

Amendment



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

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

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Tisagenlecleucel (ALL)

Dossierbewertung vom 1. Juli 2020

Datum des Amendments: 25. August 2020

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	5
3 Liste der verwendeten Quellen.....	6
4 Ergebnisse.....	6
4.1 Sicherheit.....	6
Referenzen	8

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: UE ¹) von besonderem Interesse basierend auf im RMP definierten wichtigen potentiellen Risiken in der Studie ELIANA (B2202), Datenschnitt 1. Juli 2019.....	6
Tabelle 2: UE ¹) von besonderem Interesse basierend auf im RMP definierten wichtigen potentiellen Risiken der Studie ENSIGN (B2205J), Datenschnitt 24. Mai 2019.....	7

Abkürzungsverzeichnis

EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
N	Anzahl
PT	Preferred Term/s
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomisierte kontrollierte Studie/n (randomized controlled trial/s)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse/n
SUE	schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung

1 Hintergrund

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

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Kinder, Jugendliche und junge erwachsene Patientinnen und Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierender (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL).

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 16.03.2020 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studien wurden die zulassungsbegründenden Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um zwei einarmige, multizentrische, unkontrollierte Studien der Phase II zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tisagenlecleucel bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit (r/r) B-Zell-ALL.

Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 10. August 2020 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Mit dem SAP Amendment 4 (27. Mai 2019) wurden UE von besonderem Interesse als wichtige identifizierte und wichtige potentielle Risiken in der Studie ELIANA (B2202) definiert. In der Studie ENSIGN (B2205J) wurde im Amendment 3 (2. Juli 2019) des SAP wichtige identifizierte und wichtige potentielle Risiken als UE von besonderem Interesse spezifiziert. Im Modul 4 des Herstellerdossiers erfolgte der Hinweis, dass wichtige identifizierte und wichtige potentielle Risiken auf dem Risk Management Plan Version 1.3 vom 30. November 2018 beruhen. Mit dem Dossier wurden lediglich Ergebnisse der wichtigen identifizierten Risiken, jedoch nicht wichtigen potentiellen Risiken, vorgelegt. Im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung reichte der pU Auswertungen zu als wichtige potentielle Risiken definierten UE von besonderem Interesse vor.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine zusammenfassende Darstellung der UE von besonderem Interesse definiert als wichtige potentielle Risiken.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 22. Juli 2020 durch den pU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung nachgereichten Unterlagen zu als wichtige potentielle Risiken definierten UE von besonderem Interesse dargestellt. Als wichtige potentielle Risiken gelten laut Risk Management Plan Version 1.3:

- Zerebrale Ödeme,
- Entstehung von replikationskompetenten Lentiviren,
- sekundäre Malignitäten (inklusive Vektorinsertionsstellen Oligo-/Monoklonalität),

- Neuauftreten oder Exazerbation von Autoimmunerkrankungen,
- hämatologische Erkrankungen (inkl. Aplastischer Anämie und Knochenmarksversagen),
- Verschlechterung der Graft-versus-Host-Reaktion,
- Übertragung von Infektionserregern und
- Abnahme der Zellviabilität wegen unsachgemäßer Behandlung des Produktes.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Tisagenlecleucel wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 22. Juli 2020 [2]
- Zusätzliche Analysen zur Stellungnahme Tisagenlecleucel (ALL) der Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) [3]
- Studienbericht [5] inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan und Zusatzanalysen [4] der Studie ELIANA (B2202)
- Studienbericht [7] inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan und Zusatzanalysen [6] der Studie ENSIGN (B2205J)
- Herstellerdossier zu Tisagenlecleucel [1]

4 Ergebnisse

4.1 Sicherheit

Tabelle 1: UE¹⁾ von besonderem Interesse basierend auf im RMP definierten wichtigen potentiellen Risiken in der Studie ELIANA (B2202), Datenschnitt 1. Juli 2019

Group Term ²⁾ Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 79	Studienwoche 9 – Studienmonat 12 N = 74
UE von besonderem Interesse	52 (65,8)	28 (37,8)
Zerebrale Ödeme	0 ³⁾	0 ³⁾
Entstehung von replikationskompetenten Lentiviren	0 ³⁾	0 ³⁾
sekundäre Malignitäten (inklusive Vektorinsertionsstellen Oligo-/Monoklonalität)	0	1 (1,4)
Neuaufreten oder Exazerbation von Autoimmunerkrankungen	0 ³⁾	0 ³⁾
hämatologische Erkrankungen (inkl. aplastischer Anämie und Knochenmarksversagen)	52 (65,8)	26 (35,1)
Verschlechterung der Graft-versus-Host-Reaktion	0	2 (2,7)
Übertragung von Infektionserregern	0 ³⁾	0 ³⁾
Abnahme der Zellviabilität	0 ³⁾	0 ³⁾

¹⁾ Erhebung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 22.0.

²⁾ Personen mit mehreren UE werden nur einmal pro UE-Kategorie gezählt.

³⁾ Angaben stammen aus der schriftlichen Stellungnahme des pU S. 34 und 35. in der beschrieben wird, dass 4 der 8 wichtigen potentiellen Risiken nicht auftraten. Die Angaben sind nicht den Ergebnisoutputs der statistischen Analysen enthalten.

Abkürzungen: UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)

Tabelle 2: UE¹⁾ von besonderem Interesse basierend auf im RMP definierten wichtigen potentiellen Risiken der Studie ENSIGN (B2205J), Datenschnitt 24. Mai 2019

Group Term²⁾ Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 64	Studienwoche 9 – Studienmonat 12 N = 56
UE von besonderem Interesse	49 (76,6)	19 (33,9)
Zerebrale Ödeme	1 (1,6)	0
Entstehung von replikationskompetenten Lentiviren	0 ³⁾	0 ³⁾
sekundäre Malignitäten (inklusive Vektorinsertionsstellen Oligo-/Monoklonalität)	0	2 (3,6)
Neuaufreten oder Exazerbation von Autoimmunerkrankungen	0 ³⁾	0 ³⁾
hämatologische Erkrankungen (inkl. aplastischer Anämie und Knochenmarksversagen)	47 (73,4)	16 (28,6)
Verschlechterung der Graft-versus-Host-Reaktion	1 (1,6)	3 (5,4)
Übertragung von Infektionserregern	0 ³⁾	0 ³⁾
Abnahme der Zellviabilität	0 ³⁾	0 ³⁾

¹⁾ Erhebung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 22.0.

²⁾ Personen mit mehreren UE werden nur einmal pro UE-Kategorie gezählt.

³⁾ Angaben stammen aus der schriftlichen Stellungnahme des pU S. 34 und 35. in der beschrieben wird, dass 4 der 8 wichtigen potentiellen Risiken nicht auftraten. Die Angaben sind nicht den Ergebnisoutputs der statistischen Analysen enthalten.

Abkürzungen: UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)

Referenzen

1. **Amgen.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Blinatumumab (BLINCYTO) Modul 4 B: Als Monotherapie zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist. Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 13.02.2019. [Zugriff: 02.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2997/2019-02-13_Modul4B_Blinatumomab.pdf.
2. **Novartis Pharma.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Tisagenlecleucel (Kymriah) vom 22. Juli 2020 [unveröffentlicht].
3. **Novartis Pharma.** Zusätzliche Analysen zur Stellungnahme der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB Tisagenlecleucel (ALL) der Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) vom 22.07.2020 [unveröffentlicht].
4. **Novartis Pharmaceuticals.** 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 (CCTL019B2202) (ELIANA): Report for additional analysis [unveröffentlicht]. 2020.
5. **Novartis Pharmaceuticals.** 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 (CCTL019B2202): study report [unveröffentlicht]. 2019.
6. **Novartis Pharmaceuticals.** 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 (CCTL019B2205J) (ENSIGN): Report for additional analysis [unveröffentlicht]. 2020.
7. **Novartis Pharmaceuticals.** 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 (ENSIGN) (CCTL019B2205J): study report [unveröffentlicht]. 2019.