liegt, bei dem man unter Berücksichtigung der Unsicherheiten einen tatsächlichen Effekt ableiten kann, kann auf Basis der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tisagenlecleucel und Behandlungsalternativen zeigen sehr großen positiven Effekte hinsichtlich des Überlebensvorteils mit einer robusten Plateaubildung. Dies bedeutet eine konsistente und mehrfache Verlängerung der Überlebensdauer über historische Vergleiche hinweg (2,5- bis 4,5- Fache bei den Überlebensraten über bis über das 15-fache beim medianen Gesamtüberleben nach Angaben des Herstellers im Dossier). Die Ergebnisse der historischen Vergleiche sind daher für die Nutzenbewertung relevant und sollten nicht ignoriert werden.</p> <p>Auch der Ausschluss der o.g. Endpunkte aus der Nutzenbewertung ist nicht sachgerecht. Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant und daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Die Vorgehensweise in den vorliegenden Nutzenbewertungen widerspricht dabei auch der bestehenden Beschlusspraxis des G-BA, in der bei einem kurativen Therapieansatz die Rezidive sowie Krankheitsfreie Überleben (DFS) als Endpunkte für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit der potentiellen Heilung der Erkrankung als patientenrelevant beurteilt wurden. Auch der Endpunkt Komplettremission (CR) wurde vom G-BA bereits als wichtiger und relevanter Endpunkt für die Therapieentscheidung und die Nutzenbewertung eingestuft, da die Komplettremission mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen verbunden ist.</p> <p>Die Vorgehensweise der Nutzenbewertungen steht zudem im Widerspruch zur Bewertungsmethodik des IQWiG. Bei einer Behandlung mit kurativer Intention ist demnach bei Betroffenen</p>	<p>In der Gesamtschau wird für Tisagenlecleucel zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p>Der Beschluss ist bis zum 1. September 2023 befristet.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>davon auszugehen, dass ein Rezidiv oder Progress „eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als „diagnostischer Schock“ erlebt wird.“ In solchen Situationen werden die mit einem Rezidiv einhergehenden Endpunkte wie ereignisfreies Überleben (EFS), krankheitsfreies Überleben (DFS) sowie progressionsfreies Überleben (PFS) vom IQWiG als patientenrelevant eingestuft (siehe Vorbericht N17-02 „Allogene Stammzelltransplantation bei aggressivem B-NHL und T-NHL“).</p> <p>Generell ist dabei zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p> <p>Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die vorgelegten indirekten Vergleiche in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen sind. Zudem sind auch die nutzentragenden Studienendpunkten (wie Rezidivfreies Überleben, Ereignisfreies Überleben, Remissionsdauer, Komplettes Ansprechen oder Gesamtansprechrate) in der Nutzenbewertung als patientenrelevant anzuerkennen und zu berücksichtigen.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Mündliche Anhörung



D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Tisagenlecleucel (D-529)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. August 2020
von 14.00 Uhr bis 15.11 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Frau Dr. Jaeschke
Frau Dr. Reinhard
Frau Dr. Schmidt
Frau Schwarz

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer für die **Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)**:

Herr Prof. Dr. Bader
Frau Prof. Dr. Rössig

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Lebioda
Herr Schwarz

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Gilead Sciences GmbH**:

Frau Dambacher
Herr Dr. Finzsch

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Herr Dr. Kaskel
Frau Koeppel

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sehr geehrte Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses nach der Mittagspause. Wir sind im § 35a-Verfahren, ein Orphan-Bewertungsverfahren, erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf für Kymriah, jetzt Anwendungsgebiet Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene bis zu 25 Jahren mit akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. Juli 2020, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Novartis Pharma, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, dann MSD Sharp & Dohme, Amgen GmbH, Bluebird Bio GmbH, Gilead Sciences GmbH und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, weil wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen, die Anwesenheit kontrollieren. Für Novartis Pharma sind gemeldet: Frau Dr. Jaeschke, Frau Dr. Reinhard, Frau Dr. Schmidt und Frau Schwarz. Dann müssten als Kliniker da sein: Herr Professor Wörmann, der uns schon den ganzen Vormittag begleitet hat, weil es draußen so warm ist, Herr Professor Bader und Frau Professor Rössig; trotz Sprechstunde herzlichen Dank, Frau Rössig, dass Sie teilnehmen. Für MSD müssten da sein: Herr Dr. Kaskel und Frau Koepfel, für Gilead Frau Dambacher und Herr Dr. Finzsch, für Amgen Frau Lebioda und Herr Schwarz, für den Verband forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Werner und Herr Dr. Rasch. Dann müssten alle da sein, oder ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben – wir machen gleich noch die Erwachsenen – zu der ersten Bewertung Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte darzustellen. Dann würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Schmidt.

Frau Dr. Schmidt (Novartis): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit einer Einleitung. Ich möchte vorab kurz das Team vorstellen. Frau Schwarz ist für die Dossiers zuständig, und Frau Jaeschke und Frau Reinhard sind für die klinischen Studien zuständig.

Heute geht es um die weiterentwickelte Datenlage von Kymriah bei der akuten lymphatischen Leukämie bei Kindern und Jugendlichen. Wir haben nun aus verschiedenen Quellen eine Reihe von zusätzlichen Daten zur Wirkweise von Kymriah in dieser Indikation gewonnen. Das ist zum einen, dass wir aus der Zulassungsstudie eine längere Beobachtungsdauer haben; wir sprechen hier von einem Zeitraum von über drei Jahren. Zum Zweiten haben wir Daten aus einer weiteren Quelle, und zwar aus den Registern, welche die Anwendung in der Regelversorgung erfassen, und zum Dritten haben wir Vergleichsdaten zu anderen Therapien, und zwar auf patientenindividueller Ebene. Ich möchte gerne zwei Fragen beleuchten. Die erste dreht sich um die gewachsene Evidenzlage und den Datenzuwachs. Gibt es aus dieser gewachsenen Datenmenge weitere Erkenntnisse für eine kurative Perspektive für die Kinder und Jugendlichen? Die zweite Frage dreht sich darum, wie sich Kymriah im Vergleich zu anderen therapeutischen Vorgehensweisen darstellt.

Bevor ich auf die zwei Fragen eingehe, eine kurze Anmerkung zur Studiendurchführung: Wir haben die Hinweise des G-BA aus der Nutzenbewertung sehr sorgfältig aufgenommen und

deshalb den Studienverlauf von der Rekrutierung bis zur SAP-Erstellung und auch die Interaktion mit den Behörden detailliert nachvollzogen und in der Stellungnahme dargestellt.

Nun zu den beiden Fragen: Frage eins: Gibt es aufgrund der gewachsenen Datenmenge weitere Erkenntnisse zum kurativen Potenzial? Wir haben es hier mit jungen Patienten im Anwendungsgebiet für Kymriah zu tun, die in einer bisher ausweglosen Therapiesituation sind. Sie haben die akute lymphatische Leukämie; diese wurde mehrfach erfolglos behandelt. Sie haben den zweiten oder dritten Rückfall, und ihre Lebenserwartung beträgt wenige Wochen bis Monate. Nun haben wir Daten aus einer längeren Beobachtungsdauer der klinischen Studie, und diese zeigen die kurative Perspektive für Kymriah: Nach über drei Jahren sind noch mehr als die Hälfte der Patienten am Leben. Der Kurvenverlauf der Überlebenskurve zeigt ein stabiles Plateau im dritten Jahr. Auch das rezidivfreie Überleben zeigt ein Plateau im dritten Jahr. Das heißt, wir sehen über die Auswertungen einen konsistenten Kurvenverlauf über die Jahre, und dies bestätigt, dass sich ein echtes Plateau gebildet hat. Die Daten sind reif, sodass wir von einer kurativen Perspektive sprechen. Wir haben auch Daten aus den Registern, aus der Regelversorgung, und diese Daten zeigen zwei Dinge: Erstens bestätigen sie die Ergebnisse aus den Studien zur beeindruckenden Wirksamkeit, und zweitens belegen sie, dass in der Regelversorgung in den Anwendungszentren Kymriah genauso sicher und gezielt eingesetzt wird wie in den Studienzentren.

Abschließend noch die zweite Frage, wie sich Kymriah im Vergleich zu anderen Therapien darstellt: Da ist die Situation so, dass Kinder in dieser Therapiesituation bislang, wenn überhaupt, nur mit einer Stammzelltransplantation eine Chance auf Kuration hatten, und für diesen Therapiefad ist ein komplettes Ansprechen notwendig. Dieses kann durch Blinatumomab erreicht werden. Wir haben Kymriah mit diesem Therapiefad verglichen, und zwar basierend auf patientenindividuellen Daten. Dabei zeigt sich, dass Kymriah die deutlich vorteilhaftere Therapie ist. Präzise gesagt: Die Überlebenswahrscheinlichkeit ist mit einer Hazard Ratio von um die 0,4 für die ITT-Population mindestens doppelt so hoch und für die Patienten, die zur Infusion gekommen sind, mindestens vierfach so hoch.

Wir haben also Erkenntnisse, wenn wir zusammenfassen, aus der längeren Beobachtungsdauer der Studien und aus den zusätzlichen Erfahrungen in der Regelversorgung. Die Erkenntnisse weisen darauf hin, dass Kymriah zum einen in den Anwendungszentren genauso sicher und wirkungsvoll angewendet wird wie in den Studienzentren. Aufgrund des längeren Beobachtungsverlaufs und des Kurvenverlaufs über die Zeit sehen wir, dass sich ein echtes Plateau gebildet hat. Die Daten sind reif und geben uns die Sicherheit, über eine kurative Perspektive zu sprechen. Der Vergleich mit dem einzigen alternativen Therapiefad zeigt, wie diese Perspektive eingeordnet werden kann. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Schmidt, für diese Einführung. Ich habe eine Frage an Sie als pharmazeutischen Unternehmer und dann eine Frage an die Kliniker. Sie haben in Ihrer Stellungnahme in Bezug auf den indirekten Vergleich ausgeführt, dass mit den ausgewählten Confoundern die wesentlichen Einflussgrößen berücksichtigt worden seien. Dabei wurde jedoch eine Adjustierung für Remissionsdauern nach erstem Ansprechen der Anteil der Patienten mit Blastenzahl ≥ 50 Prozent sowie für Patienten mit extramedullärer Erkrankung durch den pharmazeutischen Unternehmer als nicht erforderlich angesehen. Können Sie uns ein wenig zu der dahinterliegenden Ratio sagen, weil das doch sicher erklärungsbedürftig ist?

Eine zweite Frage an die Kliniker: In den Stellungnahmen wird mehr oder weniger deutlich ausgesprochen, dass es hinsichtlich der optimalen Positionierung für CAR-T-Zellen im Therapiealgorithmus für Kinder und Jugendliche mit rezidivierter oder refraktärer ALL noch weiterhin Unklarheiten gebe. Wo ist die Positionierung? Was ist der Stellenwert dieser Option? Können Sie uns vielleicht doch Einschätzungen diesbezüglich geben? Aber zunächst würde mich der indirekte Vergleich interessieren. – Frau Schwarz und Frau Jaeschke haben sich dazu gemeldet. Bitte schön, Frau Schwarz.

Frau Schwarz (Novartis): Vielen Dank, Herr Hecken. – Sie haben den indirekten Vergleich angesprochen. Um vielleicht einmal kurz auszuholen: Wir haben einen Vergleich basierend auf aggregierten und patientenindividuellen Daten für die Stammzelltransplantation, die angestrebt wird, mit Blinatumomab eingereicht. Es handelt sich um ähnliche Patienten, vergleichbare Patienten. Das sind austherapierte Patienten, rezidive, refraktäre Patienten, die mehrere Therapien hinter sich haben. Wir haben sowohl den aggregierten und auch den naiven Vergleich gemacht, den adjustierten Vergleich. Konkret sieht man im naiven Vergleich, dass es 0,39 des Hazard Ratio ist, und bei den adjustierten ist es 0,44. Also 0,39 versus 0,44, sehr ähnlich, es dreht sich immer um die 0,4, in der ITT-Population und bei der FAS sogar um die 0,25, sprich: In der ITT-Population sprechen wir von einem Unterschied um das Doppelte, und bei der FAS, sprich: die Patienten, die zu Infusionen kommen, sogar um das Vierfache.

Herr Hecken, Sie haben die Confounder angesprochen. Wir haben bisher für das Alter adjustiert, vorherige Stammzelltransplantation, Anzahl der Rezidive und Refraktärität zur letzten Therapie. Die vier Faktoren, die Sie genannt haben, einmal die Remissionsdauer nach erstem Ansprechen – – Ein Teil der Patienten mit Blasten über 50, extramedulläre Erkrankung, und es gab auch noch einen Hinweis für die Philadelphia-Chromosom-positiven Patienten; auf die würden wir kurz eingehen.

Bevor ich an meine Kollegin weitergebe, die das aus medizinischer Sicht erklären kann, würde ich gern zur Blastenzahl etwas sagen. Auf aggregierter Ebene konnten wir für Blastenzahl adjustieren. Es ist eine Sensitivitätsanalyse, und die ist in dem Bericht, den wir im Modul V eingereicht haben. Man sieht, dass dort die Blastenzahl keinen Unterschied macht. Der Vorteil bei der ITT-Population zum Beispiel bleibt immer noch um das Vierfache. Das spricht dafür – – Man sieht auch in den Patientencharakteristika, auf die Frau Jaeschke gleich eingeht, dass die Blastenzahlen in beiden Studien sehr ähnlich sind. Dann würde ich an Frau Jaeschke übergeben, die auf die weiteren Faktoren noch eingehen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne. Danke. Also. Blasten sind in Modul V, wenn ich das jetzt richtig gesehen habe.

Frau Schwarz (Novartis): Ja, richtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Jaeschke.

Frau Jaeschke (Novartis): Ich würde gerne noch einmal auf die genannten Punkte zu sprechen kommen. Diese Charakteristika sind sicherlich wichtige prognostische Faktoren, die aber in dem betrachteten Anwendungsgebiet vielleicht eine etwas untergeordnetere Rolle spielen. Ich gehe es noch einmal der Reihe nach durch: Wir haben zum einen die extramedulläre Erkrankung. Da war es tatsächlich so, dass in beiden Studien, sowohl in der Blinatumomab-Studie als auch in der ELIANA-Studie, isolierte extramedulläre Rezidive

ausgeschlossen waren. Deshalb haben wir sie nicht weiter betrachtet. Die Philadelphia-Chromosom-positiven Patienten waren in der Blinatumomab-Studie ebenfalls ausgeschlossen. Sie konnten unter bestimmten Bedingungen in der ELIANA-Studie mit eingeschlossen werden. Das ist tatsächlich aber nur für zwei Patienten der Fall gewesen. Das heißt, wir vertreten die Annahme, dass diese zwei Patienten für eine solche Auswertung eher zu vernachlässigen sind. Ein sicherlich interessanter Punkt ist die Remissionsdauer nach dem ersten Ansprechen, nach der CR1. Das ist ein ganz wichtiger prognostischer Faktor für die ersten Therapielinien, aber wir haben in unserem Anwendungsgebiet Patienten, die schon zahlreiche Therapielinien hinter sich gebracht haben, die zum großen Teil bereits transplantiert wurden, zum Teil zweifach. In diesem Anwendungsgebiet spielt die Dauer der ersten Remission keine Rolle mehr. So wurde uns das auch von den Klinikern zurückgespiegelt.

Der letzte Punkt ist der Anteil der Patientinnen und Patienten, die einen Blastenanteil über 50 Prozent haben. Sicherlich ist das ein wichtiger Faktor. Allerdings ist es so, dass in den beiden betrachteten Studien, Blinatumomab- und ELIANA-Studie, der Blastenanteil fast identisch war. Er lag bei der Blinatumomab-Studie bei 74 Prozent, zum Vergleich in der ELIANA-Studie bei 72 Prozent, sodass wir davon ausgehen, dass aufgrund dieser Homogenität für diese Fälle keine Adjustierung notwendig ist, sodass wir mit den bereits angesprochenen Punkten unserer Meinung nach alle klinisch relevanten Faktoren in der Adjustierung abgebildet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Jaeschke. – Herr Jantschak und Frau Müller dazu. Als Erstes Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Meine Frage richtet sich an die Kliniker. Wenn ich mir die Patientencharakteristika aus Modul IV ansehe, fällt auf, dass für die Blinatumomab-Studie deutlich weniger Informationen hinsichtlich Patientencharakteristika zur Verfügung zu stehen scheinen als für die Studie mit Tisagenlecleucel. Da ist meine Frage: Reichen die Informationen zu den Patientencharakteristika aus der Blinatumomab-Studie aus, um eine valide Aussage zur Vergleichbarkeit der drei Studien treffen zu können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Wer möchte dazu? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fange an, aber eigentlich nur, um Frau Rössig und Herrn Professor Bader Zeit zum Luftholen zu geben. – Vielleicht auch zu Ihrer Frage, Herr Hecken, warum wir uns in den Stellungnahmen etwas leise ausgedrückt haben, was den finalen Stellenwert dieses Präparates angeht: Dafür gibt es zwei große Gründe. Der erste Grund ist in der ALL, ganz speziell in Deutschland, Trendsetter für die gesamte zurzeit in der Welt übliche Therapie: Die Basis immer die randomisierte Studie gewesen. Dieser Standard ist auch nicht aufgehoben worden. Sie erinnern sich, in der Diskussion mit Blinatumomab bei den Erwachsenen mit ALL gab es bei der ersten Anhörung eine große Phase-II-Studie. Es gab Konsens, dass das nicht ausreicht. Dann wurde eine randomisierte Phase-III-Studie angeschlossen, ebenfalls bei rezidivierter refraktärer ALL. Die hat dann möglicherweise die Phase-II-Studie bestätigt, aber das entspricht unserem Standard.

Der zweite Punkt ist. Wir haben mit zwei zusätzlichen zugelassenen Arzneimitteln außer den CAR-T-Zellen eine Erweiterung des Therapiespektrums. Das eine ist das Antikörperkonjugat Inotuzumab Ozogamicin, und das zweite ist der bispezifische Antikörper Blinatumomab. Das

heißt, wir haben in derselben Indikation zwei weitere Präparate, die durchaus konkurrieren bzw. sequenziell eingesetzt werden. Mit drei neuen Arzneimitteln - ich kann nicht sagen eine unsichere Situation-, aber es gibt eine Situation, in der wir verschiedene Variablen haben und da ist noch nicht ganz klar, zu welchem Zeitpunkt der jetzige CAR-T-Zell-Einsatz von Kymriah der optimale ist. Ich weiß, dass eine Reihe von Studien laufen, auch in der Pädiatrie, und das ist vielleicht der gute Übergang, dass die beiden Kollegen Luft geholt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Bader.

Herr Prof. Dr. Bader (GPOH): Sehr gerne. – Prinzipiell ist es so, dass Kymriah gegenwärtig für Patienten eingesetzt wird, die auf ihre Erkrankung refraktär sind, die ein zweites Rezidiv haben oder die ein Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation erlitten hatten. Die beiden genannten Antikörper Blinatumomab und Inotuzumab sind beide nicht geeignet, für sich genommen eine Kuration der Leukämie zu erwirken, sondern sie werden eingesetzt, um eine Remission herbeizuführen, der eine Stammzelltransplantation folgen muss. Wir bekamen in diesen Jahren in Frankfurt 32 Patienten zur Behandlung vorgestellt, die wir behandelt haben. Von diesen Patienten hatten 28 nach allogener Stammzelltransplantation rezidiviert, also nur vier, die wirklich primär refraktär waren.

Wenn wir uns einmal auf diese Patientengruppe fokussieren, dann ist es so, dass ich prinzipiell durch die Gabe einer CAR-T-Zelltherapie, eine Heilung der Kinder erreichen kann – ohne weiterführende Therapie in der Größenordnung, wie vorhin von den Kolleginnen der Firma Novartis beschrieben. Mit den Antikörpern muss ich die Kinder in Remission bringen und eine zweite Stammzelltransplantation anfügen. Wenn eine zweite Stammzelltransplantation erreicht werden kann, werden ungefähr 30 Prozent der Patienten überleben von jenen, die transplantiert werden können. Diese Daten sind auch in der Stellungnahme des GPOH und der DGHO angegeben. Was nicht verkannt werden darf, ist, dass von dieser Patientengruppe etwa 10 bis 20 Prozent an den Komplikationen der Behandlung versterben. Das ist bei den Patienten, die Kymriah bekommen, nicht der Fall.

Die Aussage in unserer Stellungnahme, dass gegenwärtig die Position der Behandlung mit Kymriah im Therapiekonzept der ALL noch nicht klar ist, bezieht sich darauf, dass wir denken, dass diese Therapieform, vielleicht früher im Behandlungsarmamentarium eingesetzt, noch effektiver sein könnte als bei Patienten, die solch ein Höchstisikoprofil haben, zweites Rezidiv, Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation, wo wir eigentlich denken – in meiner Beratung mit Eltern und Patienten, dass die CAR-T-Zelltherapie die sicherste und effektivste wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Bader. – Ergänzend dazu Frau Professor Rössig.

Frau Prof. Dr. Rössig (GPOH): Ich kann ergänzend dazu sagen, dass der wichtigste Endpunkt solcher Studien, aber auch der Beobachtung, die wir jetzt führen, aus der Sicht des Kinderarztes, des Arztes, aber letztlich auch des Patienten, das ereignisfreie Überleben ist; auch bewusst das ereignisfreie und nicht rezidivfreie, weil Ereignisse wie schwere GvHD und Versterben an GvHD nach Transplantation eine Rolle spielen. Die Patienten wünschen sich Heilung. In dieser Situation, in dem Zulassungsrahmen von Kymriah ist es ganz klar so, dass Kymriah die beste Chance für die Patienten bietet, diesen Endpunkt zu erreichen, weil es ein

Plateau ereignisfreien Überlebens gibt. Wie hoch das Plateau ist, dazu gibt es mittlerweile auch einige Daten. Es ist auf jeden Fall so beeindruckend hoch und jetzt auch konstant, dass es über dem liegt, was wir mit den anderen Substanzen erreichen. Wir würden also nicht – – Blinatumomab und Inotuzumab sind für Kinder noch nicht zugelassen, aber wenn es einmal zugelassen ist, würden wir das nicht in einer Situation nach Transplantation oder mehrerer Rezidive als alleiniges Medikament nehmen, um damit allein Heilung zu erreichen. Wir würden es immer mit einer allogenen Transplantation koppeln. Deshalb ist das schwierig vergleichbar.

Ich denke, die Frage, wie wir Kinderärzte entscheiden würden, einen Patienten zu behandeln, der innerhalb dieses Zulassungsrahmens – – Am einfachsten ist die Entscheidung, wenn er nach einer bereits erfolgten allogenen Stammzelltransplantation ist – – welche Substanz würden wir in dieser Situation vorziehen? Das ist am ehesten die, die allein mit akzeptablem Nebenwirkungsspektrum kurativ sein kann. Da, denke ich, hat das Kymriah seinen Stellenwert. In anderen Situationen weiter vorne – wir wollen letztlich perspektivisch keinen Salvage aus einer solchen Rezidivsituation. Wir wollen die Patienten eigentlich im ersten, spätestens im zweiten Anlauf heilen. Da mögen die anderen Substanzen durchaus ihren Stellenwert haben. Aber wenn Sie allein nach der Indikation im Zulassungsrahmen oder gezielt nach der Transplantation fragen, würde ich diese Frage so beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Rössig. – Herr Jantschak hat noch eine Rückfrage, dann Frau Müller. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Keine Rückfrage, sondern meine eigentliche Frage wurde bisher nicht beantwortet. Der pU versucht, das Blinatumomab-Kollektiv mit den Patienten aus den Tisagenlecleucel-Studien gegeneinanderzustellen. Da ist die Frage: Sind die beiden untersuchten Patientengruppen hinsichtlich der Charakteristika vergleichbar? Oder die Frage geht noch weiter: Reichen die Daten aus der Studie MT103-205 hinsichtlich der Charakteristika überhaupt aus – das sind nicht so besonders viele –, um diese Frage valide beantworten zu können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Bader.

Herr Prof. Bader (GPOH): Wenn die Frage an die Kliniker gegangen ist, dann ist es so, dass die Indikation für die Gabe von Blinatumomab damals genau gleich war; primär refraktäre Erkrankung, zweite Rezidive, Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation. Insofern sind die Indikationen sicherlich vergleichbar. Sie haben Recht, es sind kleine Patientenzahlen, sodass man im Einzelnen noch schauen kann, ob es darin noch andere Risikofaktoren gab. Sowohl Frau Professor Rössig als auch mein Institut, meine Klinik haben an beiden Studien teilgenommen. Was bleibt, ist, was Frau Professor Rössig gesagt hat: Die primäre Heilung ist nur mit einer Einzelgabe von Kymriah möglich.

Frau Prof. Dr. Rössig (GPOH): Ich kann noch ergänzen oder bestätigen, dass wir hier keinen randomisierten Head-to-Head-Vergleich haben. Den würden wir uns natürlich immer wünschen, um eine definitive Aussage zu treffen. Aber die Patientenpopulationen, die in den beiden Studien behandelt wurden, sind aus unserer Sicht dieselben Gruppen. Das spiegelt sich auch in den Daten wider, wenn man die Patientengruppen vergleicht – unter dem Vorbehalt, dass es kleine Zahlen sind. Aber aus unserer Szene hat niemand, der an diesen

Studien teilgenommen hat, der diese Patienten verfolgt, ernsthafte Zweifel daran, dass zwischen den Patientenpopulationen ein Bias existiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Jetzt Herr Wörmann, dann habe ich noch Frau Müller dazu und dann Frau Sixtensson. – Bitte schön, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht kann ich das zusammenfassen; denn ich nehme an, dass die beiden Kollegen das auch so tragen würden. Ich glaube, dass es keinen Zweifel für uns gibt, dass das Plateau da ist, dass es hoch ist, und Herr Bader, ich habe auch Ihre Daten gesehen. Es gibt ein deutliches Plateau, und insofern sind das glaubwürdige Daten. Aber aus dem Vergleich ist keine Quantifizierung des Nutzens gegenüber einer anderen Therapie möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich gehe noch einmal auf etwas zurück, was ganz am Anfang vom pU ausgeführt wurde. Herr Hecken hatte nach möglichen Confoundern und der Adjustierung gefragt. Die FBMed hat ja Confounder benannt, die ihrer Meinung nach fehlen, für die nicht adjustiert wurde. Ich habe das jetzt so mitgenommen: Extramedulläre Manifestationen waren ausgeschlossen, Philadelphia-Chromosom-positive nur in ELIANA und nur 2 Patienten. Die Blastenzahl sei fast identisch gewesen, was sich im Modul V findet. Korrigieren Sie mich, wenn es falsch ist. Auf den letzten Kritikpunkt will ich eingehen, und zwar auf die Dauer des Rezidivs nach der Primärtherapie. Da ist jetzt meine Frage: Sie haben vom pharmazeutischen Unternehmer gesagt, Sie hätten von den Klinikern bestätigt bekommen, dass das in der späten Linie keine Rolle mehr spielen würde. Ich würde die Kliniker fragen, ob sie sich dazu noch einmal äußern könnten. Danach hätte ich noch eine andere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Professor Bader.

Herr Prof. Dr. Bader (GPOH): Bei Patienten, die primär refraktär oder nie in Remission gegangen sind, ist es selbstredend, dass diese Frage nicht greift. Was die Frage der Prognose mit einem Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation angeht, da spielt in der Tat die Dauer der Remission vor der Transplantation keine Rolle, sondern es ist einzig ein prognostischer Faktor, wie lange der Patient nach allogener Transplantation in Remission war. Aber die Dauer der Remission der Primärbehandlung spielt keine Rolle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bader. – Herr Wörmann, Sie hatten sich auch dazu gemeldet, oder habe ich das falsch gesehen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, nicht extra dazu, ich habe eben versucht, meine Grundposition klarzumachen. Ich finde es außerordentlich schwierig, mit den Daten eine Quantifizierung zu versuchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Da die anderen medizinischen Experten den Ausführungen von Herrn Professor Bader nicht widersprochen haben, gehe ich davon aus, dass Konsens besteht. – Ich habe noch eine ganz kurze Frage. Sie sind eben schon auf die Vergleichbarkeit der Blinatumomab-Studie und der beiden Tisagenlecleucel-Studien eingegangen. Sie haben

gesagt: ähnliches Patientenkollektiv. Herr Jantschak hat ganz explizit gefragt, ob die Informationen, die man zu den Baseline-Charakteristika hat, aus Ihrer Sicht ausreichend sind. Darauf sind Sie jetzt nicht direkt eingegangen. Sie haben gesagt: Wir haben uns an beiden Studien beteiligt. Meine Frage ist: Wir hatten in einer anderen Bewertung eine Konstellation, dass sozusagen bei der CAR-T-Zellstudie die Patienten – es ist nicht dieses Arzneimittel, sondern ein anderes – deutlich kränker waren als in der Studie, mit der der indirekte Vergleichsversuch war. Könnten Sie in der Hinsicht etwas sagen? Waren die Patienten in der Blinatumomab-Studie, also in der MT103-205, oder eventuell in der ELIANA- und in der ENSIGN-Studie tendenziell kränker? Ich frage jetzt aus klinischer Erfahrung, weil Sie zu den Baseline-Charakteristika nichts gesagt haben. Oder sehen Sie die als vergleichbar an?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Müller. Wer möchte beginnen? – Herr Bader.

Herr Prof. Dr. Bader (GPOH): Ich persönlich sehe die als vergleichbar an. Diese Patienten waren alle sozusagen am Ende ihrer Behandlungsoptionen und hatten die gleichen Krankheitsprofile. Aus klinischer Sicht, wenn es statistisch zu bewerten ist, sind es sowohl in der Blinatumomab-Studie als auch in der ELIANA-Studie kleine Patientenzahlen, aber nach meiner klinischen Bewertung haben die in der Tat genau das gleiche Risikoprofil gehabt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Rössig, Sie haben auch Patienten gesehen?

Frau Prof. Dr. Rössig (GPOH): CAR-T-Zellen sind als Option dazugekommen, als die Blinatumomab-Studie schon lief oder sogar schon abgeschlossen war; nein, sie lief noch. Die Indikationsstellung, die inclusion criteria, waren praktisch dieselben. Aber es gibt zunehmend mehr Patienten, die sogar schon Blinatumomab erhalten haben, als die CAR-T-Zelloption überhaupt erst auftauchte, die in dieser Studie waren, die mittlerweile ein weiteres Rezidiv hatten. Das bedeutet aus meiner Sicht nicht unbedingt, dass sie so viel kränker waren, aber sie kamen jedenfalls nicht wesentlich besser zurecht als die in der anderen Studie. Das kann man auch dafür als Argument nehmen, dass die Linie noch nachfolgte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, okay?

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, das hat geholfen, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Dann habe ich jetzt Frau Sixtensson von der FBMed und Herrn Jantschak danach von der KBV. – Frau Sixtensson.

Frau Sixtensson: Mit dem Dossier legt der pU einen Technical Report vor, in dem die Studienpopulation aus der Blinatumomab-Studie den Studienpopulationen, die mit Tisagenlecleucel behandelt oder für diese Behandlung vorgesehen wurden, gegenübergestellt wird. In diesem Report wird sehr eindeutig geschrieben, dass die Populationen in der Zeit seit dem letzten Rezidiv und in der ZNS-Beteiligung, also der Anteil jener Patienten, die eine ZNS-Beteiligung zu Baseline aufweisen, zeigen, dass es da einen Unterschied gibt. Hierzu hätte ich die Frage an die klinischen Experten: Wie relevant schätzen Sie diese beiden Punkte hinsichtlich der Prognose der pädiatrischen ALL ein? Das wäre mein Erstes, und danach möchte ich gerne noch eine Frage zum Überleben stellen, aber vielleicht erst einmal dieser Aspekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte? – Frau Professor Rössig.

Frau Prof. Dr. Rössig (GPOH): Frühe ZNS-Rezidive, auch isolierte ZNS-Rezidive sind am Anfang nicht in der Studie behandelt worden oder überhaupt nicht gern mit CAR-T-Zellen behandelt worden, weil man vor der Neurotoxizität sehr viel Respekt hatte und nichts riskieren wollte. Dann hat sich zunehmend herausgestellt, dass die Neurotoxizität bei diesen Patienten nicht sehr viel gravierender oder gefährlicher ist. Gleichzeitig sind die CD19-CAR-T-Zellen bei ZNS-Rezidiven oder extramedullären Rezidiven sogar ganz besonders wirksam, und deshalb ist dieser Anteil der Patienten mehr geworden. Aus unserer Sicht ist ein frühes isoliertes ZNS-Rezidiv nach Transplantation genauso infaust wie jedes andere Rezidiv auch, sodass das aus meiner Perspektive die Risikopopulation nicht beeinflusst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Rössig. – Herr Professor Bader.

Herr Prof. Dr. Bader (GPOH): Tatsächlich sehe ich das genau gleich. Isolierte ZNS-Rezidive sind eigentlich nicht kurativ behandelbar. Was wir bei einem ersten isolierten ZNS-Rezidiv versuchen, ist eine allogene Stammzelltransplantation. Kommt es aber zu einem ZNS-Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation, dann gibt es außer den CAR-T-Zellen keine kurative Option. In der Tat: Wir haben insgesamt drei Patienten mit isolierten ZNS-Rezidiven behandelt, aber klar, es sind nur drei Patienten. Diese Patienten haben zumindest keine erhöhte Toxizität, keine ZNS-Toxizität gehabt, wie Frau Professor Rössig das beschrieben hat. Ich bestätige ihre Aussage in Gänze.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bader. – Frau Sixtensson.

Frau Sixtensson: Dann würde ich zu meiner zweiten Frage zum Gesamtüberleben kommen. In den Studienunterlagen wurde beschrieben, wie die Erhebung der Erfassung der Todesfälle bei infundierten Patienten erfolgte, jedoch geht nicht hervor, wie der Überlebensstatus bei Patienten und Patientinnen erfolgte, die nicht infundiert wurden. Ich würde gern den pU bitten, hierzu auszuführen, wie die Information zum Vitalstatus bei nicht infundierten Patienten erhoben wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Frage, Frau Sixtensson. – Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Jaeschke, bitte.

Frau Jaeschke (Novartis): Von der ITT-Population wissen wir, dass das 18 Patienten sind, die insgesamt nicht zur Infusion gekommen sind. Wir wissen, von diesen 18 Patienten sind innerhalb der ersten drei bzw. sechs Monate 16 Patienten verstorben, zwei sind aus der Studie ausgetreten und nicht mehr nachverfolgbar.

Frau Sixtensson: Diese Patienten verfolgen Sie dann nicht weiter nach?

Frau Jaeschke (Novartis): Richtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay?

Frau Sixtensson: Darf ich noch eine Frage anschließen? – In den Analysen zum Gesamtüberleben zeigte sich, dass viele Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des

Datenschnitts zensiert wurden. Das erfolgte zum einen deshalb, weil viele zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch am Leben waren, aber auch ein nicht zu vernachlässigender Teil Lost-to-follow-up war. Hier würde mich interessieren: Aus welchen Gründen sind diese Patienten Lost-to-follow-up gewesen, bzw. zu welchem Zeitpunkt im Verlauf der Studie sind diese Patienten für die Nachbeobachtung zum Gesamtüberleben verlorengegangen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Das macht wieder Frau Jaeschke.

Frau Jaeschke (Novartis): Genau. – Das ist korrekt. In unserer über dreijährigen Nachbeobachtungszeit sind insgesamt 51 Patienten zum letzten Datenschnitt zensiert. Wir wissen, dass davon 37 Patienten – das sind über 70 Prozent – am Leben sind. Und wir haben, je nachdem, ob man ITT oder FAS betrachtet – ich bleibe einmal bei der FAS-Population – bei den Infundierten 14 Patienten, die Lost-to-follow-up sind, über die anderen zwei haben wir eben gesprochen. Und wir haben tatsächlich noch einmal versucht, nachzuvollziehen, wo diese Patienten geblieben sind. Es ist so: Patienten werden als Lost-to-follow-up in der ELIANA zensiert, wenn sie länger als 105 Tage vor dem Data Cut ihre letzte Visite hatten. Wir wissen von diesen Patienten, deren Visite diese drei Monate zurücklag, dass von diesen 14 Patienten zwölf zum Zeitpunkt ihrer letzten Visite am Leben waren. Wenn man die beiden Zahlen zusammennimmt, sind wir bei 96 Prozent der zensierten Patienten, die zu ihrem letzten Kontakt noch am Leben waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Sixtensson, reicht das, oder haben Sie noch eine Nachfrage?

Frau Sixtensson: Das war eine ganz wunderbare Ausführung zur ELIANA-Studie. Können Sie diese auch für die ENSIGN-Studie machen? Da ist der Anteil der Lost-to-follow-up noch etwas höher; der liegt nämlich bei circa einem Viertel der ITT-Population. Können Sie da eine ähnliche Aufschlüsselung der Gründe bieten? Dann interessiert mich auch noch, wann ein Lost-to-follow-up aufgetreten ist, relativ früh im Verlauf der Studie oder eher zu einem späteren Zeitpunkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Jaeschke.

Frau Jaeschke (Novartis): Wir haben bei der ELIANA gesehen, diese Lost-to-follow-up traten relativ spät auf, weil wir die Daten noch zum letzten Kontakt haben. In der ENSIGN-Studie ist es so, dass die zum Zeitpunkt des letzten Data Cuts bereits geschlossen wurde, und es waren zu diesem Zeitpunkt, wenn ich mich recht entsinne, 15 Patienten, die Lost-to-follow-up waren. Davon sind 14 Patienten in die Langzeit-Follow-up-Studie gegangen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Sixtensson, ist das ausreichend? – Okay. Dann habe ich jetzt Herrn Jantschak. Bitte, Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an die Praktiker hinsichtlich der Relevanz entweder der FAS- oder der ITT-Population. Nach Studieneinschluss ist ein gewisser Zeitraum vergangen, bis das Tisagen zur Verfügung stand; und der Zeitraum lag, soweit mir das jetzt in Erinnerung ist, ungefähr bei 45 bis 50 Tagen. Dadurch haben ungefähr 20 Prozent der Patienten die Infusion nicht bekommen. Wie stellt sich das in der Praxis dar? Wie lang ist ungefähr der Zeitraum von der Entscheidung für Tisagenlecleucel bis dann Tisagenlecleucel zur Verfügung steht? Für wie viele Patienten ist diese Zeitspanne in der Praxis zu lang?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Professor Bader.

Herr Prof. Dr. Bader (GPOH): Nach Abschluss der klinischen Studien beträgt die Zeitdauer, bis wir ein Präparat zur Verfügung haben, zwischen vier und sechs Wochen. Ich habe während der Studie und des Expanded Access Programs einmal erlebt, dass die Dauer bis zur Herstellung eines Produktes für einen Patienten zu lang war, und er ist im Progress der Erkrankung in solch einen schlechten Allgemeinzustand gekommen, dass wir ihm das Präparat nicht mehr geben konnten. Das hat sich mit Abschluss der Studie und nachdem die Zellen sozusagen jetzt kommerziell verfügbar sind, deutlich verkürzt und liegt bei vier bis sechs Wochen, wohingegen es während der Studienzeit bis zu drei Monate gedauert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung dazu, Frau Rössig, oder deckt sich das mit dem, was Sie gesehen haben, oder Herr Wörmann? – Frau Professor Rössig, bitte.

Frau Prof. Dr. Rössig (GPOH): Sie hatten noch eine Detailfrage, ob es Patienten gibt, die diesen Zeitraum nicht überstehen, die das Medikament oder die Zellen nicht bekommen können. Das werden jetzt allenfalls Einzelfälle sein. Ich habe es in letzter Zeit nicht erlebt, dass man nicht über diese vier bis sechs Wochen kommt. Es mag einzelne Patienten geben, die wirklich refraktär sind, die vielleicht auch ZNS-Rezidive haben, die auf intrathekale Gabe von Chemotherapeutika nicht ansprechen, bei denen das ein Problem sein kann, wo auch diese Zeitspanne zu lang sein kann, aber das ist aus meiner Erfahrung eher theoretisch. In aller Regel bekommt man die Erkrankung noch einmal so weit verdrängt, dass man diese Zeit überstehen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Bader, Sie hatten von den zwei Patienten oder den zwei Fällen berichtet, bei denen der Gesundheitszustand so schlecht war, dass die CAR-T-Zelle nicht mehr zum Einsatz kommen konnte. Bezog sich das auf die vier bis sechs Wochen? Ich habe da jetzt ein wenig Unordnung im Kopf, oder bezog sich das auf die Situation vor regelhafter Zurverfügungstellung, als es noch drei Monate dauerte. Das habe ich nicht sauber abgespeichert.

Herr Prof. Dr. Bader (GPOH): Okay, dann muss ich mich deutlich ausdrücken. Es war ein Patient, und das war während der Studie. Da war es so, dass zunächst einmal eine Transduktion nicht funktioniert hat, nicht wegen der Verfügbarkeit des Slots, dann wurde noch einmal eine Apherese durchgeführt, eine Zellsammlung, dann hat die Transduktion geklappt und dann war es zu spät. Dann hat er, vier Monate, glaube ich, waren das, oder sogar noch ein bisschen länger – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das bezog sich also nicht auf die vier bis sechs Wochen, Apherese, dann wiederholt, klar. – Frau Grell dazu, dann Frau Müller und Frau Göppel. – Frau Dr. Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Wie oft hat das Präparat nicht die Spezifikation der EMA erfüllt?

(Zuruf: In der Studie?)

Frau Dr. Grell: Nach der Studie, Entschuldigung, nachdem es kommerziell verfügbar war. Das ist vielleicht eine Frage an Novartis.

Frau Dr. Reinhard (Novartis): Es ist so, dass in der Regelversorgung, nach der Sie gerade gefragt haben, über 90 Prozent der Patienten infundiert werden können. Das gilt für beide Indikationen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Grell, reicht das?

Frau Dr. Grell: Das war nicht meine Frage; denn Präparate werden zum Teil von der EMA freigegeben, auch wenn sie nicht die Spezifikation erfüllen, und insofern werden sie zum Teil auch in diesen deletären Situationen infundiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Reinhard, bitte.

Frau Dr. Reinhard (Novartis): Nun spezifiziere ich das noch mal, Frau Grell, Entschuldigung. Es ist so: In den Studien lag die Rate der Produktion von Produkten, die nicht die Spezifikation traf, unter 10 Prozent. und auch das sehen wir in der Regelversorgung, und auch das ist indikationsübergreifend zu sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak dazu, dann Frau Müller, Frau Göppel.

Herr Dr. Jantschak: Wenn ich das richtig verstanden habe, werden 90 Prozent der hergestellten Infusionen infundiert und die restlichen 10 Prozent?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Reinhard.

Frau Dr. Reinhard (Novartis): Es ist so, dass über 90 Prozent, wie Sie gerade gesagt haben, der Patienten infundiert werden können. Es kann in seltenen Fällen passieren, dass die Herstellung nicht erfolgreich ist. Wie schon ausgeführt wurde, ist sowohl in der pädiatrischen ALL aber auch bei den erwachsenen Patienten – das ist eine individuelle Therapie, die individuell hergestellt wird – ein komplexes Verfahren, dass es aufgrund der Vorerkrankung und des Patientenstatus manchmal in seltenen Fällen vorkommen kann, dass ein Produkt nicht hergestellt werden kann. Dann wird versucht – natürlich immer in Absprache mit dem behandelnden Arzt –, um der Situation des Patienten gerecht zu werden, auch, ein zweiter Herstellungsversuch, wenn die Situation das zulässt. Das läuft dann nach etablierten Prozessen ab und wird den Behörden gemeldet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, ist das okay oder Nachfrage?

Herr Dr. Jantschak: Nein, das war die Klarstellung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann haben wir jetzt Frau Müller und Frau Göppel. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Nachfrage zu dem, was Frau Sixtensson vorhin angesprochen hatte. Das kommt jetzt etwas spät, es wäre besser direkt hinterher gewesen, denke ich. Es geht um die Zensierung beim Gesamtüberleben. Das ist ein ganz wichtiger Punkt. Daraus generieren Sie den Zusatznutzen, der pharmazeutische Unternehmer sieht ein Plateau, die Fachgesellschaften sehen das auch. Sie haben für die ELIANA-Studie relativ genaue Angaben gemacht, für die ENSIGN-Studie fehlt mir da aber noch etwas. Es sind

ungefähr ein Viertel Lost-to-follow-up, da haben Sie gesagt, es sind 15 Patienten, die wirklich Lost-to-follow-up sind. Dann haben Sie gesagt, dass 14 davon in die Langzeitstudie gewechselt sind. Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Jaeschke, bitte.

Frau Jaeschke (Novartis): Das ist korrekt. Wir haben die Zensierung in der ELIANA, da wissen wir von 37 Patienten zum letzten Datenschnitt, dass die am Leben sind, und 14 sind zensiert. Davon wissen wir auch, dass zumindest zwölf noch am Leben sind. Wir haben auch die Vergleichszahlen zur ENSIGN-Studie. Dort ist es so, dass 34 Patienten aus der FAS-Population am Leben sind. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes im Mai letzten Jahres waren davon 19 Patienten am Leben, also auch die große Mehrzahl der Patienten, und 15 waren Lost-to-follow-up. Von diesen 15 Patienten in der ENSIGN-Studie sind 14 in die Langzeitnachbeobachtungsstudie eingetreten.

Frau Dr. Müller: Dazu habe ich eine Nachfrage. Wenn die, die Lost-to-follow-up sind, in die Langzeitnachbeobachtungsstudie eingetreten sind, da habe ich ein Verständnisproblem. Warum sind die dann Lost-to-follow-up? Das müsste man nicht zensieren. Das ist meine Frage, auch, ob Sie diese detaillierten Daten noch vorlegen, nach denen die FBMed gefragt hat und die für diesen Endpunkt relevant sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schwarz.

Frau Schwarz (Novartis): Frau Müller, Sie haben gerade angesprochen, warum die Lost-to-follow-up-Patienten Lost-to-follow-up heißen, wenn wir wissen, dass sie am Leben sind. Das ist eine ganz einfache Definition im Studienprotokoll, und zwar hat man gesagt, wenn die Patienten in den letzten 105 Tagen nicht zur Visite gekommen sind, werden sie als Lost-to-follow-up gekennzeichnet. Aber wenn sie in die Langzeitnachbeobachtungsstudie eingehen, geben sie ihre Zustimmung dafür. Deshalb sind sie zu diesem Zeitpunkt auch am Leben. Deshalb wissen wir, obwohl sie längere Zeit nicht zur Visite waren, dass sie tatsächlich am Leben sind und somit in die Langzeitbeobachtungsstudie eingehen.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine letzte Nachfrage. Ich habe Sie richtig verstanden, dass Sie die Overall-Survival-Daten, die Sie haben, aus der Langzeitnachbeobachtungsstudie in der ENSIGN-Studie nicht verwenden, wenn sie für einen längeren Zeitraum nicht zur Visite gekommen sind. Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schwarz.

Frau Schwarz (Novartis): Die Daten gingen ein. Wir haben im Rahmen der Stellungnahme die Daten auch von den Patienten, die in die Langzeitnachbeobachtungsstudie eingehen, berücksichtigt, und da in der Kurve sind sie enthalten.

Frau Dr. Müller: Danke. Die Zensierung, wenn man Daten hat, ist ein wenig ungewöhnlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Frau Göppel, bitte.

Frau Dr. Göppel: Uns würde interessieren, ob die CAR-T-Zellen in der Indikation auch als Bridging-Therapie eingesetzt werden. Das heißt, wird im Anschluss noch eine

Stammzelltransplantation durchgeführt? Wir würden auch gerne wissen, ob CAR-T-Zellen mehrmals angewendet werden. Das heißt, gibt es Patienten, die mehrere CAR-T-Zellinfusionen bekommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Göppel. – Wer möchte dazu? – Herr Bader, bitte.

Herr Prof. Dr. Bader (GPOH): Ich glaube, ich kann auch im Namen von Frau Rössig sagen, wir führen in Deutschland keine Stammzelltransplantation zur Konsolidierung der Remission nach CAR-T-Zelltherapie durch; erstens. Zweitens. Ja, wir haben Patienten, wenn es gelungen war, dass für einen Patienten mehrere Infusionen bereitstanden, auch mit einer zweiten Gabe von CAR-T-Zellen behandelt, nachdem er ein Rezidiv erlitten hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Göppel.

Frau Dr. Göppel: Ist das eher selten der Fall? Können Sie etwas zur Häufigkeit sagen, wie oft das vorkommt, dass mehrere Infusionen durchgeführt werden?

Herr Prof. Dr. Bader (GPOH): Es kommt eher selten vor. Von den 32 Patienten waren zwölf im Rahmen der Studie. Da ist es natürlich nicht der Fall gewesen. Von den 20 Patienten haben wir bei insgesamt drei Patienten eine zweite Infusion gegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Reinhard, bitte. Dann habe ich Frau Holtkamp als weitere Fragestellerin.

Frau Dr. Reinhard (Novartis): Ich wollte diesbezüglich kurz ergänzen, dass die Bereitstellung dieser Produkte, über die Herr Professor Bader gerade sprach, kostenfrei ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Holtkamp: Ich habe drei Fragen. Einmal haben wir hier die relativ ungewöhnliche Situation, dass die Zulassung für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene bis einschließlich 25 Jahre ist. Jetzt ist diese Grenze 18 Jahre sicherlich eine relativ willkürliche und die Krankheit vermutlich nicht sehr viel anders, wenn man 17 oder 19 Jahre alt ist. Allerdings werden die Patienten in unterschiedlichen Bereichen behandelt. Es gibt unterschiedliche Studien und Studiengruppen und damit eine unterschiedliche Evidenz und auch unterschiedliche Zulassungen. Deshalb interessiert mich von den Klinikern, ob Sie zwischen den Kindern und Jugendlichen und den Erwachsenen bis einschließlich 25 Jahre differenzieren würden; denn ich hatte ein wenig die Wahrnehmung – korrigieren Sie mich bitte, wenn das nicht richtig ist, dass Herr Wörmann etwas zurückhaltender ist als die beiden Pädiater, Frau Rössig und Herr Bader.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holtkamp. – Wer möchte beginnen? – Herr Professor Bader.

Herr Prof. Dr. Bader (GPOH): Ich kann von meinen Erfahrungen berichten. Von diesen 32 Patienten waren bestimmt zehn Patienten älter als 18 und jünger als 25 Jahre, die während der Zulassungsstudie und danach von außen zugewiesen worden sind. Insgesamt haben die jüngeren Kinder ein besseres Risiko und nach allogener Transplantation seltener Rezidive.

Bei diesen Patienten kumuliert sich das Behandlungsalter wahrscheinlich von zehn bis zu 25 Jahren. Ich erachte das Toxizitäts- und das Risikoprofil bei diesen Patienten gleich; das ist unsere Erfahrung in Frankfurt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann und dann Frau Rössig.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde das unterstützen, wobei wir darauf hinweisen, dass es hier entsprechend der Zulassung um die spezielle Altersgruppe der sehr jungen Erwachsenen geht. Die Daten, die ich vorhin nannte, was die neuen Substanzen angeht, sind weitestgehend von den Älteren. Das heißt, in den Studien liegt das mittlere Alter bei den Erwachsenen um 35 Jahre. Das hier ist eine Gruppe der sehr jungen Erwachsenen, und da stimme ich Herrn Bader völlig zu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Rössig, haben Sie noch eine Ergänzung?

Frau Prof. Dr. Rössig (GPOH): Ich wollte nur sagen, dass ich nichts Relevantes dazu beitragen kann, weil wir nur in Ausnahmefällen anekdotisch Patienten oberhalb des 18. Lebensjahres behandeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Holtkamp, Sie hatten drei Fragenkomplexe. – Danach kommt Herr Jantschak.

Frau Holtkamp: Zunächst eine Rückfrage an Herrn Bader: Habe ich Sie richtig verstanden, dass Sie keinen Unterschied bei den Nebenwirkungen und der Toxizität sehen, aber schon bei der Wirksamkeit? Oder war das falsch?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bader.

Herr Prof. Dr. Bader (GPOH): Tatsächlich ist es so, dass wir weder bei der Wirksamkeit noch bei der Toxizität Unterschiede gesehen haben. Aber ich möchte aufgreifen, was Herr Wörmann gesagt hat, dass das ganz junge Erwachsene sind. Ich kann nur von 32 Patienten berichten; und ich habe gelernt, dass die Wahrheit darin liegt, dass man substantielle Aussagen machen kann, wenn man tausend Patienten behandelt hat. Deshalb möchte ich das hier auch vorsichtig ausgesprochen wissen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bader. – Frau Holtkamp.

Frau Holtkamp: Okay. Danke. – Bei der nächsten Frage geht es um die Lebensqualität. Wir haben hier die Situation, dass wir keine vergleichende Studie haben. Herr Wörmann hat schon angedeutet, dass es aus seiner Sicht mit einer Quantifizierung schwierig werden könnte. Den Endpunkt Lebensqualität betrifft das sicherlich auch in besonderer Weise, wenn man keinen Vergleich hat. Dennoch interessiert mich auch von den Klinikern, wie Sie die Lebensqualität einschätzen, und zwar gerade zu dieser möglichen kurativen Alternative allogene Stammzelltransplantation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Rössig, Herr Bader, Herr Wörmann.

Frau Prof. Dr. Rössig (GPOH): Für die Lebensqualität der Patienten gibt es zwei ganz entscheidende Faktoren; das eine ist die Krankheit, die möglichst schnell in Remission

gebracht werden muss, damit die Kinder nicht durch die Krankheit beeinträchtigt sind. Das Zweite ist die Therapie selbst. Da kommt es immer auf den Vergleich an. Wenn wir die CAR-T-Zell-Therapie mit der allogenen Stammzelltransplantation vergleichen, dann ist es ganz eindeutig so, dass das eine weitaus geringere Nebenwirkungsrate, Toxizitätsrate zeigt, dass die Kinder weit weniger beeinträchtigt sind, keine Schmerzen erleiden – das ist schon mal eine Sache – und insgesamt das Ganze auch weitaus schneller über die Bühne geht. Wir haben in der Regel Patienten, die früher schon einmal eine Transplantation erlebt haben. Die gehen, wenn ein weiteres Rezidiv folgt, dann auf die Therapie zu mit gewissen Erwartungen an eine lange, mühsame, schmerzhaft Behandlung. Ich habe von mehreren Patienten hinterher gehört, dass sie wirklich gesagt haben: Ach, das war jetzt schon alles? Natürlich will ich das nicht herunterspielen, auch nicht die Risiken und auch nicht die Zeitdauer manchmal, bis das Blutbild wirklich wieder ganz in Ordnung ist, aber die Kinder sind früh wieder ambulant zu führen, auch ein wichtiger Lebensqualitätsfaktor für Kinder und Jugendliche, dass sie nicht lange stationär sein müssen und fühlen sich in der Regel schnell wieder recht wohl. Da ist aus meiner Sicht als Praktiker, als Kliniker im Vergleich mit der allogenen Stammzelltransplantation wirklich klar, wer hier der Winner ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ergänzend Herr Wörmann? – Herr Professor Bader.

Herr Prof. Dr. Bader (GPOH): Ich würde, wenn Sie mir erlauben, Herr Hecken, ein Beispiel anführen, das sehr gut illustriert wird, was Frau Professor Rössig gesagt hatte. Wir hatten vor zwei Jahren einen mittlerweile 19 Jahre alten jungen Mann, den wir vier Jahre lang mit seiner Erkrankung behandelt haben. Schlussendlich hat er eine allogene Stammzelltransplantation erfahren, dann hat er im November rezidiert und wollte im beginnenden Frühjahr sein Abitur schreiben. Dann war die Frage, mit welcher weiterführenden Therapie er da eine Chance hätte. Wir haben uns gemeinsam nicht für eine zweite Transplantation entschieden; die hätte ihn definitiv acht Monate aus dem täglichen Leben genommen, sondern für die CAR-T-Zell-Therapie. Er kam dann zu Weihnachten auf die Station, hat die Zellen bekommen, ist in der zweiten Januarwoche entlassen worden und seither in Remission und hat sein Abitur geschrieben. Das soll illustrieren, was man mit diesen Therapieoptionen erreichen kann, wie nebenwirkungsarm es – nicht immer – aber funktionieren kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bader. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das noch ergänzen. Auch in der Gesamtheit dessen, was wir in der Umfrage gesehen haben, sind die schweren Nebenwirkungen deutlich geringer, als wir das bei den allogenen Stammzelltransplantationen sehen. Wir wissen auch, dass gerade mit steigendem Alter das Risiko für schwere Nebenwirkungen der allogenen Transplantation höher ist. Was einen großen Unterschied für die Patienten macht, ist das Fehlen der chronischen GvHD. Es gibt einzelne nebenwirkende Hypogammaglobulinämien, und Herr Bader hat es gesagt, etwas verzögerte Zytopenie, bis sich die Patienten erholen. Aber das ist nicht vergleichbar mit einer schweren chronischen GvHD, die gerade bei den älteren Patienten die Lebensqualität oft extrem beeinträchtigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Frau Holtkamp, ist das beantwortet? – Sie hatten doch noch einen dritten Komplex, oder?

Frau Holtkamp: Genau. – Zunächst einmal vielen Dank für die Antworten. Jetzt kommt noch die dritte Frage, wobei wir die jetzt schon am Rande gestreift haben; und zwar geht es um die Toxizität bzw. die Nebenwirkungen. Das war im ersten Verfahren ein relativ großes Thema. Gehe ich recht in der Annahme, dass es da eine relativ steile Lernkurve gegeben hat, oder wie schätzen Sie das jetzt ein, also in dem Fall die Toxizität der CAR-T-Zellen? Wir haben gerade die Toxizität der allogenen Stammzelltransplantation fokussiert. In dem Vergleich ist es sicherlich günstiger.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zur Lernkurve: Wer von den Praktikern würde behaupten, es gäbe bei ihm keine Lernkurve? – Das kann man eigentlich nicht.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Müssen wir das beantworten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. Wir müssen es ja im Protokoll haben. Also, alle drei. Wer fängt an? – Frau Professor Rössig.

Frau Prof. Dr. Rössig (GPOH): Lernkurven gibt es zum Glück immer. Ich würde auch nicht behaupten, keine Lernkurve gehabt zu haben, ganz im Gegenteil. Ich glaube, dass mit Erfahrung im Management die Toxizitäten tatsächlich gut beherrschbar werden. Man braucht eine Intensivstation in der Nähe der Station, auf der die Patienten behandelt werden, und man muss die Patienten sorgfältig überwachen. Aber mit den Möglichkeiten des Managements, des medikamentösen Managements, die wir jetzt kennen, bei denen wir auch nicht mehr wie zu Beginn befürchten, dass wir damit die Wirkung antagonisieren, das hat uns am Anfang auch noch davon abgehalten, schnell mit Tocilizumab, eventuell Dexamethason einzusteigen. Aber damit haben wir jetzt doch so viel Erfahrung gesammelt, dass es zwar immer noch in der Behandlung vieler dieser Patienten eine Schwelle gibt, wo man ganz besonders gut aufpassen muss und wo sicherlich auch Risiken bestehen, die möchte ich nicht negieren, aber unterm Strich ist das Management sehr gut machbar. Im Übrigen sagen selbst die Patienten, die auf der Intensivstation waren, um die man sich zwei Tage lang richtig Sorgen gemacht hat, die Katecholamine benötigt haben, hinterher: Was, das war schon alles? Wenn man es vergleicht mit dem, was sie während der Stammzelltransplantation erlebt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Die beiden anderen sehen es genauso?

Herr Prof. Dr. Bader (GPOH): Wir sehen es genauso. Die klinische Erfahrung ist extrem wichtig, ein wichtiger Garant für den Erfolg einer jeden Therapie, und das macht jedes Zentrum. Es geht nicht nur darum, wie ich einen Patienten durch die Gabe der CAR-T-Zelltherapie hindurchführe, sondern auch, wie ich einen Patienten in der Vorbereitung auf die CAR-T-Zelltherapie führe. Auch da ist die klinische Erfahrung wegweisend und hat dazu beigetragen, dass die Inzidenz dieser schweren Zytokin release, dieser Zytokinnebenwirkungen, auch abgenommen hat. Klinische Erfahrung ist wichtig, und im Übrigen stimme ich dem, was Frau Professor Rössig gesagt hat, in voller Gänze zu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Okay. – Frau Holtkamp, das war es?

Frau Holtkamp: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich ziehe zurück. Frau Holtkamp hat den Komplex schon diskutiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Wunderbar. – Weitere Fragen? – Keine. Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, zu diesem ersten Block Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene ein kurzes Fazit zu ziehen. – Wer macht das? – Frau Dr. Schmidt.

Frau Dr. Schmidt (Novartis): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Vielen Dank für die Möglichkeit einer Zusammenfassung und vielen Dank an Sie für die Fragen und die kritische Diskussion. Ich denke, wir haben Themen vom indirekten Vergleich über die Confounder, den Kurvenverlauf, die Zensierung und jetzt abschließend zur Lebensqualität diskutiert, und ich danke insbesondere den Fachexperten für ihre Einschätzung.

Zusammenfassend: Ich denke, wir haben eine gewachsene Datenlage, über die wir heute diskutiert haben, wir haben die längeren Beobachtungsdauern aus den Studien. Wir haben auch die Register, die die Regelversorgung abbilden und den Vergleich mit den patientenindividuellen Daten. Wir wissen, dass die Lebenserwartung der Kinder ohne Kymriah bei wenigen Wochen bis Monaten liegt. Mit der Anwendung von Kymriah sehen wir eine große Zahl von Patienten, die auch nach mehreren Jahren noch am Leben ist. Der Kurvenverlauf ist über die Jahre in ein echtes Plateau gemündet. Das heißt, die Daten sind reif, und wir sprechen hier von einer echten kurativen Perspektive.

Wichtig für die Anwendung im Versorgungsalltag sind die Daten aus den Registern. Hier zeigt sich, dass Kymriah in den Anwendungszentren genauso gut und sicher angewendet werden kann wie in den Studienzentren. Der Vergleich mit anderen Therapien zeigt einen deutlichen Vorteil für Kymriah um das bis zu Vierfache in der Hazard Ratio. Von daher bietet Kymriah eine echte Chance auf Heilung. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank auch an alle, die uns in der guten letzten Stunde Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich bei unserer Bewertung zu berücksichtigen haben. Danke und schönen Nachmittag an die, die jetzt an einer weiteren Anhörung Erwachsene nicht mehr teilnehmen. Herzlichen Dank und genießen Sie den Nachmittag, sofern das möglich ist.

Schluss der Anhörung: 15:11 Uhr