



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Tisagenlecleucel (D-976) (Neubewertung nach Fristablauf:
Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, rezidiviert / refraktär,
0 ≤ 25 Jahre)

Vom 15. Februar 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekostenermittlung	25
4.	Verfahrensablauf	25
5.	Beschluss	27
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	41
B.	Bewertungsverfahren.....	42
1.	Bewertungsgrundlagen	42
2.	Bewertungsentscheidung	42
2.1	Nutzenbewertung	42
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	43
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	44
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	48
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	49
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	49
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	51
5.1	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH	51
5.2	Stellungnahme der Amgen GmbH	172

5.3	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH	179
5.4	Stellungnahme des vfa	186
5.5	Stellungnahme DGHO, GPOH	190
D.	Anlagen	219
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	219

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 zugelassene Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes besteht gemäß § 35a Abs. 1b SGB V die Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V. Die ärztliche Behandlung mit einem solchen Arzneimittel unterliegt nicht der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach den §§ 135, 137c oder 137h.

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 30 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 Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. 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 (Kymriah) am 16. März 2020 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 17. September 2020 wurde eine Befristung bis zum 1. September 2023 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nummer 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Kymriah am Tag des Fristablaufs erneut.

Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer am 31. August 2023 fristgerecht das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA eingereicht (§ 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO).

Kymriah zur Behandlung der rezidivierten oder refraktären B-Zell-akuten lymphatischen Leukämie (B-Zell-ALL) bei Patientinnen und Patienten bis 25 Jahren ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens werden auf der Grundlage der Zulassungsstudie/n durch den G-BA bewertet.

Bei Tisagenlecleucel handelt es sich um eine Gentherapie im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes.

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. Dezember 2023

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 G12-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung 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 (D-976) nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel (D-976) (Kymriah) gemäß Fachinformation

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).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Februar 2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel (D-976) wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf die Daten der einarmigen Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X eingereicht. Zudem führt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier einen indirekten Vergleich unter Verwendung des Propensity-Score-Verfahrens gegenüber retrospektiven patientenindividuellen Daten des German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL)-Registers, ALL-REZ-BFM-Registers und des ALL-SZT-BFM-Registers durch.

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Studie ELIANA

Bei der Studie ELIANA handelt es sich um die pivotale Zulassungsstudie zu Tisagenlecleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Studie ELIANA ist eine einarmige, multizentrische und unkontrollierte Phase II-Studie, welche an 23 Studienzentren weltweit zwischen 2015 und 2022 durchgeführt wurde.

Ein Studieneinschluss fand nach einer Screening-Phase statt, innerhalb welcher die Leukapherese zur Herstellung der CAR-T-Zellen durchgeführt wurde. Darauf folgte eine mehrwöchige Prä-Infusionsphase, innerhalb welcher die Patientinnen und Patienten zunächst eine oder mehrere Brückenchemotherapien erhalten konnten. Zwei bis 14 Tage vor der geplanten Tisagenlecleucel-Infusion musste die lymphozytendepletierende Chemotherapie abgeschlossen sein.

Von den 98 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (ITT-Population) erhielten 83 (94,7 %) eine Chemotherapie zur Überbrückung und 78 (79,5 %) eine Lymphozytendepletion. Zwischen der Screeningphase, innerhalb welcher die Leukapherese stattfand, und der Infusion von Tisagenlecleucel lagen in der Studie ELIANA im Median 2,61 Monate.

80 Patientinnen und Patienten haben eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten (FAS-Population). Bei 18 Patientinnen und Patienten wurde Tisagenlecleucel maßgeblich aufgrund technischer Probleme (keine Produktfreigabe) oder Tod nicht infundiert. Insgesamt sind 31 Patientinnen und Patienten in die Langzeitnachbeobachtungsstudie LTFU A2205B übergegangen.

Die Patientinnen und Patienten der ITT-Population waren im Median 11 Jahre alt. Der überwiegende Anteil wies einen Karnofsky/Lansky-Performance-Status von ≥ 80 sowie einen ZNS-Status von 1 auf. Fast alle Patientinnen und Patienten hatten keine Vortherapie mit Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin erhalten und bei 40,2 % der Patientinnen und Patienten wurde keine vorherige Stammzelltransplantation durchgeführt. Im Median wiesen die Patientinnen und Patienten 3 vorherige Therapielinien auf.

53,8 % der Patientinnen und Patienten erhielten nach der Tisagenlecleucel-Infusion eine Folgetherapie. Hiervon wurde bei 22,5 % eine allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) durchgeführt, wobei 20 % der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der alloSZT in Remission waren.

Für die Nutzenbewertung liegen Daten zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen des finalen Datenschnittes der ELIANA-Studie vom 17. November 2022 vor. Zudem liegt ein Datenschnitt der Langzeitnachbeobachtungsstudie A2205B vom 3. Mai 2022 mit Daten zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor. Für die Nutzenbewertung wird der Datenschnitt der ELIANA-Studie vom 17. November 2022 herangezogen sowie zusätzlich für die Endpunktkategorie Mortalität und den Morbiditätsendpunkt Rezidivfreies Überleben (RFS) die Daten der Langzeitnachbeobachtungsstudie A2205B vom 3. Mai 2022.

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. Die Studie wurde zwischen 2014 und 2019 in 9 Studienzentren in den USA durchgeführt.

Das Studiendesign entspricht im Wesentlichen der Studie ELIANA. Von 75 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten 66 (88 %) eine Chemotherapie zur Überbrückung und 61 (81,3 %) eine Lymphozytendepletion. Zwischen der Screeningphase, innerhalb welcher die Leukapherese stattfand, und der Infusion von Tisagenlecleucel lagen in der Studie ENSIGN im Median 1,7 Monate.

64 Patientinnen und Patienten haben eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten (FAS-Population). Bei 11 Patientinnen und Patientinnen wurde Tisagenlecleucel aufgrund technischer Probleme (keine Produktfreigabe) oder Tod nicht infundiert. Insgesamt sind 31 Patientinnen und Patienten in die Langzeitnachbeobachtungsstudie LTFU A2205B übergegangen.

Die Patientinnen und Patienten der ITT-Population waren im Median 13 Jahre alt. Der überwiegende Anteil wies einen Karnofsky/Lansky-Performance-Status von ≥ 80 sowie einen ZNS-Status von 1 auf. Fast alle Patientinnen und Patienten hatten keine Vortherapie mit Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin erhalten und bei 57,3 % der Patientinnen und Patienten wurde keine vorherige Stammzelltransplantation durchgeführt. Im Median wiesen die Patientinnen und Patienten 3 vorherige Therapielinien auf.

Wie viele der Patientinnen und Patienten nach der Tisagenlecleucel-Infusion insgesamt eine Folgetherapie erhielten, ist nicht berichtet. Bei 12,2 % wurde eine alloSZT durchgeführt, wobei 10,8 % der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der alloSZT in Remission waren.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die erneute Nutzenbewertung den bereits im Vorverfahren eingereichten finalen Datenschnitt der Studie vom 24. Mai 2019 mit Daten zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vor. Zudem liegt ein Datenschnitt der Langzeitnachbeobachtungsstudie A2205B vom 3. Mai 2022 mit Daten zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor. Für die Nutzenbewertung wird der Datenschnitt der ENSIGN-Studie vom 24. Mai 2019 herangezogen sowie zusätzlich für die Endpunktkategorie Mortalität und den Morbiditätsendpunkt Rezidivfreies Überleben (RFS) die Daten der Langzeitnachbeobachtungsstudie A2205B vom 3. Mai 2022.

Studie B2001X

Bei der Studie B2001X handelt es sich um eine einarmige, multizentrische Phase IIIb Studie, die die Möglichkeit zur Behandlung mit Tisagenlecleucel nach Beendigung der Studien ELIANA und ENSIGN sicherstellen sollte. Die Studie wurde zwischen 2017 und 2020 in 11 Studienzentren in Europa, Kanada und Japan durchgeführt.

Das Studiendesign ähnelt den oben beschriebenen Studien ELIANA und ENSIGN, wobei die primäre Nachbeobachtungsphase für eine Dauer von 12 Monaten ab dem Zeitpunkt der Infusion von Tisagenlecleucel geplant war.

Von 74 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten 62 (83,7 %) eine Chemotherapie zur Überbrückung und 63 (81,1 %) eine Lymphozytendepletion. Zwischen der Screeningphase, innerhalb welcher die Leukapherese stattfand, und der Infusion von Tisagenlecleucel lagen in der Studie B2001X im Median 2,46 Monate.

69 Patientinnen und Patienten haben eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten (FAS-Population). Bei 5 Patientinnen und Patientinnen wurde Tisagenlecleucel aufgrund technischer Probleme (keine Produktfreigabe) oder Tod nicht infundiert. Insgesamt sind 50 Patientinnen und Patienten im Anschluss an die primäre Nachbeobachtungsphase in die Langzeitnachbeobachtungsstudie LTFU A2205B übergegangen.

Die Patientinnen und Patienten der ITT-Population waren im Median 9,5 Jahre alt. Der überwiegende Anteil wies einen Karnofsky/Lansky-Performance-Status von ≥ 80 sowie einen ZNS-Status von 1 auf. Die Patientinnen und Patienten hatten mehrheitlich keine Vortherapie mit Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin erhalten und bei 39,2 % der Patientinnen und Patienten wurde keine vorherige Stammzelltransplantation durchgeführt. Im Median wiesen die Patientinnen und Patienten 3 vorherige Therapielinien auf.

17,4 % der Patientinnen und Patienten erhielten nach der Tisagenlecleucel-Infusion eine Folgetherapie. Bei 2 Patientinnen und Patienten wurde eine alloSZT durchgeführt (davon n= 1 in Remission).

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung den finalen Datenschnitt der Studie vom 13. Oktober 2020 mit Daten zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vor. Zudem liegt ein Datenschnitt der Langzeitnachbeobachtungsstudie A2205B vom 3. Mai 2022 mit Daten zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor. Für die Nutzenbewertung wird für die Endpunktkategorie Mortalität aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes der B2001X-Studie auf den Datenschnitt der Langzeitnachbeobachtungsstudie A2205B vom 3. Mai 2022 zurückgegriffen. Für alle anderen Endpunkte wird der finale Datenschnitt der B2001X-Studie vom 13. Oktober 2020 herangezogen, wobei für den Morbiditätsendpunkt Rezidivfreies Überleben (RFS) zusätzlich die Daten der A2205B-Studie berücksichtigt werden.

Zur externen Vergleichskohorte

Als externe Vergleichskohorte wurden retrospektive patientenindividuelle Daten aus dem Register der GMALL sowie dem ALL-REZ-BFM- und dem ALL-SZT-BFM-Register herangezogen.

Das GMALL-Register schließt seit 2010 Erwachsene mit therapierefraktärer B-Zell-ALL, mit einem Rezidiv nach alloSZT sowie unabhängig von einer alloSZT im zweiten oder späteren Rezidiv ein. Es wurden Daten von Patientinnen und Patienten, die bis September 2017 in das Register eingeschlossen wurden und eine möglichst lange Nachbeobachtungszeit hatten (mindestens bis Ende 2019; N = 68), berücksichtigt. Darüber hinaus wurden Daten von 15 weiteren Patientinnen und Patienten aus einem vorherigen Registerprojekt berücksichtigt (insgesamt N = 83).

Das ALL-REZ-BFM-Register schließt seit 2012 Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre) mit therapierefraktärer B-Zell-ALL oder mit einem zweiten oder späteren Rezidiv ein. Es wurden Daten von Patientinnen und Patienten, die bis September 2017 in das Register eingeschlossen wurden und eine möglichst lange Nachbeobachtungszeit hatten (mindestens bis Ende 2019; N = 496), berücksichtigt.

Das ALL-SZT-BFM-Register hat zwischen 2003 und 2013 Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre) mit Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation eingeschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt Patientinnen und Patienten mit längst möglicher Nachbeobachtungszeit (N = 640).

Die konkrete Vergleichspopulation für den indirekten Vergleich wurde anhand von Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt, welche an die klinischen Studien zu Tisagenlecleucel (ELIANA und ENSIGN) angelehnt waren und zu Beginn mindestens einer Therapielinie erfüllt sein mussten. Laut Protokoll des indirekten Vergleichs wurden keine Kriterien einbezogen, die für die Vergleichspopulation nicht zutreffend oder in den Patientendaten des Registers nicht abbildbar seien. Hierdurch blieben Ein- bzw. Ausschlusskriterien, welche für die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie relevant sein können, teilweise unberücksichtigt.

Aus den drei Registern gingen 302 individuelle Patientendaten in die externe Vergleichskohorte ein (GMALL = 83; ALL-REZ-BFM = 115; ALL-SZT-BFM = 104). Eine Darstellung von Baseline-Charakteristika auf Registerebene wurde im Dossier vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt, aber im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme nachgereicht. Diesbezüglich zeigen sich Unterschiede insbesondere dahingehend, dass für die Vergleichskohorte mehr fehlende Werte für die Zeit seit der Erstdiagnose, die Blastenzahl im Knochenmark und den Karnofsky-Index vorliegen. Für die zytogenetischen Erhebungen und das Vorliegen einer extramedullären Erkrankung kann die Anzahl fehlender Werte nicht beurteilt werden, da diese bei fehlender Erhebung der Kategorie „nein“ zugeordnet wurden. Zudem liegen zu der Zeit von der vorherigen kompletten Remission (CR) bis zum Rezidiv keine Daten für die Tisagenlecleucel-Studien vor.

Die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen bezüglich der Zeit bis zum Rezidiv nach alloSZT ist unklar. In die Tisagenlecleucel-Studien wurden nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen die alloSZT mindestens 6 Monate vor Tisagenlecleucel-Infusion durchgeführt wurde. Der pharmazeutische Unternehmer führt zwar in seiner schriftlichen Stellungnahme aus, dass auch in den Tisagenlecleucel-Studien Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv nach alloSZT innerhalb von 6 Monaten enthalten sein können, da sich das Einschlusskriterium nicht auf den Studieneinschluss, sondern auf den Zeitpunkt der Tisagenlecleucel-Infusion bezieht. Er legt jedoch keine Daten zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Früh- bzw. Spätrezidiv innerhalb der Tisagenlecleucel-Studien und der externen Vergleichskohorte vor.

Gemäß den Ausführungen der Fachgesellschaften im schriftlichen Stellungnahmeverfahren stellt die Zeit bis zum Rezidiv nach alloSZT einen starken prädiktiven Faktor dar, da Patientinnen und Patienten mit einem Frührezidiv (< 6 Monate) eine ungünstige Prognose aufweisen. Im Rahmen der mündlichen Anhörung wurde seitens der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapien

(DAG-HSZT) in Bezug auf erwachsene Patientinnen und Patienten ausgeführt, dass im aktuellen Versorgungskontext aufgrund neuerer immuntherapeutischer Behandlungsoptionen die Zeit von alloSZT bis zum Rezidiv als prognostischer Faktor nicht mehr einbezogen wird. Inwieweit dies auch für Kinder und Jugendliche zutrifft, kann unter Berücksichtigung des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung nicht abschließend beurteilt werden.

Bezüglich der Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen ist festzustellen, dass Ein- bzw. Ausschlusskriterien, welche für die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie relevant sein können, teilweise nicht berücksichtigt wurden und zu spezifischen Baselinecharakteristika Daten fehlen. Aus Sicht des G-BA ist daher nicht eindeutig dargelegt, ob die gebildete Vergleichskohorte (theoretisch) gleichermaßen für eine CAR-T-Zelltherapie in Frage kommt und somit die Annahme der Positivität zwischen der Patientenpopulation der Tisagenlecleucel-Studien und der Patientenpopulation der externen Vergleichskohorte erfüllt ist.

Zur Methodik des indirekten Vergleichs

Zur Identifikation von Confoundern wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine systematische Literaturrecherche und eine anschließende Befragung von Expertinnen und Experten zur Einordnung der Confounder durchgeführt. Das Vorgehen wird insgesamt als sachgerecht erachtet.

Die Adjustierung erfolgte mit dem Propensity-Score-Verfahren der „Fine Stratification Weights“ mit insgesamt 10 Strata und einem „Average treatment effect on the treated (ATT)“-Schätzer.

Im Rahmen der durchgeführten Analyse konnten jedoch nicht alle als „wichtig“ und „sehr wichtig“ kategorisierten Confounder berücksichtigt werden. So lagen zu dem Confounder „Folgeerkrankungen nach Vortherapien“ keine Daten in der externen Vergleichskohorte vor. Gemäß Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers in seiner schriftlichen Stellungnahme sollte der Confounder "Früh-/Spätrezidiv (nach Erstdiagnose)" ursprünglich als Confounder in die Analyse eingehen, jedoch wiesen weniger als 80 % der Patientinnen und Patienten in jedem Behandlungsarm in mindestens einer Therapielinie gültige Werte auf. Dies führte dazu, dass das Modell zur Berechnung des Propensity Scores nicht konvergierte und somit eine Analyse unter Berücksichtigung aller sehr wichtigen und wichtigen Confounder nicht durchgeführt werden konnte. Zudem lagen für den Confounder „Zeit seit der vorangegangenen Komplettremission bis zum Rezidiv“ keine Daten für die Tisagenlecleucel-Studien vor. Im Rahmen der mündlichen Anhörung hat der pharmazeutische Unternehmer angegeben, dass die erforderliche Operationalisierung dieses Confounders innerhalb der Tisagenlecleucel-Studien nicht erfasst wurde, da sich der Zeitraum auf das Ansprechen auf die erste durchgeführte Stammzelltransplantation bezieht, die Patientinnen und Patienten jedoch auch mehrere Stammzelltransplantation erhalten haben können. Da gemäß der Patientencharakteristika der Studienpopulationen jedoch < 7 % der Patientinnen und Patienten über die drei Tisagenlecleucel-Studien hinweg zwei Stammzelltransplantationen erhalten haben, erscheint die Begründung des pharmazeutischen Unternehmers nicht nachvollziehbar.

Die Zeit zwischen alloSZT und Rezidiv wurde nachträglich mit einem Amendment zum Studienprotokoll aus der Liste der relevanten Confounder entfernt. Gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in der schriftlichen Stellungnahme erfolgte diese Veränderung nach Rücksprache mit den klinischen Expertinnen bzw. Experten. So sei zwar die Zeit seit Stammzelltransplantation bis zum ersten Rezidiv klinisch relevant, der prognostische Stellenwert bei einem folgenden Rezidiv bzw. einer späteren Refraktärität jedoch nicht validiert. Wie oben dargelegt ist die prognostische Relevanz dieses Faktors für Kinder und Jugendliche im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren nicht abschließend beurteilbar. Grundsätzlich sollten Confounder, für die eine prognostische Relevanz zwar nicht eindeutig validiert ist, jedoch auch nicht mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann, für die Adjustierung berücksichtigt werden.

Unklarheiten verbleiben unter anderem bezüglich der Einordnung des Confounders „Down-Syndrom“ als „nicht wichtig“. In der Literatur finden sich Angaben dazu, dass Patientinnen und Patienten mit Down-Syndrom aufgrund einer erhöhten Rezidivrate und einer hohen behandlungsbedingten Mortalität durch Infektionen eine ungünstigere Prognose im Vergleich zu Patientinnen und Patienten ohne Down-Syndrom aufweisen. In die Tisagenlecleucel-Studien wurden nur wenige Patientinnen und Patienten mit Down-Syndrom eingeschlossen (jeweils $\leq 8,1\%$). Für die externe Vergleichskohorte liegen hierzu keinen Angaben vor.

In der Gesamtschau ist festzustellen, dass aufgrund der fehlenden Berücksichtigung mehrerer als „wichtig“ bzw. „sehr wichtig“ klassifizierter Confounder in der Analyse eine ausreichende Confounder-Adjustierung nicht gegeben ist.

Hinzu kommt, dass der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich den ATT-Schätzer vorlegt. Dieser bezieht sich nicht mehr auf die gesamte hergeleitete Vergleichspopulation, sondern auf eine konstruierte Population, die nicht klar beschreibbar ist und ausschließlich den durchschnittlichen Behandlungseffekt unter den behandelten Personen darstellt. Für die Nutzenbewertung ist grundsätzlich der „Average treatment effect (ATE)“ relevant. Diesen legt der pharmazeutische Unternehmer jedoch auch im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens nicht vor und begründet dies damit, dass für den indirekten Vergleich nur diejenige Patientenpopulation relevant sei, die für Tisagenlecleucel infrage kommt. Die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie sollte jedoch bereits bei der Bildung der Vergleichskohorte über die Ein- und Ausschlusskriterien operationalisiert werden, um die Annahme der Positivität zu erfüllen. Die Begründung des pharmazeutischen Unternehmers ist daher nicht sachgerecht.

Fazit zum vorgelegten indirekten Vergleich

Die oben beschriebenen Gesichtspunkte zu der nicht hinreichend dargelegten Positivität, der unzureichenden Berücksichtigung von als „wichtig“ und „sehr wichtig“ klassifizierten Confoundern in der Analyse und dem Heranziehen des ATT-Schätzers führen dazu, dass das durchgeführte Propensity-Score-Verfahren als nicht valide eingeschätzt wird und die resultierenden Effektschätzer als nicht interpretierbar bewertet werden. Der vorgelegte indirekte Vergleich wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Zur Umsetzung der Befristungsauflagen

Gemäß den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 17. September 2020 fand die Befristung ihren Grund darin, weitergehende Evidenz zu langfristigen Effekten von Tisagenlecleucel für patientenrelevante Endpunkte, welche die Fragestellung einer potentiellen Heilung der Patientinnen und Patienten möglicherweise beantworten könnten, in die Nutzenbewertung einbeziehen zu können. Hierfür sollte der pharmazeutische Unternehmer für die erneute Nutzenbewertung die finalen Ergebnisse der Studie ELIANA nach 5 Jahren einreichen sowie die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs und einer über die Zulassungsbegründende Studie hinausgehenden prospektiven vergleichenden Evidenz prüfen und darlegen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier die finalen Datenschnitte der Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X als auch den Datenschnitt der Langzeitnachbeobachtungsstudie A2205B vor. Zudem führt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier einen indirekten Vergleich mit deutschen Registerdaten durch und legt Ergebnisse der einarmigen Registerdaten des European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)- und Center for international blood and bone marrow transplant research (CIBMTR)-Registers, welche einen Zeitraum von ca. 4 Jahren umfassen, dar. Damit werden die Befristungsauflagen als umgesetzt angesehen.

Mortalität

Bezogen auf die ITT-Population liegt das mediane Überleben für die Studie ELIANA bei 47,6 Monaten, für die Studie ENSIGN bei 28,5 Monaten und für die Studie B2001X bei 54,7 Monaten. Hierbei sind die Daten der Langzeitstudie A2205B mitberücksichtigt.

Bezogen auf den Kaplan-Meier-Schätzer zeigt sich für die Studie ELIANA zwischen Studienmonat 48 und Studienmonat 60 nur eine geringfügige Veränderung. Für die Studie ENSIGN bleibt der Schätzer konstant.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Mortalität nicht möglich.

Morbidität

Ansprechen (CR/CRi)

Das Ansprechen wurde in den Tisagenlecleucel-Studien anhand festgelegter Kriterien operationalisiert, welche sich an den Kriterien von Cheson et al. 2003 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 den Studien ELIANA und ENSIGN den primären Endpunkt dar. Bezüglich des Zeitraums für die Feststellung des Ansprechens war in der Studie ELIANA ein Zeitraum von 3 Monaten und in den Studien ENSIGN und B2001X ein Zeitraum von 6 Monaten definiert.

Die Auswertungen werden ergänzend dargestellt. Ein Ansprechen innerhalb von 6 Monaten konnte bei 68,4 % der Patientinnen und Patienten der ELIANA-Studie, 60 % der Patientinnen und Patienten der ENSIGN-Studie und 77 % der Patientinnen und Patienten der B2001X-Studie festgestellt werden.

MRD-Remission

Ein negativer MRD-Status ist in den vorliegenden Studien definiert als weniger als $1 \cdot 10^{-4}$ (<0,01 %) mononukleare Zellen im Knochenmark. Der MRD-Status wurde bei Patientinnen und Patienten bestimmt, die eine vorherige Remission nach Tisagenlecleucel-Infusion zeigten. Die Messung erfolgte basierend auf Polymerase-Kettenreaktion bzw. Durchflusszytometrie.

Die Auswertungen werden ergänzend dargestellt. Es zeigt sich eine MRD-Remission von 67,3 % (ELIANA), 57,3 % (ENSIGN) bzw. 40,5 % (B2001X).

Rezidivfreies Überleben (RFS)

Das rezidivfreie Überleben (RFS) ist in den Tisagenlecleucel-Studien definiert als die Zeit ab Erreichen einer Remission (CR/CRi) bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod jedweder Ursache. Bewertet wurde das Auftreten eines Rezidivs durch ein unabhängiges Reviewkomitee basierend auf festgelegten Kriterien.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst ein sehr heterogenes Patientenkollektiv in einem weit fortgeschrittenen, vorbehandelten Erkrankungsstadium. Trotz dessen wird für einen hinreichend relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet noch von einem kurativ intendierten Therapieansatz ausgegangen. Der Endpunkt RFS wird daher als patientenrelevant erachtet.

Für den vorliegenden Beschluss werden die im Stellungnahmeverfahren eingereichten Auswertungen zum RFS unter Berücksichtigung der Daten der Langzeitnachbeobachtungsstudie A2205B und mit Zensierung der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der alloSZT dargestellt.

In der Studie ENSIGN war das mediane RFS nicht erreicht, in der Studie B2001X betrug es 51,4 Monate und in der Studie ELIANA 46,8 Monate.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung des RFS nicht möglich.

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Das Scheitern eines kurativen Therapieansatz wird grundsätzlich als patientenrelevant erachtet. Die Aussagekraft des Endpunktes EFS ist davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch einen kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.

Das Ereignisfreie Überleben (EFS) ist in den Tisagenlecleucel-Studien definiert als Zeit ab Einschluss in die Studie bis zum Auftreten eines Rezidivs, Tod jedweder Ursache nach Remission (CR/CRi) oder bis zum Therapieversagen. Therapieversagen war dabei definiert als Tod, unerwünschtes Ereignis, mangelnde Wirksamkeit bzw. Krankheitsprogression oder Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie. Eine Definition der mangelnden Wirksamkeit konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

Im Dossier liegen keine Daten zu den qualifizierenden Ereignissen des Endpunktes EFS vor. Das EFS wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen. Unabhängig davon ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns keine vergleichende Bewertung der Daten möglich.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie ELIANA mittels visueller Analogskala des EQ-5D VAS erhoben. Die Erhebung erfolgte nur bei Patientinnen und Patienten, welche mindestens 8 Jahre alt waren. Da die Rücklaufquoten unter 70 % betragen, werden die Daten als nicht verwertbar eingestuft.

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 Patientinnen und Patienten, welche mindestens 8 Jahre alt waren. Da die Rücklaufquoten unter 70 % betragen, werden die Daten als nicht verwertbar eingestuft.

Nebenwirkungen

Eine vollständige Erfassung der unerwünschten Ereignisse (UE) 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.

Die höchste Rate an schweren UE (CTCAE-Grad 3/4) und schwerwiegenden UE (SUE) trat über alle drei Studien hinweg in der Zeit zwischen Tisagenlecleucel-Infusion und Studienwoche 8 auf (schwere UE: 83,8 % (ELIANA)/ 84,4 % (ENSIGN)/ 72,5 % (B2001X); SUE: 67,5 % (ELIANA)/ 71,9 % (ENSIGN)/ 56,5 % (B2001X)). In der darauffolgenden Phase bis Studienmonat 12 war die Rate der schweren UE und SUE geringer (schwere UE: 48 % (ELIANA)/ 46,4 % (ENSIGN)/ 45 % (B2001X); SUE: 30,7 % (ELIANA) / 37,5 % (ENSIGN) / 31,7 % (B2001X)).

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Nebenwirkungen nicht möglich.

Gesamtbewertung

Aus der einarmigen pivotalen Zulassungsstudie ELIANA sowie den einarmigen supportiven Studien ENSIGN und B2001X liegen die finalen Daten zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität (nur ELIANA) und zu Nebenwirkungen vor. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier einen indirekten Vergleich dieser Daten gegenüber retrospektiven

patientenindividuellen Daten des GMALL-Registers, ALL-REZ-BFM-Registers und ALL-SZT-BFM-Registers vor.

Der durchgeführte indirekte Vergleich wird aufgrund einer nicht hinreichend dargelegten Positivität, der unzureichenden Berücksichtigung von als „wichtig“ und „sehr wichtig“ klassifizierten Confoundern in der Analyse und dem Heranziehen des ATT-Schätzers als nicht valide eingeschätzt und die resultierenden Effektschätzer als nicht interpretierbar bewertet. Der vorgelegte indirekte Vergleich wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen nicht möglich. Die Daten zum EQ-5D VAS und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind darüber hinaus aufgrund der geringen Rücklaufquoten nicht verwertbar.

In der Gesamtschau wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Für die Nutzenbewertung liegen die Daten der einarmigen pivotalen Studie ELIANA und der einarmigen supportiven Studien ENSIGN und B2001X vor.

Der vorgelegte indirekte Vergleich basierend auf retrospektiven patientenindividuellen Daten des GMALL-Registers, ALL-REZ-BFM-Registers und ALL-SZT-BFM-Registers ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Ein adäquater Vergleich basierend auf den einarmigen Daten ist nicht möglich. Die Aussagesicherheit wird insgesamt mit einem Anhaltspunkt bewertet.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Tisagenlecleucel aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschluss vom 17. September 2020.

Tisagenlecleucel hat eine Zulassung als Orphan Drug. 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 hat den Befristungsaufgaben folgend die finalen Datenschnitte der einarmigen Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X sowie einen indirekten Vergleich gegenüber Registerdaten vorgelegt.

Für die Nutzenbewertung werden die einarmigen Daten der Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X berücksichtigt. Der durchgeführte indirekte Vergleich wird nicht herangezogen, da dieser aufgrund einer nicht hinreichend dargelegten Positivität, der unzureichenden Berücksichtigung von als „wichtig“ und „sehr wichtig“ klassifizierten Confoundern in der

Analyse und dem Heranziehen des ATT-Schätzers als nicht valide eingeschätzt und die resultierenden Effektschätzer als nicht interpretierbar bewertet werden.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich. Die Aussagesicherheit wird insgesamt mit einem Anhaltspunkt bewertet.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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

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

Der Nutzenbewertung werden die Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Zur oberen Grenze des vom pharmazeutischen Unternehmer veranschlagten Anteilswerts für die B-Zelllinie (85 %) ist der Publikation von Bhojwani et al. nicht zu entnehmen, woher der Anteilswert stammt bzw. wie dieser abgeleitet wurde. Eine weitere Unsicherheit resultiert daraus, dass dieser Anteilswert für die Kindheit angegeben ist und damit unklar bleibt, inwieweit sich dieser auf die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation (bis 25 Jahre) übertragen lässt. Unsicherheiten bezüglich der Anteilswerte zu Rezidiven und zur Refraktärität entstehen insbesondere durch die Übertragung von Anteilswerten, deren Grundgesamtheit sich nicht auf die B-Zell-ALL, sondern auf andere Formen der ALL beziehen. Des Weiteren handelt es sich um Daten mit teils stark eingeschränkter Aktualität oder Bezug auf Regionen außerhalb Deutschlands, sodass die Übertragbarkeit auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext fraglich ist. Zusätzlich berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer nur innerhalb von einem Jahr neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Rezidiven oder mit Refraktärität auf die Erst- und Zweitlinientherapie, jedoch nicht diejenigen, die in früheren Jahren neu erkrankt waren und im Betrachtungsjahr ein Rezidiv oder eine Refraktärität auf eine spätere Therapielinie aufweisen und vom vorliegenden Anwendungsgebiet ebenfalls umfasst sind.

Insgesamt sind die Patientenzahlen mit Unsicherheiten behaftet und tendenziell unterschätzt. Im Vergleich zu den Patientenzahlen im Beschluss vom 17. September 2020 stellt die vorliegende Spanne aufgrund aktueller Daten sowie der Spanne zu pädiatrischen Patientinnen und Patienten eine bessere Annäherung an die GKV-Zielpopulation dar.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kymriah (Wirkstoff: Tisagenlecleucel (D-976)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Januar 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/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 Patientinnen und Patienten und zur vollständigen und angemessenen Berichterstattung von Nebenwirkungen.

Das Schulungsprogramm für Patientinnen und Patienten soll über die Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen aufklären sowie die Notwendigkeit erklären, die Symptome sofort der behandelnden Ärztin bzw. 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.

Tisagenlecleucel muss in einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden. Für die Infusion von Tisagenlecleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet finden die Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien Anwendung (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie, Anlage 1).

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2024).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bei Tisagenlecleucel handelt es sich um genetisch veränderte patienteneigene (autologe) T-Zellen, zu deren Gewinnung regelhaft eine Leukapherese notwendig ist. Da die Leukapherese gemäß § 4 Absatz 14 AMG Teil der Herstellung des Arzneimittels ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für Tisagenlecleucel an.

Tisagenlecleucel ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur an entsprechend qualifizierte stationäre Behandlungseinrichtungen abgegeben und angewendet. Tisagenlecleucel unterliegt demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Den Berechnungen wird - abweichend von den üblicherweise

berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Einkaufspreis der Klinikpackung zu Grunde gelegt.

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

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden für Patientinnen und Patienten bis unter 15 Jahren die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Für die Berechnung der benötigten Zellmenge für Patientinnen und Patienten bis zu 50 kg wurde entsprechend als untere Spanne ein durchschnittliches Körpergewicht für Kinder unter einem Jahr von 7,6 kg angenommen.²

Für Tisagenlecleucel wird der Verbrauch an Durchstechflaschen bzw. Infusionsbeuteln entsprechend den Angaben der Fachinformationen dargestellt. Diese werden der Patientin bzw. dem Patienten in Abhängigkeit der Zellzahl pro Durchstechflasche bzw. Infusionsbeutel im Rahmen einer einmaligen Infusion verabreicht. Die Jahrestherapiekosten von Tisagenlecleucel sind unabhängig von der konkreten Anzahl der verbrauchten Durchstechflaschen bzw. Infusionsbeutel.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tisagenlecleucel					
	<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

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	<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:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Mehrwertsteuer	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tisagenlecleucel	1 Einzelinfusionsbeutel	239 000,00 €	0 ³	239 000,00 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2024

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 entstehen, 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

³ Das Arzneimittel ist zum herangezogenen Lauer-Stand von der Mehrwertsteuer befreit.

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

Prophylaktische Prämedikation

Eine antipyretische und antihistaminische Prämedikation wird in den Fachinformationen von Tisagenlecleucel lediglich empfohlen.

Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion

Für Tisagenlecleucel erfolgt - sofern die Anzahl der weißen Blutzellen eine Woche vor der Infusion nicht unter ≤ 1.000 Zellen/ μl liegt - ein Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Fludarabin ($30 \text{ mg}/\text{m}^2$) täglich über 4 Tage und Cyclophosphamid ($500 \text{ mg}/\text{m}^2$) täglich über 2 Tage beginnend mit der ersten Fludarabin-Dosis, wobei die Infusion von Tisagenlecleucel 2 bis 14 Tage nach Beginn der Lymphozytendepletion erfolgt. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden für Patientinnen und Patienten bis unter 15 Jahren die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Hierdurch ermittelt sich eine durchschnittliche Körperoberfläche von Kinder unter 1 Jahr von $0,36 \text{ m}^2$ (durchschnittliche Körpergröße: $0,67 \text{ m}$, durchschnittliches Körpergewicht: $7,6 \text{ kg}$).² Für Patientinnen und Patienten ab 15 Jahren wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Hierbei ergibt sich eine durchschnittliche Körperoberfläche junger, erwachsener Patientinnen und Patienten mit 25 Jahren von $1,90 \text{ m}^2$ (durchschnittliche Körpergröße: $1,74 \text{ m}$, durchschnittliches Körpergewicht: $75,2 \text{ kg}$; Berechnung nach Du Bois 1916).⁴

⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2021: <http://www.gbe-bund.de/>

Screening auf Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV) und humanes Immundefizienz-Virus (HIV)

Patientinnen bzw. Patienten sind auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zu testen, bevor die Behandlung mit Tisagenlecleucel eingeleitet wird. Die entsprechenden Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden im Beschluss dargestellt.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
Tisagenlecleucel							
<i>Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</i>							
Fludarabin 30 mg/m ² = 10,8 mg – 57 mg	1 KII zu 50 mg	118,54 €	2,00 €	5,09 €	111,45 €	4,0	445,80 € - 891,60 €
Cyclophosphamid 500 mg/m ² = 180 mg – 950 mg	1 PIJ zu 500 mg	23,50 €	2,00 €	1,54 €	19,96 €	2,0	39,92 € -
	1 PIJ zu 1000 mg	30,68 €	2,00 €	1,07 €	27,61 €		55,22 €
<i>Screening auf HBV, HCV und HIV</i>							
Hepatitis-B HBV-Antikörper-Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1,0	5,90 €
Hepatitis-C HCV-Antikörper-Status (GOP: 32618)	-	-	-	-	9,80 €	1,0	9,80 €
HIV HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status (GOP: 32575)	-	-	-	-	4,45 €	1,0	4,45 €
Abkürzungen: KII = Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung							

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2024

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, 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.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € 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.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende

Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Tisagenlecleucel (Kymriah); Kymriah $1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8 Zellen Infusionsdispersion; Stand: April 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

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 31. August 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel (D-976) beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Dezember 2023 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. Dezember 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Januar 2024 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten wurde am 26. Januar 2024 vorgelegt.

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 6. Februar 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. November 2023	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Durchführung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. Januar 2024 31. Januar 2024	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Februar 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 15. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Tisagenlecleucel (D-976) (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, rezidiert / refraktär, $0 \leq 25$ Jahre)

Vom 15. Februar 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2024 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 des Beschlusses vom 15.02.2024 (BAnz AT 18.03.2024 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- 1. Die Angaben zu Tisagenlecleucel (D-976) in der Fassung des Beschlusses vom 17. September 2020 (BAnz AT 27.10.2020 B2) werden aufgehoben.**
- 2. Der Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel gemäß dem Beschluss vom 1. Dezember 2022 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

Tisagenlecleucel (D-976)

Beschluss vom: 15. Februar 2024
In Kraft getreten am: 15. Februar 2024
BANz AT 28.03.2024 B6

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).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Februar 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Tisagenlecleucel (D-976) 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 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 (D-976):

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Nebenwirkungen	n. b.	Die Daten sind 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 Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

- **Studie ELIANA:** einarmige, multizentrische Phase II-Studie, Datenschnitt vom 17. November 2022
- **Studie ENSIGN:** einarmige, multizentrische Phase II-Studie, Datenschnitt vom 24. Mai 2019
- **Studie B2001X:** einarmige, multizentrische Phase IIIb-Studie, Datenschnitt vom 13. Oktober 2020
- **Langzeitnachbeobachtungsstudie (LTFU A2205B):** Alle Patientinnen und Patienten, die eine CAR-T-Therapie unter einem Behandlungsprotokoll des pharmazeutischen Unternehmers im Rahmen einer klinischen Studie oder eines Managed Access Programm erhalten haben (vorliegend Patientinnen und Patienten aus den Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X), Datenschnitt vom 3. Mai 2022

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Dezember 2023) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 26. Januar 2024, sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	ELIANA (+ LTFU)		ENSIGN (+ LTFU)		B2001X (+ LTFU) ^{b)}	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten ^{a)} [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten ^{a)} [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten ^{a)} [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Gesamtüberleben						
	98	47,6 [19,4; n. e.] 50 (51)	75	28,5 [10,2; n. e.] 41 (54,7)	74	54,7 [38,8; n. e.] 28 (37,8)
		Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]		Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]		Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]
zu Studienmonat 6	98	77,2 [67,5; 84,4]	75	78,7 [67,1; 86,5]	74	87,5 [77,3; 93,3]
zu Studienmonat 12	98	69,9 [59,6; 78,0]	75	59,9 [47,4; 70,3]	74	78,5 [66,9; 86,5]
zu Studienmonat 24	98	58,0 [47,4; 67,2]	75	55,8 [43,4; 66,5]	74	68,7 [56,0; 78,4]
zu Studienmonat 36	98	52,3 [41,7; 61,8]	75	43,5 [31,5; 54,8]	74	63,8 [50,9; 74,2]
zu Studienmonat 48	98	48,8 [38,2; 58,5]	75	40,2 [28,5; 51,6]	74	-
zu Studienmonat 60	98	46,3 [35,8; 56,1]	75	40,2 [28,5; 51,6]	74	-

Morbidität

Endpunkt	ELIANA		ENSIGN		B2001X	
	N	Remissionsrate [95 %-KI] ^{c)} <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Remissionsrate [95 %-KI] ^{c)} <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Remissionsrate [95 %-KI] ^{c)} <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Ansprechen (CR/CRI; ergänzend dargestellt)^{d)}						
Gesamt	98	68,4 [58,2; 77,4] 67 (68,4)	75	60,0 [48,0; 71,1] 45 (60,0)	74	77,0 [65,8; 86,0] 57 (77,0)
CR	98	- 55 (56,1)	75	- 38 (50,7)	74	- 39 (52,7)
CRI	98	- 12 (12,2)	75	- 7 (9,3)	74	- 18 (24,3)
Endpunkt	ELIANA		ENSIGN		B2001X	
	N	Remissionsrate	N	Remissionsrate	N	Remissionsrate

		[95 %-KI] ^{c)} <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>		[95 %-KI] ^{c)} <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>		[95 %-KI] ^{c)} <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
MRD-Remission (ergänzend dargestellt)^{e)}						
	98	67,3 [57,1; 76,5] 66 (67,3)	75	57,3 [54,3; 78,4] 43 (57,3)	74	40,5 [29,3; 52,6] 30 (40,5)
	ELIANA (+ LTFU)		ENSIGN (+ LTFU)		B2001X (+ LTFU)	
	N	Mediane Zeit in Monaten ^{a)} [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten ^{a)} [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten ^{a)} [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Rezidivfreies Überleben^{f)}						
	80	46,8 [17,8; n. e.] 26 (38,8)	64	n. e. [14,8; n. e.] 16 (35,6)	69	51,4 [24,0; n. e.] 23 (40,4)
EQ-5D VAS^{g)}						
Keine verwertbaren Daten						

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

PedsQL^{g)}
Keine verwertbaren Daten

Nebenwirkungen

Endpunkt	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	
	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)						
ELIANA	78	62 (79,5)	80	79 (98,8)	75	69 (92,0)
ENSIGN	61	51 (83,6)	64	63 (98,4)	56	46 (82,1)
B2001X	63	45 (71,4)	69	69 (100)	60	48 (80,0)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)						
ELIANA	78	8 (10,3)	80	54 (67,5)	75	23 (30,7)
Endpunkt	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	
	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>

ENSIGN	61	9 (14,8)	64	46 (71,9)	56	21 (37,5)
B2001X	63	10 (15,9)	69	39 (56,5)	60	19 (31,7)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)^{h)}						
ELIANA	78	30 (38,4)	80	67 (83,8)	75	36 (48,0)
ENSIGN	61	38 (62,3)	64	54 (84,4)	56	26 (46,4)
B2001X	63	27 (42,8)	69	50 (72,5)	60	27 (45,0)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen						
ELIANA	78	1 (1,2) ⁱ⁾	80	n. z.	75	n. z.
ENSIGN	61	0	64	n. z.	56	n. z.
B2001X	63	0	69	n. z.	60	n. z.
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA (Inzidenz ≥ 5 % auf SOC-Ebene)						
Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems						
ELIANA	78	11 (14,1)	80	39 (48,8)	75	10 (13,3)
ENSIGN	61	18 (29,5)	64	38 (59,4)	56	7 (12,5)
B2001X	63	11 (17,5)	69	22 (31,8)	60	7 (11,7)
Herzerkrankungen						
ELIANA	78	-	80	8 (10,0)	75	-
ENSIGN	61	-	64	-	56	-
B2001X	63	-	69	-	60	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
ELIANA	78	-	80	14 (17,6)	75	-
ENSIGN	61	-	64	11 (17,2)	56	4 (7,1)
B2001X	63	-	69	5 (7,2)	60	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
ELIANA	78	-	80	11 (13,8)	75	-
ENSIGN	61	-	64	10 (15,7)	56	-
B2001X	63	-	69	8 (11,5)	60	-
Leber- und Gallenerkrankungen						
ELIANA	78	-	80	6 (7,6)	75	-
ENSIGN	61	-	64	-	56	-
Endpunkt	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	
	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
B2001X	63	-	69	-	60	-
Erkrankungen des Immunsystems						

ELIANA	78	-	80	43 (53,8)	75	4 (5,3)
ENSIGN	61	-	64	22 (34,4)	56	-
B2001X	63	-	69	23 (33,3)	60	-
Infektionen und Infestationen						
ELIANA	78	5 (6,4)	80	19 (23,8)	75	20 (26,7)
ENSIGN	61	4 (6,5)	64	7 (10,9)	56	12 (21,5)
B2001X	63	5 (7,9)	69	11 (15,9)	60	14 (23,4)
Untersuchungen						
ELIANA	78	18 (23,0)	80	45 (56,3)	75	16 (21,4)
ENSIGN	61	26 (42,6)	64	44 (68,7)	56	12 (21,4)
B2001X	63	14 (22,2)	69	25 (36,2)	60	10 (16,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
ELIANA	78	4 (5,1)	80	29 (36,3)	75	7 (9,3)
ENSIGN	61	8 (13,1)	64	24 (37,5)	56	4 (7,1)
B2001X	63	-	69	11 (15,9)	60	-
Erkrankungen der Muskeln und des Bindegewebes						
ELIANA	78	-	80	5 (6,3)	75	-
ENSIGN	61	-	64	-	56	-
B2001X	63	-	69	-	60	-
Erkrankungen des Nervensystems						
ELIANA	78	-	80	10 (12,5)	75	-
ENSIGN	61	-	64	5 (7,9)	56	-
B2001X	63	-	69	7 (10,1)	60	-
Psychiatrische Erkrankungen						
ELIANA	78	-	80	6 (7,5)	75	-
ENSIGN	61	-	64	-	56	-
B2001X	63	-	69	-	60	-

Endpunkt	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
ELIANA	78	-	80	9 (11,3)	75	-
ENSIGN	61	-	64	7 (10,9)	56	-
B2001X	63	-	69	-	60	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums						
ELIANA	78	-	80	23 (28,8)	75	6 (8,0)
ENSIGN	61	4 (6,6)	64	12 (18,8)	56	3 (5,4)
B2001X	63	-	69	6 (8,6)	60	-
Gefäßerkrankungen						
ELIANA	78	-	80	17 (21,3)	75	5 (6,7)
ENSIGN	61	4 (6,6)	64	16 (25,0)	56	-
B2001X	63	-	69	7 (10,1)	60	-
SUE nach MedDRA (Inzidenz ≥ 5 % auf SOC-Ebene)						
Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems						
ELIANA	78	-	80	16 (20,0)	75	4 (5,3)
ENSIGN	61	7 (11,5)	64	23 (35,9)	56	5 (8,9)
B2001X	63	-	69	-	60	-
Herzerkrankungen						
ELIANA	78	-	80	5 (6,3)	75	-
ENSIGN	61	-	64	-	56	-
B2001X	63	-	69	-	60	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
ELIANA	78	-	80	5 (6,3)	75	5 (6,7)
ENSIGN	61	-	64	5 (7,8)	56	-
B2001X	63	-	69	-	60	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
ELIANA	78	-	80	5 (6,3)	75	-
ENSIGN	61	-	64	4 (6,3)	56	5 (8,9)
B2001X	63	5 (7,9)	69	7 (10,1)	60	6 (10,0)

Endpunkt	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Erkrankungen des Immunsystems^{j)}						
ELIANA	78	-	80	50 (62,5)	75	-
ENSIGN	61	-	64	41 (64,1)	56	-
B2001X	63	-	69	28 (40,6)	60	-
Infektionen und Infestationen						
ELIANA	78	-	80	11 (13,8)	75	16 (21,3)
ENSIGN	61	-	64	9 (14,1)	56	12 (21,4)
B2001X	63	4 (6,3)	69	-	60	13 (21,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
ELIANA	78	-	80	4 (5,0)	75	-
ENSIGN	61	-	64	3 (4,7)	56	-
B2001X	63	-	69	-	60	-
Erkrankungen der Muskeln und des Bindegewebes						
ELIANA	78	-	80	-	75	-
ENSIGN	61	-	64	-	56	3 (5,4)
B2001X	63	-	69	-	60	-
Erkrankungen des Nervensystems						
ELIANA	78	-	80	5 (6,3)	75	-
ENSIGN	61	-	64	9 (14,1)	56	-
B2001X	63	-	69	-	60	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
ELIANA	78	-	80	5 (6,3)	75	-
ENSIGN	61	-	64	4 (6,3)	56	-
B2001X	63	-	69	-	60	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums						
ELIANA	78	-	80	10 (12,5)	75	6 (8,0)
ENSIGN	61	-	64	8 (12,5)	56	-
B2001X	63	-	69	-	60	-
Vaskuläre Erkrankungen						
ELIANA	78	-	80	8 (10,0)	75	-
Endpunkt	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	

	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
ENSIGN	61	-	64	8 (12,5)	56	-		
B2001X	63	-	69	-	60	-		
gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasmen (einschließlich Zysten und Polypen)								
B2001X	63	-	69	-	60	3 (5,0)		
Endpunkt	Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12		Studienmonat 12 bis Studienmonat 60		Ab Studienmonat 60 (LTFU)	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
UE von besonderem Interesse								
Zytokin-Freisetzungssyndrom								
ELIANA	80	61 (76,3)	75	0 (0)	50	1 (2,0)	30	0 (0)
ENSIGN	64	50 (78,1)	56	0 (0)	32	0 (0)	14	0 (0)
B2001X	69	46 (66,7)	60	1 (1,7)	40	0 (0)	40	0 (0)
Hämatopoetische Zytopenien								
ELIANA	80	53 (66,3)	75	26 (34,7)	50	7 (14,0)	30	0 (0)
ENSIGN	64	27 (42,2)	56	0 (0)	32	0 (0)	14	0 (0)
B2001X	69	0 (0)	60	0 (0)	40	0 (0)	40	0 (0)
Infektionen								
ELIANA	80	35 (43,8)	75	40 (53,3)	50	23 (46,0)	30	3 (10);0
ENSIGN	64	26 (40,6)	56	33 (58,9)	32	11 (34,4)	14	2 (14,3)
B2001X	69	26 (37,7)	60	35 (58,3)	40	8 (16,0)	40	9 (22,5)
Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie								
ELIANA	80	37 (46,3)	75	15 (20,0)	50	4 (8,0)	30	0 (0)
ENSIGN	64	27 (42,2)	56	8 (14,3)	32	1 (3,1)	14	2 (14,3)
B2001X	69	21 (30,4)	60	7 (11,7)	40	3 (6,0)	40	0 (0)
Schwerwiegende neurologische Ereignisse								
ELIANA	80	31 (38,8)	75	5 (6,7)	50	2 (4,0)	30	0 (0)
ENSIGN	64	19 (29,7)	56	2 (3,6)	32	2 (6,3)	14	0 (0)
Endpunkt	Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12		Studienmonat 12 bis Studienmonat 60		Ab Studienmonat 60 (LTFU)	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)

	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)						
B2001X	69	17 (24,6)	60	2 (3,3)	40	2 (4,0)	40	0 (0)
Tumorlyse-Syndrom								
ELIANA	80	4 (5,0)	75	1 (1,3)	50	0 (0)	30	0 (0)
ENSIGN	64	1 (1,6)	56	1 (1,8)	32	0 (0)	14	0 (0)
B2001X	69	1 (1,4)	60	0 (0)	40	0 (0)	40	0 (0)
Neuaufreten oder Exazerbation einer Autoimmunerkrankung								
ELIANA	80	35 (43,8)	75	15 (20,0)	50	5 (10,0)	30	0 (0)
ENSIGN	64	1 (1,6)	56	3 (5,4)	32	1 (3,1)	14	0 (0)
B2001X	-							
Exazerbation der Graft-versus-Host-Reaktion								
ELIANA	80	0 (0)	75	2 (2,7)	50	2 (4,0)	30	0 (0)
ENSIGN	64	1 (1,6)	56	3 (5,4)	32	0 (0)	14	0 (0)
B2001X	-							
Sekundäre Malignitäten								
ELIANA	80	0 (0)	75	1 (1,3)	50	0 (0)	30	0 (0)
ENSIGN	64	0 (0)	56	2 (3,6)	32	1 (3,1)	14	0 (0)
B2001X	-							
Zerebrale Ödeme								
ELIANA	80	0 (0)	75	0 (0)	50	0 (0)	30	0 (0)
ENSIGN	64	1 (1,6)	56	0 (0)	32	0 (0)	14	0 (0)
B2001X	-							
<p>a. Perzentile mit 95%-KI wurden mittels PROC LIFETEST nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet.</p> <p>b. Da die primäre Nachbeobachtungsphase der Studie B2001X 12 Monate ab Infusion beträgt, wurde auf die Darstellung des Datenschnitts vom 13.10.2020 verzichtet. Es wird nur der Datenschnitt der LTFU vom 3. Mai 2022 dargestellt.</p> <p>c. Angabe gemäß exakter Methode nach Clopper-Pearson.</p> <p>d. primärer Endpunkt der Studien ELIANA und ENSIGN; Bewertung durch Independent Review Committee (IRC)</p> <p>e. Einschätzung der MRD-Remission erfolgte durch IRC. Bezugsgröße stellen alle Patientinnen und Patienten dar, die eine CR/CRi innerhalb von 6 Monaten laut IRC erreichten.</p> <p>f. Einschätzung des Ansprechens erfolgte durch IRC. Laut Studienbericht wurden alle Rezidive, die als Ereignis gewertet wurden, durch das IRC bestätigt. Bezugsgröße stellen alle Patientinnen und Patienten dar, die eine CR/CRi innerhalb von 6 Monaten laut IRC erreichten. Auswertungen mit Zensierung zum Zeitpunkt der allogenen Stammzelltransplantation und mit Berücksichtigung der Daten der Langzeitnachbeobachtungsstudie A2205B. Die Ergebnissicherheit des Effektschätzers zur Studie B2001X ist aufgrund der geringen Personenzahl mit entsprechend langer Beobachtungszeit zum Zeitpunkt des Erreichens des Medians eingeschränkt.</p> <p>g. Rücklaufquote < 70 %</p> <p>h. Der pharmazeutische Unternehmer stellt unerwünschte Ereignisse für die CTCAE-Grade 3 und 4 separat dar. Die gemeinsame Darstellung der CTCAE-Grade 3/4 erfolgt durch eigene Berechnung.</p> <p>i. Enrolled Set</p> <p>j. PT Zytokinfreisetzungssyndrom</p>								

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CR = Komplette Remission; CRi = Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; IRC = Unabhängiges Review-Komitee; KI = Konfidenzintervall; KM = Kaplan-Meier; LTFU = Langzeitnachbeobachtung; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; n. z. = nicht zutreffend; MRD = Minimale Resterkrankung; vs. = versus

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

Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene 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. 40 – 90 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kymriah (Wirkstoff: Tisagenlecleucel (D-976)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Januar 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/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 Patientinnen und Patienten und zur vollständigen und angemessenen Berichterstattung von Nebenwirkungen.

Das Schulungsprogramm für Patientinnen und Patienten soll über die Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen aufklären sowie die Notwendigkeit erklären, die Symptome sofort der behandelnden Ärztin bzw. 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.

Tisagenlecleucel muss in einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden. Für die Infusion von Tisagenlecleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet finden die

Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien Anwendung (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie, Anlage 1).

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene 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/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tisagenlecleucel	239 000 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	<i>505,87 € - 966,97 €</i>

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2024)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tisagenlecleucel: Lymphozytendepletion					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	2,0	200 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	4	4,0	400 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

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

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Februar 2024 in Kraft.

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

Berlin, den 15. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 28.03.2024 B6

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Tisagenlecleucel zur Behandlung der rezidierten oder refraktären B-Zell-akuten lymphatischen Leukämie bei Patienten bis 25 Jahren 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 31. August 2023 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. Dezember 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

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:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

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

2.2.2 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"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 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-Zell-Leukämie, rez



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, rezidiert / refraktär, 0 ≤ 25 Jahre)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-09-01-D-976)

Modul 1

(PDF 421,85 kB)

Modul 2

(PDF 374,51 kB)

Modul 3A

(PDF 1,06 MB)

Modul 4A

(PDF 8,53 MB)

Modul 4A Anhang4 H1 Teil 1

(PDF 33,61 MB)

Modul 4A Anhang4 H1 Teil 2

(PDF 28,13 MB)

Modul 4A Anhang4 H2 Teil 1

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/990/>

01.12.2023 - Seite 1 von 4

[Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel \(Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie. rez](#)
(PDF 27,16 MB)

Modul 4A Anhang4 H2 Teil 2

(PDF 20,30 MB)

Modul 4A Anhang4 H3

(PDF 282,85 MB)

Modul 4A Anhang 4 H4

(PDF 669,44 kB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.12.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1,95 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 357,66 kB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 205,73 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2023
 - Mündliche Anhörung: 08.01.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.01.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer 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 und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

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

(Word 37,34 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 **22.12.2023** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Tisagenlecleucel - 2023-09-01-D-976*). 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 beigelegt 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 am 08.01.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.01.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, rez
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

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

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

[Verfahren vom 15.03.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.03.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.06.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2023 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. Januar 2024 um 11:45 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Tisagenlecleucel (D-976)**

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**

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	21.12.2023
Amgen GmbH	20.12.2023
Gilead Sciences GmbH	22.12.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.12.2023
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. (DAG HSZT)	26.12.2023*

* verfristet

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						
Fr. Dr. Docter	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Gartner-Freyer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Pisarenko	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Dreiseidler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Amgen GmbH						
Fr. Dr. Schrom	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Gilead Sciences GmbH						
Fr. Dr. Flach	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Schmidt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. (DAG HSZT)						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Hr. Prof. Dr. Stelljes	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	21. Dezember 2023
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel/Kymriah®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 01.09.2023 hat das Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V zur Neubewertung nach Fristablauf für Tisagenlecleucel begonnen. Grundlage der Bewertung ist das von der Novartis Pharma GmbH am 31.08.2023 für Tisagenlecleucel eingereichte Dossier zur Nutzenbewertung.

Am 01.12.2023 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. Mit der Veröffentlichung der Dossierbewertung gibt der G-BA gemäß § 92 Abs. 3a SGB V auch dem betroffenen pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit zur Stellungnahme. Die Novartis Pharma GmbH nimmt als der für Tisagenlecleucel verantwortliche pharmazeutische Unternehmer zu allgemeinen und spezifischen Aspekten der o. g. Nutzenbewertung Stellung.

Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf das Anwendungsgebiet der pädiatrischen rezidierten/refraktären akuten lymphatischen Leukämie.

Hinweis: Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
<p>Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="163 469 367 523">Abkürzung</th> <th data-bbox="367 469 1095 523">Bedeutung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="163 523 367 577">ALL</td> <td data-bbox="367 523 1095 577">Akute lymphatische Leukämie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 577 367 667">ALL-REZ BFM</td> <td data-bbox="367 577 1095 667">ALL-Rezidiv Berlin-Frankfurt-Münster</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 667 367 756">ALL-SCT BFM</td> <td data-bbox="367 667 1095 756">ALL- Stammzelltransplantation Berlin-Frankfurt-Münster</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 756 367 810">alloSZT</td> <td data-bbox="367 756 1095 810">Allogene Stammzelltransplantation</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 810 367 865">AML</td> <td data-bbox="367 810 1095 865">Akute myeloische Leukämie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 865 367 919">ATE</td> <td data-bbox="367 865 1095 919">Average treatment effect</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 919 367 999">ATMP</td> <td data-bbox="367 919 1095 999">Advanced Therapy Medicinal Products [Arzneimittel für neuartige Therapien]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 999 367 1053">ATT</td> <td data-bbox="367 999 1095 1053">Average treatment effect on the treated</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1053 367 1107">B-Zell-ALL</td> <td data-bbox="367 1053 1095 1107">ALL-Fälle der B-Zelllinie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1107 367 1161">BCI</td> <td data-bbox="367 1107 1095 1161">Bayesian credible interval</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1161 367 1251">BCR-ABL</td> <td data-bbox="367 1161 1095 1251">Breakpoint Cluster Region - Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1251 367 1305">BM</td> <td data-bbox="367 1251 1095 1305">Bone Marrow</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1305 367 1394">BOR</td> <td data-bbox="367 1305 1095 1394">Best Overall Response [<i>Bestes Gesamtansprechen</i>]</td> </tr> </tbody> </table>	Abkürzung	Bedeutung	ALL	Akute lymphatische Leukämie	ALL-REZ BFM	ALL-Rezidiv Berlin-Frankfurt-Münster	ALL-SCT BFM	ALL- Stammzelltransplantation Berlin-Frankfurt-Münster	alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation	AML	Akute myeloische Leukämie	ATE	Average treatment effect	ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products [Arzneimittel für neuartige Therapien]	ATT	Average treatment effect on the treated	B-Zell-ALL	ALL-Fälle der B-Zelllinie	BCI	Bayesian credible interval	BCR-ABL	Breakpoint Cluster Region - Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog	BM	Bone Marrow	BOR	Best Overall Response [<i>Bestes Gesamtansprechen</i>]	
Abkürzung	Bedeutung																												
ALL	Akute lymphatische Leukämie																												
ALL-REZ BFM	ALL-Rezidiv Berlin-Frankfurt-Münster																												
ALL-SCT BFM	ALL- Stammzelltransplantation Berlin-Frankfurt-Münster																												
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation																												
AML	Akute myeloische Leukämie																												
ATE	Average treatment effect																												
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products [Arzneimittel für neuartige Therapien]																												
ATT	Average treatment effect on the treated																												
B-Zell-ALL	ALL-Fälle der B-Zelllinie																												
BCI	Bayesian credible interval																												
BCR-ABL	Breakpoint Cluster Region - Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog																												
BM	Bone Marrow																												
BOR	Best Overall Response [<i>Bestes Gesamtansprechen</i>]																												

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
CAR	Chimeric Antigen Receptor [<i>Chimärer Antigen-Rezeptor</i>]	
CAR-T	Chimäre Antigenrezeptor-T-Zelle	
CIBMTR	Center for international blood and bone marrow transplant research	
CR	Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]	
CRi	Complete Remission with incomplete Blood Count Recovery [<i>Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte</i>]	
CRS	Cytokine Release Syndrom [<i>Zytokin-Freisetzungssyndrom</i>]	
CSR	Clinical Study Report	
CTC	Common Terminology Criteria	
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	
CTL019	Tisagenlecleucel	
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma [<i>Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom</i>]	
DOR	Duration of Remission [<i>Remissionsdauer</i>]	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
EBTM	European Society for Blood and Marrow Transplantation	
EFS	Event-Free Survival [<i>ereignisfreies Überleben</i>]	
EMA	European Medicines Agency [<i>Europäische Arzneimittel-Agentur</i>]	
EQ-5D	Euroqol-5 Dimensionen	
EU	Europäische Union	
FAERS	Food and Drug Administration Adverse Event Reporting system	
FAS	Full Analysis Set [<i>Gesamtauswertungspopulation</i>]	
FDA	Food and Drug Administration	
FNB	Frühe Nutzenbewertung	
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss	
GMALL	German Multicenter Study Group for Adult ALL	
GPOH	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie	
HBV	Hepatitis-B-Virus	
HCV	Hepatitis-C-Virus	
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
HR	Hazard Ratio	
IQWiG	Unabhängiges Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen	
IRC	Independent review committee [<i>Unabhängiges Reviewkomitee</i>]	
ITT	Intention to Treat (Enrolled Set)	
KI	Konfidenzintervall	
KM	Kaplan-Meier Schätzer	
LDC	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion	
LTFU	Long-Term Follow-Up [<i>Langzeitnachbeobachtung</i>]	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	
MLL	Mixed-Lineage Leukemia	
MRD	Minimal Residual Disease [<i>Minimale Resterkrankung</i>]	
n.a.	Not Available	
ORR	Overall Response Rate [<i>Gesamtremissionsrate</i>]	
OS	Overall Survival [<i>Gesamtüberleben</i>]	
PASS	Post-Authorisation Safety Study [<i>Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung</i>]	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory	
PID	Patientenindividuelle Daten	
PS	Propensity Score	
r/r	Rezidiert oder refraktär	
r/r pedALL	Rezidierte/refraktäre pädiatrische akute lymphatische Leukämie	
RCL	Replication-competent Lentivirus [<i>Replikationskompetenter Lentivirus</i>]	
RFS	Relapse-free survival [<i>rezidivfreies Überleben</i>]	
RMP	Risk-Management-Plan	
ROW	Rest Of the World	
SAP	Statistischer Analyseplan	
SGB	Sozialgesetzbuch	
SLR	Systematische Literaturrecherche	
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz	
SOC	System Organ Class nach MedDRA	
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	
SZT	Stammzelltransplantation	
UAW	Arzneimittelnebenwirkungen	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
UE	Unerwünschtes Ereignis	
unw	Unweighted	
VAS	Visuelle Analogskala	
VerfO	Verfahrensordnung	
ZNS	Zentrales Nervensystem	
<p>Tisagenlecleucel (Kymriah®) gehört zu den CAR-T-Zell-Therapien der zweiten Generation. Bei dieser Therapie werden körpereigene T-Zellen, die der Immunabwehr dienen, so verändert, dass sie einen chimären Antigenrezeptor (CAR) auf ihrer Oberfläche ausbilden. Tisagenlecleucel wird im vorliegenden Anwendungsgebiet 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) (r/r pedALL) [1].</p> <p>Vor Einführung von Tisagenlecleucel kamen für Patienten mit r/r pedALL als Therapie der erneute Einsatz von Chemotherapien, eine allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) oder palliative Strategien in Frage. Hierunter stellt lediglich die alloSZT einen kurativen Ansatz dar. Diese geht jedoch mit schweren Nebenwirkungen einher. Das mit einer alloSZT verbundene</p>		

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>durchschnittliche Mortalitätsrisiko wird auf 22 % beziffert [2]. Zudem setzt die alloSZT eine gute Konstitution, einen passenden Spender und das Ansprechen auf eine Chemotherapie voraus [3]. Viele Patienten im Anwendungsgebiet erfüllen diese Voraussetzungen nicht [4]. Aktuelle therapeutische Fortschritte wie Inotuzumab Ozogamicin (zugelassen bei erwachsenen Patienten) oder Blinatumomab gelten als Brückentherapien zur alloSZT, nicht als eigener kurativer Ansatz.</p> <p>Tisagenlecleucel wurde 2018 als mittlerweile etablierter innovativer Therapieansatz eingeführt und gilt als Sprunginnovation in der Behandlung der akuten lymphatischen B-Zell-Leukämie. Mit Tisagenlecleucel wurde ein kurativer Ansatz für die stark vorbehandelten Patienten geschaffen. Aufgrund des hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs wurde Tisagenlecleucel von der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) der ‚Prime status‘ zuerkannt [5].</p> <p>Am 13. März 2020 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 17. September 2020 wurde mit folgenden Auflagen bis zum 01. September 2023 befristet:</p> <ul style="list-style-type: none">• Vorlage der finalen Ergebnisse der Studie ELIANA nach 5 Jahren.• Prüfung, ob weitere, über die zulassungsbegründende Studie hinausgehende Evidenz vorliegt, z. B. aus Beobachtungsstudien.	

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 31. August 2023 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">• Einreichung der Ergebnisse des finalen Datenschnittes der Studie ELIANA vom 17. November 2022.• Einreichung der Ergebnisse des finalen Datenschnittes der Studie ENSIGN vom 24. Mai 2019 (wurde bereits für die vorangegangene Nutzenbewertung im Jahr 2020 eingereicht).• Einreichung der Ergebnisse einer weiteren abgeschlossenen klinischen Studie von Novartis für Tisagenlecleucel in dem betrachteten Anwendungsgebiet – Studie B2001X (Datenschnitt vom 13. Oktober 2020).• Einreichung der Ergebnisse der auf die Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X folgenden Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie LTFU (A2205B) (Datenschnitt vom 3. Mai 2022).• Einreichung der aktuellen Daten aus den Beobachtungsstudien: Ergebnisse einer Post-Authorization Safety Studie (PASS) (B2401) (Datenschnitt vom 04. Mai 2022 (CIBMTR) und 07. April 2022 (EBMT)).	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Einreichung von adjustierten indirekten Vergleichen von Tisagenlecleucel gegenüber der Realversorgung (Standard of care, SOC) auf Basis einer Registerstudie mit patientenindividuellen Daten (PID) aus den drei größten Indikationsregistern im deutschsprachigen Raum als historische Kontrolle. <p>Mit dem Dossier vom 31. August 2023 wurden dem G-BA die Ergebnisse der adjustierten indirekten Vergleiche von Tisagenlecleucel gegenüber SOC anhand der PID aus den drei größten Indikationsregistern im deutschsprachigen Raum, die Ergebnisse der Studien ELIANA, EINSIGN und B2001X mit dem jeweils finalen Datenschnitt sowie der Studie LTFU (A2205B) für die Patienten, die aus den Studien ELIANA, EINSIGN und B2001X in diese Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie übergangen, vorgelegt. Des Weiteren wurden die aktuellen Ergebnisse der Studie PASS (B2401) eingereicht.</p> <ul style="list-style-type: none">• Der finale Datenschnitt der Studie ELIANA bestätigt die stabile Plateaubildung der Überlebenskurven, die sich bereits in vorherigen Datenschnitten angedeutet hatte. Die Studie ELIANA zeigt stabile Überlebensraten im Bereich von ca. 50 % (ITT-Population) inzwischen bis Monat 87. Auch mit dem Übergang der Patienten in die Studie LTFU (A2205B) war ab dem dritten Jahr nach Einschluss in die Studie ELIANA die Ausbildung eines stabilen Plateaus zum Gesamtüberleben zu beobachten, welches bis zum Ende der Beobachtungszeit stabil blieb. Somit konnte die	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hohe Überlebensrate der mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten bei längerer Nachbeobachtung bestätigt werden. Angesichts der für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet bisher infausten Prognose mit nur wenigen Monaten verbleibender Lebenszeit, zeigen diese Daten eine Abwendung des schicksalhaften Verlaufs.</p> <ul style="list-style-type: none">• Diese Ergebnisse bzgl. eines hohen und stabilen Plateaus bei den Überlebenskurven sind nicht nur innerhalb der Studie ELIANA konsistent, sondern werden auch mit Studienergebnissen der Einzelstudien ENSIGN, B2001X und der Studie LTFU (A2205B) sowie mit den Ergebnissen der Studie PASS (B2401) aus dem Versorgungsalltag untermauert.• Die Ergebnisse des vorgelegten adjustierten indirekten Vergleichs anhand der patientenindividuellen Daten aus der Versorgung bestätigen signifikant höhere Überlebensraten für Tisagenlecleucel gegenüber SOC: die Behandlung mit Tisagenlecleucel resultiert in einer fast verdoppelten Überlebenschance für diese intensiv vorbehandelten Patienten im Vergleich zu SOC.• Hinsichtlich Verträglichkeit zeigten sich im finalen Datenschnitt der Studie ELIANA vom 17. Dezember 2022 gegenüber den Daten des vorherigen Datenschnitts konsistente Ergebnisse und damit keine neuen Sicherheitssignale. Es ergaben sich erwartbare und reversible Nebenwirkungen wie Zytopenien und Infektionen, mit	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>deren Management die behandelnden Ärzte vertraut sind. Ebenso wurden in den Studien ENSIGN und B2001X sowie in den aktuellen Daten der Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie LTFU (A2205B) und der Studie PASS (B2401) keine neuen Sicherheitssignale gesehen.</p> <p>A.</p> <p>In der Gesamtsicht unterstützen die Daten der mit dem Dossier vom 31. August 2023 vorgelegten Studien die Ergebnisse aus dem vergangenen Nutzenbewertungsverfahren: Der kurative Charakter von einer Behandlung mit Tisagenlecleucel wurde durch die nun vorliegenden Daten für die Nachbeobachtungszeit von über fünf Jahren bestätigt. Dies äußert sich unter anderem in der Verdopplung der Überlebenschance im Vergleich zum SOC. Dabei ist Tisagenlecleucel eine sichere Therapie, deren unerwünschte Wirkungen gut behandelbar sind. Angesichts dieser Ergebnisse ist der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel für Patienten mit pedALL als erheblich einzustufen.</p> <p>Am 01. Dezember 2023 hat der G-BA den Bericht zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel im Anwendungsgebiet „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)“ (r/r pedALL) veröffentlicht. Im vorliegenden Dokument wird zu folgenden Themen Stellung genommen, die aus Sicht von Novartis in der Beschlussfassung durch den G-BA berücksichtigt werden sollten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kurativer Charakter von Tisagenlecleucel in r/r pedALL 	<p>Aus der einarmigen pivotalen Zulassungsstudie ELIANA sowie den einarmigen supportiven Studien ENSIGN und B2001X liegen die finalen Daten zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität (nur ELIANA) und zu Nebenwirkungen vor. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier einen indirekten Vergleich dieser Daten gegenüber retrospektiven patientenindividuellen Daten des GMALL-Registers, ALL-REZ-BFM-Registers und ALL-SZT-BFM-Registers vor.</p> <p>Der durchgeführte indirekte Vergleich wird aufgrund einer nicht hinreichend dargelegten Positivität, der unzureichenden Berücksichtigung von als „wichtig“ und „sehr wichtig“ klassifizierten Confoundern in der Analyse und dem Heranziehen des ATT-Schätzers als nicht valide eingeschätzt und die resultierenden Effektschätzer als nicht interpretierbar bewertet. Der vorgelegte indirekte Vergleich wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und zu</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Patientenrelevanz der Endpunkte DOR, RFS, EFS • Patientenrelevanz des Endpunktes MRD-Remission • Bewertbarkeit des Sicherheitsprofils und (Langzeit-)Sicherheit von Tisagenlecleucel • Besondere Relevanz patientenberichteter Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität in der Studie ELIANA • Eignung des indirekten Vergleichs von Tisagenlecleucel gegenüber SOC basierend auf patientenindividuellen Daten aus einer Registerstudie mit den drei größten Indikationsregistern im deutschsprachigen Raum zur Nutzenbewertung. <p>Zudem reicht Novartis Informationen zu folgenden Themen ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt RFS ohne Zensierung bei SZT in der Studie ELIANA und eine entsprechende Analyse mit Zensierung bei SZT für die ITT-Population. <p>Analysen für den Endpunkt RFS mit und ohne Zensierung bei SZT für die Studien ENSIGN, B2001X sowie in der Studie LTFU (A2205B) für die jeweils aus der Studie ELIANA, ENSIGN und B2001X in die LTFU (A2205B) übergegangenen Patienten (ITT-Population)</p>	<p>Nebenwirkungen nicht möglich. Die Daten zum EQ-5D VAS und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind darüber hinaus aufgrund der geringen Rücklaufquoten nicht verwertbar.</p> <p>In der Gesamtschau wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p>Die Aussagesicherheit wird insgesamt mit einem Anhaltspunkt bewertet.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Analysen zu Häufigkeiten der SZT in den Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X, jeweils unter Berücksichtigung der in die Studie LTFU (A2205B) übergegangenen Patienten</p> <ul style="list-style-type: none">• Korrigierte Angaben zur Anzahl der UE Grad 3/4 und SUE in der Studie B2001X• Bewertung der Therapiekosten des IQWiG.	

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)
	Kurativer Charakter von Tisagenlecleucel in r/r pedALL	
S. 31	<p><u>Ausführungen in der Nutzenbewertung</u></p> <p>Bzgl. des kurativen Charakters einer Therapie mit Tisagenlecleucel stellt der G-BA fest:</p> <p><i>„Die hier betrachteten Patientinnen und Patienten befinden sich in einem fortgeschrittenen rezidierten oder refraktären (r/r) Erkrankungsstadium, in dem eine Heilung durch eine Therapie selten erreicht werden kann und ein Wiederauftreten der Erkrankung wahrscheinlich ist. Bei der zu bewertenden Therapie mit Tisagenlecleucel ist unklar, ob tatsächlich ein potentiell kurativer Ansatz vorliegt“ [6].</i></p> <p><u>Position von Novartis</u></p> <p>Tisagenlecleucel stellt bei 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) (r/r ped ALL) eine kurative Therapieoption dar.</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><u>Begründung</u></p> <p>Bedeutung von Kuration in der Onkologie</p> <p>Kuration ist das herausragende Therapieziel bei Patienten mit onkologischen Erkrankungen [7]. Gemäß dem Positionspapier der DGHO zur früher Nutzenbewertung (FNB) ist dieses Therapieziel bei vielen onkologischen und hämatologischen Erkrankungen heute erreichbar. In einer Übersicht über den Einsatz medikamentöser Therapien in kurativer Intention listet die DGHO auch die ALL auf [7].</p> <p>Damit Patienten langfristig von einer onkologischen Therapie profitieren können und eine Chance auf Heilung bekommen, müssen sie grundsätzlich zuerst auf diese Therapie ansprechen und entsprechend in die Remission kommen.</p> <p>Als geheilt können Patienten angesehen werden, welche lange überleben, über lange Zeit in Remission bleiben bzw. kein Rezidiv haben und/oder kein anderes Ereignis wie z.B. Therapieversagen entwickeln.</p> <p>Der „lange“ Zeithorizont bezieht sich bei aggressiven onkologischen Erkrankungen in der Regel auf 3-5 Jahre. Dies spiegelt sich in den Empfehlungen der Leitlinien bzgl. der Nachsorge wider: <i>„Die Untersuchungsintervalle richten sich nach dem mit der Zeit geringer werdenden Rezidivrisiko und werden in der Regel [...] schrittweise</i></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><i>verlängert. Nach Ablauf von fünf Jahren [...] sind normalerweise nur noch jährliche Untersuchungen erforderlich“ [8].</i></p> <p>In den klinischen Studien werden die oben genannten Ereignisse anhand der folgenden Endpunkte gemessen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ansprechrate (Overall Response Rate, ORR) • Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD)-Rate • Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) • Remissionsdauer (Duration of Remission, DOR) • rezidivfreies Überleben (Relapse-Free Survival, RFS) • ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival, EFS). <p>Dabei wird das „Therapieansprechen“ über ORR und MRD-Rate, das „Gesamtüberleben“ über OS, „in Remission bleiben“ über DOR und RFS und „kein Ereignis haben“ über EFS abgebildet.</p> <p>Laut dem Positionspapier der DGHO zur frühen Nutzenbewertung ist <i>„bei einer potenziell kurativen Therapie [...] die signifikante Erhöhung der Überlebensrate nach 5 Jahren ein geeignetes Studienziel“ [7].</i> Darüber hinaus sind rezidivfreies und ereignisfreies</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>Überleben „<i>sinnvolle und gebräuchliche Endpunkte bei allen Therapieinterventionen mit kurativer Zielsetzung</i>“ [7].</p> <p>Die Therapie mit Tisagenlecleucel erfüllt im Anwendungsgebiet der r/r pedALL die genannten Anforderungen an einen kurativen Effekt. Dies zeigt sich sowohl in den Daten aus den klinischen Studien (a), den Real-World-Daten (b), als auch an den Ausführungen medizinischer Experten (c).</p> <p>a) Daten aus den klinischen Studien zeigen den kurativen Charakter einer Behandlung mit Tisagenlecleucel</p> <p>Bei Tisagenlecleucel zeigen sich in den klinischen Studien ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU (A2205B) hohe Ansprechraten sowie stabile, langanhaltende Plateaus bei den oben genannten Endpunkten.</p> <p>In der Studie ELIANA lag die ORR 6 Monate nach Infusion bei 68,4 % (ITT-Population). Von den Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten haben, sprachen 83,8 % auf die Therapie an.</p> <p>Für die in diese Studie eingeschlossenen Patienten (ITT-Population, N = 98) betragen die geschätzten Überlebensraten nach 12, 24 bzw.</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>48 Monaten 69,9 %, 58,0 % bzw. 49,4 % und nach 60 Monaten 46,6 %. Bei der Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben zeichnete sich nach dem 2. Jahr die Ausbildung eines stabilen Plateaus ab, welches bis zum Ende der Beobachtungszeit im Bereich von ca. 50 % stabil blieb.</p> <p>Für Patienten mit Komplettremission (Patienten der ITT-Population mit CR/Cri innerhalb von 3 Monaten: N=66) ist die Prognose noch deutlich besser. Hier betragen die geschätzten Überlebensraten nach 12, 24 bzw. 48 Monaten 92,4 %, 76,9 % bzw. 68,1 %. Hier bildete sich bereits nach dem 33. Monat ein stabiles Plateau im Bereich von 70 %.</p> <p>Werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die Studie ELIANA unter Berücksichtigung der 31 Patienten dargestellt, welche in die LTFU (A2205B) eingingen, ergibt sich ein ähnliches Bild: in der ITT-Population lag die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 und 24 Monaten bei entsprechend 69,9 % und 58,0 %. Ab dem dritten Jahr nach Einschluss in die Studie ELIANA war die Ausbildung eines Plateaus zu beobachten, welches bis zum Ende der Beobachtungszeit im Bereich von ca. 50 % stabil blieb.</p> <p>Bisher hatten die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine infauste Prognose mit nur wenigen Monaten verbleibender Lebenszeit. Tisagenlecleucel hat die Überlebensrate nach 5 Jahren</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>deutlich erhöht und erfüllt damit die Kriterien einer potenziell kurativen Therapie gemäß dem Positionspapier der DGHO [7]. Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs gegenüber SOC bestätigen den kurativen Charakter von Tisagenlecleucel.</p> <p>Auch für die Endpunkte Remissionsdauer, EFS und RFS bildeten sich in der Studie ELIANA spätestens nach dem dritten Jahr stabile, langanhaltende Plateaus.</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit, dass die erreichte Remission für mindestens 12, 24 bzw. 48 Monate anhielt, lag bei 68,0 %, 59,0 % bzw. 49,7 % (FAS-Population: N = 67). Nach drei Jahren zeigte sich die Ausbildung eines stabilen Plateaus im Bereich von 50 %, welches bis zum Ende der Beobachtungszeit stabil blieb.</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens lag für die ITT-Population nach 12, 24 bzw. 48 Monaten bei 53,2 %, 46,6 % bzw. 41,4 %. Nach dem 3. Jahr kam zur Ausbildung eines stabilen Plateaus im Bereich von 40 %, das im weiteren Verlauf nahezu unverändert stabil blieb.</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens nach 12, 24 bzw. 48 Monaten lag für die FAS-Population bei 68,0 %, 59,0 % bzw. 49,7 %. Der Kurvenverlauf der Kaplan-Meier-Kurve zeigt ab dem dritten Jahr bis zum aktuellen Datenschnitt ein stabiles rezidivfreies</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>Überleben und bestätigt somit das kurative Potenzial von Tisagenlecleucel.</p> <p>Zusammengefasst führt Tisagenlecleucel zu hohen Ansprechraten und stabilen, langanhaltenden Plateaus für das Gesamtüberleben, die Remissionsdauer, das rezidivfreie und ereignisfreie Überleben. Insgesamt zeigen die Ergebnisse aus der Studie ELIANA über alle Endpunkte zur Morbidität hinweg ein konsistentes Bild langfristig stabiler Überlebenswahrscheinlichkeiten und Ansprechraten nach frühzeitiger Plateaubildung. Hervorzuheben ist dabei die Konsistenz dieses Gesamtbildes nicht nur innerhalb der Studie ELIANA und über beide Analysepopulationen, sondern auch über die Studien ENSIGN, B2001X und die Studie LTFU (A2205B) hinweg.</p> <p>Die Ergebnisse des vorgelegten adjustierten indirekten Vergleichs anhand der PID-Daten aus der Versorgung zeigen signifikant höhere Überlebensraten für Tisagenlecleucel gegenüber SOC: die Behandlung mit Tisagenlecleucel resultiert in einer fast verdoppelten Überlebenschance für diese schwerkranken und intensiv vorbehandelten Patienten. Im Vergleich zur bisherigen infausten Prognose mit nur wenigen Monaten verbleibender Lebenszeit erfüllt Tisagenlecleucel damit die Kriterien einer kurativen Therapieoption.</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>b) Real-World-Daten stützen die Ergebnisse der klinischen Studien bzgl. des kurativen Charakters der Tisagenlecleucel-Therapie</p> <p>Die Ergebnisse zum Langzeitüberleben und zur anhaltenden Krankheitsfreiheit aus den Studien ELIANA, ENSIGN, B2001X und der Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie (LTFU, A2205B) zeigen sich auch in der Versorgungsrealität.</p> <p>Bei Patienten, deren Behandlung in den Registern CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) und EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) dokumentiert wurde, zeigte sich ein langes Therapieansprechen von 51,5 % nach Monat 36 (DOR) (CIBMTR) [9]. Dies übersetzte sich in eine lange Überlebensdauer mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 58,4 % nach Monat 36 und 54 % nach Monat 48 (CIBMTR) bzw. 59,7 % in den Monaten 27-30 (EBMT) [10].</p> <p>Seit Kurzem liegen erste Real-World-Daten aus Deutschland vor, die aus einer retrospektiven Analyse der Patientendaten aus 18 deutschen Zentren stammen [11]. Insgesamt wurden 81 Patienten im Alter von einem bis einschließlich 25 Jahren eingeschlossen, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel zwischen August 2018 und Januar 2022 in einem der 18 Zentren erhielten; darunter waren</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>65 (80,2 %) Patienten mit einem Rezidiv nach einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation. 28 Tage nach der Tisagenlecleucel-Infusion waren 71 Patienten (87,7 %) in Remission. Bezogen auf 24 Monate nach der Tisagenlecleucel-Infusion lag die Wahrscheinlichkeit für ein ereignisfreies Überleben (EFS) bei 45,3 %, für ein rezidivfreies Überleben (RFS) bei 51,7 % und für das Gesamtüberleben (OS) bei 53,2 % [11].</p> <p>In der pivotalen Studie ELIANA waren nach 28 (±4) Tagen 78,8 % der infundierten Patienten in Remission. Nach 24 Monaten lag bei infundierten Patienten die Wahrscheinlichkeit für ein ereignisfreies Überleben (EFS) bei 50,2 %, für ein rezidivfreies Überleben (RFS) bei 59,0 % und für das Gesamtüberleben (OS) bei 68,1 %.</p> <p>Konsistent hierzu wird dieses Thema in der aktuellen medizinischen Literatur gesehen: Langzeitdaten bestätigen den kurativen Charakter der CAR-T-Zell-Therapien für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit r/r pedALL [12, 13].</p> <p>Zusammengefasst bestätigen die Ergebnisse aus dem Versorgungskontext die Ergebnisse der klinischen Studien hinsichtlich des kurativen Charakters von Tisagenlecleucel. Der kurative Charakter einer Tisagenlecleucel-Therapie wird auch in der aktuellen medizinischen Literatur so gesehen.</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>c) Expertenstatements unterstreichen den kurativen Ansatz von Tisagenlecleucel</p> <p>Klinische Experten der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) sprachen sich in der vorangegangenen mündlichen Anhörung zu Tisagenlecleucel bei r/r pedALL für einen kurativen Charakter von Tisagenlecleucel aus [14].</p> <p>So wurde zum Beispiel die Indikation für Tisagenlecleucel und die Therapiesituation der betroffenen Kinder, Jugendlichen und jungen Erwachsene mit r/r pedALL beschrieben: <i>„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</i></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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Stammzelltransplantation rezidiviert, also nur vier, die wirklich primär refraktär waren.</i></p> <p><i>Wenn wir uns einmal auf diese Patientengruppe fokussieren, dann ist es so, dass ich prinzipiell <u>durch die Gabe einer CAR-T-Zelltherapie, eine Heilung der Kinder erreichen kann – ohne weiterführende Therapie...</u> 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“ [14].</i></p> <p><i>Der kurative Charakter der Therapie spielt dabei eine tragende Rolle bei der Therapieentscheidung im Anwendungsgebiet: „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, <u>die allein mit akzeptablem Nebenwirkungsspektrum</u></i></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><u>kurativ sein kann. Da, denke ich, hat das Kymriah seinen Stellenwert“ [14].</u></p> <p>Bereits zu dem früheren Datenschnitt der Studie ELIANA mit der Beobachtungsdauer nach der Tisagenlecleucel-Infusion bis zu 3 Jahre wurden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben von den klinischen Experten als ein <u>„deutliches“ und „hohes“ Plateau eingestuft [14].</u></p> <p>Das kurative Potenzial von Tisagenlecleucel wird somit von klinischen Experten bestätigt.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Für viele Patienten mit r/r pedALL nach zweiter oder späterer Linie existierte vor der Zulassung von CAR-T-Zell-Therapien kaum Aussicht auf Heilung. Die Lebenserwartung dieser Patienten lag bei wenigen Monaten.</p> <p>Eine Behandlung mit Tisagenlecleucel führt bei einem großen Anteil dieser intensiv vorbehandelten Patienten zu einem Therapieansprechen. Dieses Ansprechen hält lange an und bildet wiederum die Grundlage für das in der Folge erzielte (rezidiv- und ereignisfreie) Langzeitüberleben. Die Langzeit-Evidenz zu hohem Ansprechen, das für viele Patienten ohne eine MRD einhergeht, sowie zu langen stabilen Plateaus bei dem Gesamtüberleben, der Remissionsdauer, dem rezidivfreien und ereignisfreien Überleben</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>aus den klinischen Studien und Real-World-Daten zeigt den kurativen Effekt von Tisagenlecleucel in der r/r pedALL.</p> <p>Dieser kurative Effekt wird so auch von medizinischen Experten gesehen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Der kurative Effekt einer Behandlung mit Tisagenlecleucel bei Patienten mit r/r pedALL ist anzuerkennen und in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Die Abwendung des schicksalhaften Verlaufs durch den Einsatz einer kurativen Therapie stellt aus Sicht von Novartis einen erheblichen patientenrelevanten Zusatznutzen bei diesen schwerkranken und intensiv vorbehandelten Patienten dar.</p>	<p>Bezogen auf die ITT-Population liegt das mediane Überleben für die Studie ELIANA bei 47,6 Monaten, für die Studie ENSIGN bei 28,5 Monaten und für die Studie B2001X bei 54,7 Monaten. Hierbei sind die Daten der Langzeitstudie A2205B mitberücksichtigt.</p> <p>Bezogen auf den Kaplan-Meier-Schätzer zeigt sich für die Studie ELIANA zwischen Studienmonat 48 und Studienmonat 60 nur eine geringfügige Veränderung. Für die Studie ENSIGN bleibt der Schätzer konstant.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Mortalität nicht möglich.</p> <p>Das rezidivfreie Überleben (RFS) ist in den Tisagenlecleucel-Studien definiert als die Zeit ab Erreichen einer Remission (CR/CRi) bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod jedweder Ursache. Bewertet</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>wurde das Auftreten eines Rezidivs durch ein unabhängiges Reviewkomitee basierend auf festgelegten Kriterien.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst ein sehr heterogenes Patientenkollektiv in einem weit fortgeschrittenen, vorbehandelten Erkrankungsstadium. Trotz dessen wird für einen hinreichend relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet noch von einem kurativ intendierten Therapieansatz ausgegangen. Der Endpunkt RFS wird daher als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Für den vorliegenden Beschluss werden die im Stellungnahmeverfahren eingereichten Auswertungen zum RFS unter Berücksichtigung der Daten der Langzeitnachbeobachtungsstudie A2205B und mit Zensierung der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der alloSZT dargestellt.</p> <p>In der Studie ENSIGN war das mediane RFS nicht erreicht, in der Studie B2001X betrug es 51,4 Monate und in der Studie ELIANA 46,8 Monate.</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>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung des RFS nicht möglich.</p> <p>Das Scheitern eines kurativen Therapieansatz wird grundsätzlich als patientenrelevant erachtet. Die Aussagekraft des Endpunktes EFS ist davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch einen kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.</p> <p>Das Ereignisfreie Überleben (EFS) ist in den Tisagenlecleucel-Studien definiert als Zeit ab Einschluss in die Studie bis zum Auftreten eines Rezidivs, Tod jedweder Ursache nach Remission (CR/CRi) oder bis zum Therapieversagen. Therapieversagen war dabei definiert als Tod, unerwünschtes Ereignis, mangelnde Wirksamkeit bzw. Krankheitsprogression oder Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie. Eine Definition der mangelnden Wirksamkeit konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.</p> <p>Im Dossier liegen keine Daten zu den qualifizierenden Ereignissen des Endpunktes EFS vor. Das EFS wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen. Unabhängig davon ist</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)
S.34	<p><i>fortgeschrittenen r/r Erkrankungsstadium, in dem eine Heilung durch eine Therapie selten erreicht werden kann und ein Wiederauftreten der Erkrankung wahrscheinlich ist. Bei der zu bewertenden Therapie mit Tisagenlecleucel ist unklar, ob tatsächlich ein potentiell kurativer Ansatz vorliegt.“</i></p> <p>Zu RFS:</p> <p><i>„Liegt ein potentiell kurativer Therapieansatz vor, können Rezidive patientenrelevant sein. Die hier betrachteten Patientinnen und Patienten befinden sich in einem fortgeschrittenen r/r Erkrankungsstadium, in dem eine Heilung durch eine Therapie selten erreicht werden kann und ein Wiederauftreten der Erkrankung wahrscheinlich ist. Bei der zu bewertenden Therapie mit Tisagenlecleucel ist unklar, ob tatsächlich ein potentiell kurativer Ansatz vorliegt. Es kann aufgrund der Neuartigkeit des Therapieansatzes und der limitierten Datenlage nicht beurteilt werden, ob und mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Heilung bei den hier betrachteten Personen möglich ist. Die Patientenrelevanz eines Rezidivs nach Remission (CR/CRi) wird daher als unklar bewertet.“</i></p> <p><u>Position von Novartis:</u></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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus dem kurativen Effekt von Tisagenlecleucel für Patienten mit r/r pedALL ergibt sich die Patientenrelevanz der Endpunkte DOR, EFS und RFS.</p> <p><u>Begründung</u></p> <p>Eine Behandlung mit Tisagenlecleucel führt bei einem großen Anteil der vorliegend betrachteten Patienten zu einem Therapieansprechen. Dieses Ansprechen hält lange an und bildet daher die Grundlage für das so erzielte Langzeitüberleben. Ein Ereignis bei den Endpunkten DOR, EFS und RFS steht somit für das Scheitern dieses kurativen Therapieansatzes. Die Endpunkte DOR, EFS und RFS sind daher für den Patienten von entscheidender Bedeutung und als patientenrelevant zu werten.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Die Endpunkte DOR, EFS und RFS sind in der Nutzenbewertung als patientenrelevant anzuerkennen und entsprechend zu bewerten und berichten.</p>	<p><i>Ansprechen (CR/CRi)</i></p> <p>Das Ansprechen wurde in den Tisagenlecleucel-Studien anhand festgelegter Kriterien operationalisiert, welche sich an den Kriterien von Cheson et al. 2003 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 den Studien ELIANA und ENSIGN den primären Endpunkt dar. Bezüglich des Zeitraums für die Feststellung</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>des Ansprechens war in der Studie ELIANA ein Zeitraum von 3 Monaten und in den Studien ENSIGN und B2001X ein Zeitraum von 6 Monaten definiert.</p> <p>Die Auswertungen werden ergänzend dargestellt. Ein Ansprechen innerhalb von 6 Monaten konnte bei 68,4 % der Patientinnen und Patienten der ELIANA-Studie, 60 % der Patientinnen und Patienten der ENSIGN-Studie und 77 % der Patientinnen und Patienten der B2001X-Studie festgestellt werden.</p> <p><i>Rezidivfreies Überleben (RFS)</i></p> <p>Das rezidivfreie Überleben (RFS) ist in den Tisagenlecleucel-Studien definiert als die Zeit ab Erreichen einer Remission (CR/CRi) bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod jedweder Ursache. Bewertet wurde das Auftreten eines Rezidivs durch ein unabhängiges Reviewkomitee basierend auf festgelegten Kriterien.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst ein sehr heterogenes Patientenkollektiv in einem weit fortgeschrittenen, vorbehandelten Erkrankungsstadium. Trotz dessen wird für einen hinreichend</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>relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet noch von einem kurativ intendierten Therapieansatz ausgegangen. Der Endpunkt RFS wird daher als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Für den vorliegenden Beschluss werden die im Stellungnahmeverfahren eingereichten Auswertungen zum RFS unter Berücksichtigung der Daten der Langzeitnachbeobachtungsstudie A2205B und mit Zensierung der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der alloSZT dargestellt.</p> <p>In der Studie ENSIGN war das mediane RFS nicht erreicht, in der Studie B2001X betrug es 51,4 Monate und in der Studie ELIANA 46,8 Monate.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung des RFS nicht möglich.</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><i>Ereignisfreies Überleben (EFS)</i></p> <p>Das Scheitern eines kurativen Therapieansatz wird grundsätzlich als patientenrelevant erachtet. Die Aussagekraft des Endpunktes EFS ist davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch einen kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.</p> <p>Das Ereignisfreie Überleben (EFS) ist in den Tisagenlecleucel-Studien definiert als Zeit ab Einschluss in die Studie bis zum Auftreten eines Rezidivs, Tod jedweder Ursache nach Remission (CR/CRi) oder bis zum Therapieversagen. Therapieversagen war dabei definiert als Tod, unerwünschtes Ereignis, mangelnde Wirksamkeit bzw. Krankheitsprogression oder Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie. Eine Definition der mangelnden Wirksamkeit konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.</p> <p>Im Dossier liegen keine Daten zu den qualifizierenden Ereignissen des Endpunktes EFS vor. Das EFS wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen. Unabhängig davon ist</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		aufgrund des einarmigen Studiendesigns keine vergleichende Bewertung der Daten möglich.
	Patientenrelevanz des Endpunktes MRD-Remission	
S. 31, Abs. 5, Abs. 10 und S. 76, Abs. 4	<p><u>Ausführungen in der Nutzenbewertung</u></p> <p>Zur Patientenrelevanz des Endpunktes MRD-Remission führt der G-BA aus: „Der Endpunkt „MRD-Remission“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht unmittelbarer Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Aufgrund der klinischen Bedeutung und des Stellenwerts in der Therapiesteuerung wird der Endpunkt im Anhang dargestellt.“</p> <p><u>Position von Novartis</u></p> <p>Der Endpunkt „MRD-Remission“ ist patientenrelevant aufgrund seiner klinischen Bedeutung und seines Stellenwerts in der Therapiesteuerung.</p> <p><u>Begründung</u></p> <p>a) Die Patientenrelevanz ist darin begründet, dass die minimale Resterkrankung (MRD) ein hoch signifikanter Parameter für die Prognose von Patienten mit einer B-Zell-ALL ist</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>Bei pädiatrischen Patienten mit einer MRD-negativen B-ALL zum Ende der Induktionstherapie lag die kumulative Inzidenz von Rezidiven nach 5 Jahren bei lediglich 6 %. Bei Patienten mit einem MRD-positiven Befund nach der Induktion lag diese zwischen 21 und 35 % nach 5 Jahren [15]. Für pädiatrische Patienten mit MRD-negativem Status wurde die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit mit 77 % berichtet. Lag hingegen eine minimale Resterkrankung vor, so sank die Überlebenswahrscheinlichkeit auf 32 % [16].</p> <p>In einer Meta-Analyse [16] wurde anhand von 39 Publikationen und 13.637 Patienten mit ALL (pädiatrische und erwachsene Patienten) gezeigt, dass ein konsistenter und starker Zusammenhang zwischen MRD und klinischen Outcomes wie ereignisfreies Überleben und Gesamtüberleben besteht: Die EFS-Hazard-Ratio (HR) für das Erreichen einer MRD-Negativität betrug 0,23 (95 % Bayesian credible interval [BCI] 0,18-0,28) für pädiatrische Patienten und 0,28 (95 % BCI, 0,24-0,33) für Erwachsene. Die entsprechenden HRs für das OS lagen bei 0,28 (95 % BCI, 0,19-0,41) und 0,28 (95 % BCI, 0,20-0,39). Diese Ergebnisse sind über alle Therapien, Methoden und Zeitpunkte der MRD-Bestimmung, Cut-off-Werte und Krankheitssubtypen hinweg konsistent. Der Status der minimalen Resterkrankung sollte daher als frühes Maß für das Ansprechen auf</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Therapie und als Prädiktor für das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben betrachtet werden [16].</p> <p>Die Leitlinie der DGHO [4] führt bzgl. der Bedeutung der MRD für die Prognose der Patienten mit ALL folgendes aus: „MRD ist zu jedem Zeitpunkt unter und nach Therapie ein hochsignifikanter Prognosefaktor. Das frühe Erreichen einer molekularen CR charakterisiert eine Subgruppe von Patient*innen mit sehr günstiger Prognose, während Patient*innen mit persistierender MRD oder molekularem Rezidiv nach Konsolidation I eine hohe Rezidivrate haben... Persistenz der MRD ist aktuell der ungünstigste Prognosefaktor bei der ALL des Erwachsenen.“</p> <p>b) Der Stellenwert für die Therapiesteuerung unterstreicht die Patientenrelevanz der MRD</p> <p>Die MRD-Bestimmung wird zur Steuerung der Therapie bei ALL eingesetzt. So werden gemäß der DGHO-Leitlinie [4] Entscheidungen aufgrund der MRD-Positivität getroffen (siehe Abbildung 1 und Abbildung 2 in zuvor genannter Leitlinie zur Therapiestruktur bei Erwachsenen mit Akuter Lymphatischer Leukämie). Liegt die Persistenz der MRD vor, deutet es auf eine Resistenz gegenüber der konventionellen Chemotherapie hin. In diesem Fall sowie im Fall eines molekularen Rezidivs (=MRD-</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>Positivität) wird empfohlen, eine Therapieumstellung und den Einsatz zielgerichteter Therapien zu erwägen [4].</p> <p>c) Bei verwandten hämatoonkologischen Indikationen zeigt sich der starke Effekt der MRD auf die Prognose und die weitere Therapie der Patienten</p> <p>In einem systematischen Review mit Meta-Analyse von 81 Publikationen und insgesamt 11.151 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 68 % bei Patienten mit MRD-Remission gegenüber 34 % bei Patienten mit minimaler Resterkrankung (MRD) [17].</p> <p>Bei 159 Patienten mit r/r DLBCL und autologer Stammzell-Transplantation zeigte sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 68 % bei Patienten mit MRD-Remission gegenüber 52 % bei Patienten mit minimaler Resterkrankung (MRD) [18].</p> <p>In dem Übersichtsartikel von Dekker et al. wird berichtet, dass eine minimale Resterkrankung (MRD) einen starken prognostischen Effekt auf rezidivfreies Überleben (RFS) und auf Gesamtüberleben (OS) bei Patienten mit AML hat. So betrug das mediane RFS 16,2 Monate bei Patienten mit MRD-Remission gegenüber 7,05 Monaten bei Patienten mit minimaler Resterkrankung (MRD). Das</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>mediane OS betrug 26,2 Monate bei Patienten mit MRD-Remission gegenüber 13,8 Monaten bei Patienten mit minimaler Resterkrankung (MRD) [19].</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Die MRD-Negativität als Zeichen eines Therapieansprechens (CR) ist ein bedeutender Faktor für die Erreichung eines längeren rezidivfreien Überlebens, eines längeren Gesamtüberlebens und somit für den kurativen Effekt einer Therapie. MRD-Remission (nicht nachweisbare MRD) geht grundsätzlich mit einer besonders günstigen Prognose für den Patienten einher. MRD ist zu jedem Zeitpunkt unter und nach Therapie ein hochsignifikanter Prognosefaktor. Der Endpunkt MRD-Remission ist daher patientenrelevant.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Der Endpunkt „MRD-Remission“ soll in der Nutzenbewertung aufgrund seiner Patientenrelevanz berücksichtigt werden. Aufgrund der klinischen Bedeutung und des Stellenwerts in der Therapiesteuerung soll dieser Endpunkt im Hauptteil der Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>	<p><i>MRD-Remission</i></p> <p>Ein negativer MRD-Status ist in den vorliegenden Studien definiert als weniger als $1 \cdot 10^{-4}$ (<0,01 %) mononukleare Zellen im Knochenmark. Der MRD-Status wurde bei Patientinnen und Patienten bestimmt, die eine vorherige Remission nach</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>Tisagenlecleucel-Infusion zeigten. Die Messung erfolgte basierend auf Polymerase-Kettenreaktion bzw. Durchflusszytometrie.</p> <p>Die Auswertungen werden ergänzend dargestellt. Es zeigt sich eine MRD-Remission von 67,3 % (ELIANA), 57,3 % (ENSIGN) bzw. 40,5 % (B2001X).</p>
	<p>Bewertbarkeit des Sicherheitsprofils und (Langzeit-)Sicherheit von Tisagenlecleucel</p>	
S. 37	<p><u>Ausführungen in der Nutzenbewertung</u></p> <p>Zur Patientenrelevanz/Validität des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ in der Kategorie Sicherheit stellt der G-BA fest:</p> <p><i>„UE und SUE werden in der Studienphase zwischen Therapiebeginn (Beginn der LDC) und Studienmonat 12 vollumfänglich und valide erhoben, sofern sich die Patientinnen und Patienten weiterhin in der primären Nachbeobachtungsphase befinden. In der Studienphase vor Beginn der Therapie, ab Studienmonat 12 in der primären Nachbeobachtung und während der sekundären Nachbeobachtungsphase erfolgt eine selektive Erhebung von UE und SUE. Es kann nicht abschließend beurteilt werden, inwiefern die eingeschränkte Erhebung valide Schlüsse bzgl.</i></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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Sicherheitsendpunkten in der vorliegenden Studie ermöglicht, da mögliche relevante UE während bestimmter Studienphasen regelhaft nicht erfasst werden.</i></p> <p><i>Die Erhebung der UE erfolgt in der LTFU je nach Studienphase in unterschiedlichem Umfang. Von Einschluss bis 60 Monate nach Infusion werden alle schweren UE ≥ Grad 3 berichtet sowie alle SUE, unabhängig vom Schweregrad und einem möglichen kausalen Zusammenhang mit dem CAR-T-Produkt. Ab Monat 60 erfolgt dann die Erhebung lediglich für SUE mit einem möglichen kausalen Zusammenhang.“</i></p> <p>Hinsichtlich der abschließenden Bewertung der Sicherheit führt der G-BA Folgendes aus:</p> <p><i>„Es kann nicht abschließend beurteilt werden, inwiefern die eingeschränkte Erhebung valide Schlüsse bzgl. der Sicherheitsendpunkte in der vorliegenden Studie ermöglicht, da mögliche relevante UE während bestimmter Studienphasen regelhaft nicht erfasst werden.“</i></p> <p>Der G-BA stellt auf S. 38 in Abs. 4 zur Validität des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ in der Kategorie Sicherheit fest:</p> <p><i>„Die Validität des Endpunkts wurde im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff bereits bewertet und als</i></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)
S. 38	<p><i>ausreichend valide eingestuft. Mit dem vorliegenden Nutzendossier reicht der pU keine weiterführenden Informationen zur Validierung des Endpunkts ein, sodass die Einschätzung der Vorbewertung bestehen bleibt“ [6].</i></p> <p><u>Position von Novartis</u></p> <p>Novartis geht wie auch der G-BA von einer validen Untersuchung des Endpunkts UE aus. Die differenzierte Erhebung der UE, wie sie in den Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X erfolgte, wurde mit den Zulassungsbehörden FDA und EMA abgestimmt. Dabei wurde eine Unterscheidung nach der primären und der sekundären Nachbeobachtungsphase definiert. Hierbei wurde dem Leitfaden zur Nachverfolgung von Sicherheit und Wirksamkeit sowie zum Risikomanagement von ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products) der EMA gefolgt [20].</p> <p>Aus der Anerkennung von Patientenrelevanz und Validität des Endpunktes ergibt sich auch die Bewertbarkeit des (Langzeit)-Sicherheitsprofils von Tisagenlecleucel.</p> <p>Aus den vorgelegten Daten der Novartis-Studien ergeben sich keine neuen Sicherheitssignale gegenüber dem vorherigen Datenschnitt. Bei den UE ergaben sich erwartbare und reversible Nebenwirkungen, mit deren Management die behandelnden Ärzte</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>vertraut sind. Weitere Studien bestätigen diese Ergebnisse. Daher stellt Tisagenlecleucel eine sichere Therapie dar, deren unerwünschte Wirkungen bekannt und gut behandelbar sind.</p> <p><u>Begründung</u></p> <p>a) Keine neuen Sicherheitssignale seit letzter Nutzenbewertung</p> <p>In der Studie ELIANA haben sich im finalen Datenschnitt vom 17. November 2022 sowie in der Studie B2001X (neu in der Nutzenbewertung 2023) im Vergleich zur Nutzenbewertung vom Jahr 2020 keine neuen Sicherheitssignale ergeben. Es zeigen sich erwartbare Nebenwirkungen wie hämatologische Veränderungen (Zytopenien) und Infektionen. Mit dem Management dieser Ereignisse sind die behandelnden Ärzte aufgrund ihrer Erfahrung vertraut. Zudem wurden mit der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie des G-BA die Anforderungen an Leistungserbringer sowie die Maßnahmen zur Überprüfung der dauerhaften Erfüllung dieser</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anforderungen definiert. Auch die Fachinformation zu Tisagenlecleucel beinhaltet Anforderungen an die Qualifikation der Leistungserbringer und des Weiteren medizinischen Personals sowie Anforderungen an die Infrastruktur der Einrichtungen. Auch für die CAR-T-Zell-Therapie spezifischen Nebenwirkungen, wie CRS und neurologische Ereignisse, welche in der Regel nach wenigen Tagen abgeklungen sind, gibt es Behandlungsempfehlungen.</p> <p>Des Weiteren wurde seit der Dossier-Einreichung ein neuer jährlicher Sicherheitsbericht der Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie (LTFU, A2205B) vom 15. September 2023 mit Datenschnitt vom 3. April 2023 verfasst [21]. Dieser Bericht ist der vorliegenden Stellungnahme beigelegt. Aus dem Bericht geht hervor, dass es keine neuen Sicherheitssignale für Tisagenlecleucel gibt. Die Analysen basieren auf insgesamt 439 Patienten, die eine anti CD19 CAR-T (CTL019 oder CTL119) Therapie im Rahmen einer von Novartis oder der University of Pennsylvania gesponsorten Studie erhalten haben und im Median 64,2 Monate nach dieser Infusion beobachtet wurden.</p> <p>b) Die Studien zu Tisagenlecleucel liefern eine solide Grundlage für die Bewertung der Sicherheit</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>Das Sicherheitsprofil und die Langzeitsicherheit von Tisagenlecleucel sind aus Sicht von Novartis breit umschrieben und bewertbar. Relevante Daten werden neben den klinischen Studien ELIANA, ENSIGN, B2001X sowie der Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie (LTFU, A2205B) auch insbesondere im Rahmen der registerbasierten Analysen der Post-Authorisation Safety Study (PASS, B2401) aus der Regelversorgung erfasst. Die Ergebnisse dieser Studien zum Sicherheitsprofil und zur Langzeitsicherheit von Tisagenlecleucel sind ausführlich in Modul 4 A inklusive Anhang 4-G [22] beschrieben.</p> <p>Aus den zuvor genannten Daten liegen Langzeitbeobachtungen zur Sicherheit von Tisagenlecleucel für einen Zeitraum von bis zu 6,5 Jahren und für ca. 1.500 Patienten in verschiedenen Indikationsgebieten von Tisagenlecleucel vor. Dies stellt aus der Sicht von Novartis für das gegenwärtige Nutzenbewertungsverfahren eine angemessene Grundlage dar, um die Sicherheit von Tisagenlecleucel bewerten zu können. Zudem erfolgt eine weitere Erhebung bzgl. langfristiger Sicherheit in der Studie PASS (B2401) und der Studie LTFU (A2205B) mit einer jeweils geplanten Beobachtung von bis zu 20 Jahren. Weitere Informationen zu den beiden Studien finden sich im Risiko-Management-Plan (RMP) in Tabelle 3 im Anhang A.</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>c) Umfangreiches Programm zur Sicherheits-Evaluation anhand des RMP</p> <p>In Abstimmung mit der European Medicines Agency (EMA) hat Novartis ein umfassendes Programm zur Sicherheits-Evaluation eingerichtet, das im Risiko-Management-Plan (RMP) festgelegt ist, der die Studie PASS (B2401) und die Studie LTFU (A2205B) umfasst [23]. Tabelle 3 im Anhang fasst die laufenden Pharmakovigilanz-Aktivitäten zusammen.</p> <p>Für die Weiterentwicklungsphase nach der Zulassung wurden die folgenden Studien geplant, die als Auflage aus der Zulassung weitergeführt werden [24]:</p> <p><i>Real-World-Evidenz für Tisagenlecleucel bei Kindern unter 3 Jahren mit B-ALL (basierend auf der Registerstudie B2401; laufend)</i></p> <p>Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Tisagenlecleucel bei allen Patienten mit B-ALL unter 3 Jahren weiter zu evaluieren, führt Novartis eine Studie durch, die auf einem Krankheitsregister aller Patienten mit B-ALL basiert.</p>	

	<p><i>Subgruppenanalyse der Real-World-Studie B2401 bei Patienten mit DLBCL (laufend)</i></p> <p>Die Studie hat zum Ziel, die Wirksamkeit von Tisagenlecleucel bei rezidiviertem/refraktärem DLBCL mit ähnlichen Endpunkten wie in der pivotalen Studie C2201 sowie die Herstellungsprozesse unter Real-World-Bedingungen weiter zu charakterisieren.</p> <p><i>C2201 (bereits für die Nutzenbewertung eingereicht und in der Stellungnahme zu DLBCL adressiert)</i></p> <p>Zur weiteren Charakterisierung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Tisagenlecleucel bei rezidiviertem oder refraktärem DLBCL erstellt Novartis einen Follow-up-Bericht über 24 Monate für die Hauptkohorte und für alle infundierten Patienten der Studie C2201 (Follow-up-Bericht datiert 06.10.2020, Einreichung bei der EMA: 16.11.2020). Zusätzlich wird Novartis in einem finalen Studienbericht den Zeitraum von fünf Jahren Follow-up auswerten (finaler Studienbericht datiert 30.06.2023, Einreichung bei der EMA: 21.08.2023).</p> <p><i>H2301 (laufend)</i></p> <p>Zur weiteren Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Tisagenlecleucel bei rezidiviertem oder refraktärem DLBCL stellt Novartis die Ergebnisse der Studie H2301 zur Verfügung, einer offenen Phase-III-Studie mit Tisagenlecleucel versus Standardversorgung bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem aggressivem B-Zell-non-Hodgkin-Lymphom.</p> <p><i>Anpassung des RMP im Laufe der Zeit</i></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>Der RMP wird im Laufe der Zeit anhand der aktuellen Ergebnisse auf Basis der jährlichen Sicherheitsberichte der Studie PASS (B2401) und Studie LTFU (A2205B) angepasst.</p> <p>d) Publierte Daten zur (Langzeit-)sicherheit</p> <p>Daten bzgl. Langzeitsicherheit von Tisagenlecleucel finden sich in folgenden Publikationen, die in zeitlicher Reihenfolge kurz beschrieben werden:</p> <p><i>Pasquini et al. (2020) [25]</i></p> <p>Nicht-interventionelle Studie (Sekundärdatenanalyse aus dem CIBMTR-Register in den USA und Kanada) im Zeitraum vom 30. August 2017 bis 23. Januar 2020 mit 410 auswertbaren Patienten, davon 255 Patienten mit ALL. Die Beobachtungsdauer der Patienten nach Tisagenlecleucel-Infusion betrug im Median 13,4 Monate (Range 3,5 – 27,9 Monate). Die Ergebnisse zur Sicherheit unter den Bedingungen der alltäglichen Versorgung sind vorteilhafter als in der pivotalen klinischen Studie. So trat das Zytokin-Freisetzungssyndrom jeglichen Schweregrads bei 54,9 %</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>der Patienten im CIBMTR-Register auf (ELIANA: 77,2 %), und Neurotoxizität jeglichen Schweregrads trat bei 27,1 % der Patienten im CIBMTR-Register auf (ELIANA: 39,2 %) [25].</p> <p><i>Bonaldo et al. (2021) [26]</i></p> <p>Analyse von Spontanmeldungen vermuteter Arzneimittelnebenwirkungen (UAW) nach Tisagenlecleucel-Infusion in der Europäischen Datenbank (EudraVigilance der EMA) und dem US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting system (FAERS) im Zeitraum 2017 bis 2019. Die fünf häufigsten berichteten Ereignisse in der EudraVigilance-Datenbank waren in absteigender Reihenfolge: Zytokin-Freisetzungssyndrom, Pyrexie, Hypotension, Neurotoxizität und Progression maligner Neubildung. Die 5 häufigsten berichteten Ereignisse in FAERS waren in absteigender Reihenfolge: Zytokin-Freisetzungssyndrom, Pyrexie, Progression maligner Neubildung, Neurotoxizität und Hypotension. Dabei zeigt die Analyse, dass keine neuen und unerwarteten UAW von Tisagenlecleucel unter den Bedingungen der alltäglichen Versorgung auftraten. Damit wurde das Sicherheitsprofil von Tisagenlecleucel mit Daten aus der alltäglichen Versorgung bestätigt [26].</p>	

Meng et al. (2021) [27]

Systematischer Review und Meta-Analyse von 33 Studien aus dem Zeitraum 2014 bis 2020 mit insgesamt 2.172 Patienten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Axicabtagen ciloleucel, Tisagenlecleucel oder Lisocabtagen maraleucel, darunter 13 Studien (377 Patienten) mit Tisagenlecleucel. Als Sicherheitsendpunkte wurden das Zytokin-Freisetzungssyndrom sowie Neurotoxizität untersucht. Ein schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom trat bei 21 % (95 %-KI: 7 %; 38 %) der mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten auf und schwere Neurotoxizität bei 8 % (95 %-KI: 5 %, 12 %) [27].

Cappell et al. (2023) [28]

In dem Review zu Langzeitergebnissen nach CAR-T-Zell-Behandlung werden Langzeitwirksamkeit und -sicherheit beschrieben. Zur Langzeitsicherheit von Tisagenlecleucel zitiert der Review eine Studie mit 38 Patienten, die im Jahr 2021 publiziert wurde. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 61 Monate. Bei den Patienten mit vollständiger Remission betrug die Prävalenz anhaltender Depletion normaler B-Zellen bzw. Agammaglobulinämie 33 % bzw. 18 %. Bei den Studienpatienten belief sich die Prävalenz später und schwerer Zytopenie auf 3 % [28].

Bader et al. (2023) [11]

Retrospektive Studie (Analyse der Daten aus 18 deutschen Zentren, in welchen die Patienten mit pedALL im Zeitraum vom August 2018 bis Januar 2022 eine Tisagenlecleucel-Behandlung erhielten) mit 81 auswertbaren Patienten. Die Ergebnisse zur Sicherheit unter den Bedingungen der alltäglichen Versorgung sind vorteilhafter als in der klinischen Studie ELIANA. So trat das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) jeglichen Schweregrads bei 67,9 % der Patienten in dieser Studie auf, wobei ein CRS bei 76,3 % der

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten in der Studie ELIANA auftrat. Ebenso traten schwerwiegende neurologische Ereignisse jeglichen Schweregrads bei 7,4 % der Patienten in dieser Studie vs. 43,8 % der Patienten in der Studie ELIANA auf [11].</p> <p>e) Umgang mit UE und Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung</p> <p>Die behandelnden Ärzte sind mit den potenziellen Risiken vertraut und der Umgang mit UEs ist gut bekannt. Um die mit der Tisagenlecleucel Behandlung verbundenen Risiken zu minimieren, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sicherstellen, dass die Krankenhäuser und die zugehörigen Einrichtungen, die Tisagenlecleucel abgeben, entsprechend dem vereinbarten Programm zur kontrollierten Abgabe (controlled distribution program) besonders qualifiziert sind [29]. Die Maßnahmen zur Qualifizierung gewährleisten die Vorhaltung erforderlicher Strukturen und Prozesse zum sicheren Einsatz der Therapie.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Tisagenlecleucel verfügt über ein gut beschriebenes und günstiges Sicherheitsprofil, das in Untersuchungen zur Langzeitsicherheit bestätigt wird. Die beschriebenen Nebenwirkungen sind mit den</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>existierenden Behandlungsempfehlungen und Leitlinien besonders bei frühzeitiger Erkennung und Intervention in der Regel gut beherrschbar und reversibel. Die behandelnden Ärzte sind aufgrund ihrer Erfahrung mit dem Management unerwünschter Ereignisse vertraut, die vorhandenen qualitätssichernden Maßnahmen sorgen für die hohe Qualität der Patientenversorgung.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Die vorgelegten Daten aus den klinischen Studien und Real-World-Setting zur Sicherheit von Tisagenlecleucel stellen eine umfassende, adäquate Datengrundlage dar, anhand derer die Bewertbarkeit des (Langzeit-)Sicherheitsprofils von Tisagenlecleucel möglich ist. Aus der Bewertung dieser Daten ergibt sich, dass Tisagenlecleucel eine sichere Therapie darstellt; die Nebenwirkungen sind gut bekannt und handhabbar.</p>	<p>Eine vollständige Erfassung der unerwünschten Ereignisse (UE) 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>Die höchste Rate an schweren UE (CTCAE-Grad 3/4) und schwerwiegenden UE (SUE) trat über alle drei Studien hinweg in der Zeit zwischen Tisagenlecleucel-Infusion und Studienwoche 8 auf</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>(schwere UE: 83,8 % (ELIANA)/ 84,4 % (ENSIGN)/ 72,5 % (B2001X); SUE: 67,5 % (ELIANA)/ 71,9 % (ENSIGN)/ 56,5 % (B2001X)). In der darauffolgenden Phase bis Studienmonat 12 war die Rate der schweren UE und SUE geringer (schwere UE: 48 % (ELIANA)/ 46,4 % (ENSIGN)/ 45 % (B2001X); SUE: 30,7 % (ELIANA) / 37,5 % (ENSIGN) / 31,7 % (B2001X)).</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Nebenwirkungen nicht möglich.</p>
	<p>Besondere Relevanz patientenberichteter Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität in der Studie ELIANA</p>	
<p>S. 76, Abs. 5, Abs. 6</p>	<p><u>Ausführungen in der Nutzenbewertung</u></p> <p>Zur Erhebung der patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität merkt der G-BA Folgendes an:</p> <p><i>„Die Erhebungen zur Morbidität durch die visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension (EQ-5D-VAS) wurden analog zum Vorverfahren aufgrund der geringen Rücklaufquoten nicht berücksichtigt.“</i></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><i>„Die Erhebungen zur Lebensqualität wurden analog zum Vorverfahren aufgrund der geringen Rücklaufquoten nicht berücksichtigt.“</i></p> <p><u>Position von Novartis</u></p> <p>Die patientenberichteten Endpunkte der Studie ELIANA liefern wichtige Informationen über den Gesundheitszustand und die Lebensqualität aus der Perspektive der Patienten nach Tisagenlecleucel-Infusion und sind daher unabhängig von einer strengen Grenze der Rücklaufquote für eine valide Beurteilung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel zu berücksichtigen. Die Ergebnisse dieser Endpunkte zeigen, dass Vorteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel in den Dimensionen Mortalität und Morbidität nicht mit Einschränkungen des allgemeinen Gesundheitszustandes und der Lebensqualität der Patienten einhergehen, wie es unter anderen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet der Fall ist.</p> <p><u>Begründung</u></p> <p>a) Die Rücklaufquoten der Ergebnisse zu Gesundheitszustand und Lebensqualität sind ausreichend hoch, um bewertungsrelevante Aussagen treffen zu können</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Um den Einfluss der Tisagenlecleucel-Infusion auf den allgemeinen Gesundheitszustand und die Lebensqualität der Patienten zu bewerten, wurden die validierten Fragebögen <i>visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension (EQ-5D-VAS)</i> und <i>Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)</i> in der Studie ELIANA verwendet. Beide Fragebögen werden vom G-BA als valide Instrumente zur Erhebung patientenrelevanter Endpunkte angesehen [30–32].</p> <p>In dem zur Einreichung des Dossiers verfügbaren finalen Datenschnitt vom 17.11.2022 wurden, wie im vorangegangenen Datenschnitt, für beide Fragebögen in den ersten 6 Monaten nach der Tisagenlecleucel-Infusion Rücklaufquoten von > 70 % erreicht. Beim EQ-5D-VAS-Fragebogen betrug die Rücklaufquote zum Studienende 55,2 %. Beim PedsQL-Fragebogen betrug die Rücklaufquote zum Studienende 51,7 % [22].</p> <p>Die Rücklaufquoten sind somit ausreichend hoch, um valide Aussagen zum Behandlungseffekt von Tisagenlecleucel treffen zu können.</p> <p>b) Die Ergebnisse zu Gesundheitszustand und Lebensqualität zeigen keinen negativen Einfluss von</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>Tisagenlecleucel und sind für Behandler und Patienten von entscheidender Bedeutung</p> <p>Die Daten zum allgemeinen Gesundheitszustand und zur Lebensqualität in der Studie ELIANA zeigen, dass bei den Patienten nach der Tisagenlecleucel-Infusion keine Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands und der Lebensqualität eintritt. In der Gesamtschau zeigen die EQ-5D-VAS und der PedsQL sogar eine klinisch relevante Verbesserung des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bereits wenige Monate nach Tisagenlecleucel-Infusion. Im Studienverlauf konnte dieser Effekt sogar noch weiter gesteigert werden, sodass rund 9 bzw. 12 Monate nach Infusion Gesundheit und Lebensqualität dieser schwerkranken Patienten der einer gesunden Population entsprachen [22].</p> <p><i>Klinisch relevante Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands</i></p> <p>Für die FAS-Population ergab die Auswertung der Veränderung im Studienverlauf für die EQ-5D VAS zu allen Auswertungszeitpunkten eine Verbesserung der Werte gegenüber Studienbeginn. Ebenso zeigten sich Vorteile in den Responderanalysen bezüglich des Anteils der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung sowohl anhand der Responsekriterien von 7 Punkten bzw. 10 Punkten als</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auch bei Anwendung des vom IQWiG vorgeschlagenen Schwellenwerts von 15 % der Skalenspannweite [22].</p> <p><i>Klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität</i></p> <p>Für die FAS-Population ergab die Auswertung der Veränderung im Studienverlauf für die Gesamtscores und alle Subskalen des PedsQL zu allen Auswertungszeitpunkten eine Verbesserung der Werte gegenüber Studienbeginn. Ebenso zeigten sich Vorteile in den Responderanalysen bezüglich des Anteils der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung sowohl anhand des Responsekriteriums von 4,4 Punkten als auch bei Anwendung des vom IQWiG vorgeschlagenen Schwellenwerts von 15 % der Skalenspannweite.</p> <p>Nach 12 Monaten erreichte der Gesamtscore der Patienten im Mittel einen Wert von 80,9 Punkten bzw. nach 24 Monaten einen Wert von 82,3 Punkten und entsprach somit annähernd dem Normwert einer gesunden Population von 83 Punkten [22].</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Die Rücklaufquoten der beiden in der Studie ELIANA erhobenen Fragebögen sind ausreichend hoch, um den Einfluss der Tisagenlecleucel-Infusion auf Gesundheitszustand und Lebensqualität der Patienten valide zu bewerten. Die Darstellung und Berücksichtigung dieser Ergebnisse ist von entscheidender Bedeutung sowohl unmittelbar für die Patienten als auch für die</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>Behandler, um den Therapieverlauf umfänglich beurteilen zu können.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Die Ergebnisse der Auswertungen für die EQ-5D-VAS und den pedsQL zur Erhebung der patientenberichteten Endpunkte des allgemeinen Gesundheitszustands (EQ-5D-VAS) und der Lebensqualität (pedsQL) sind für die Nutzenbewertung heranzuziehen und zu berichten.</p>	<p>Der Gesundheitszustand wurde in der Studie ELIANA mittels visueller Analogskala des EQ-5D VAS erhoben. Die Erhebung erfolgte nur bei Patientinnen und Patienten, welche mindestens 8 Jahre alt waren. Da die Rücklaufquoten unter 70 % betragen, werden die Daten als nicht verwertbar eingestuft.</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 Patientinnen und Patienten, welche mindestens 8 Jahre alt waren. Da die Rücklaufquoten unter 70 % betragen, werden die Daten als nicht verwertbar eingestuft.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Indirekter Vergleich von Tisagenlecleucel gegenüber SOC basierend auf patientenindividuellen Daten aus einer Registerstudie mit den drei größten Indikationsregistern im deutschsprachigen Raum (ALL-REZ BFM-, ALL-SCT BFM und GMALL-Register)</p>	
S. 42ff	<p><u>Ausführungen in der Nutzenbewertung</u></p> <p>Der G-BA stellt bzgl. der Bewertung des indirekten Vergleichs fest: <i>„Insgesamt führen die auf Basis der vorliegenden Daten nicht gezeigte Strukturgleichheit und Vergleichbarkeit der Studienpopulationen der Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X und der externen Vergleichspopulation, die unzureichende Confounder-Adjustierung sowie eine nicht dargelegte Positivität dazu, dass der indirekte Vergleich nicht zur Nutzenbewertung herangezogen wird“.</i></p> <p><u>Position von Novartis</u></p> <p>Der vorgelegte indirekte Vergleich stellt die bestverfügbare vergleichende Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Er ist entsprechend zur Nutzenbewertung heranzuziehen.</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><u>Begründung</u></p> <p>a) Der indirekte Vergleich wurde methodisch adäquat in Abstimmung mit medizinischen Experten konzipiert und durchgeführt</p> <p>In Ermangelung direkt vergleichender Daten wurde von Novartis ein indirekter Vergleich auf Basis von Registerdaten aus Deutschland initiiert. Dies entspricht den Befristungsaufgaben vom 17. September 2020, in welchen der G-BA darauf hingewiesen hat, dass die Durchführung eines indirekten Vergleichs unter Berücksichtigung der weiterentwickelten Informations- und Datenlage zu prüfen und darzulegen ist [33].</p> <p>Der von Novartis durchgeführte nicht-randomisierte indirekte Vergleich zur Untersuchung der Wirksamkeit von Tisagenlecleucel gegenüber Standard of Care (SOC) erfolgte auf Basis mehrerer Analysepopulationen. Dabei bildeten die gepoolten patientenindividuellen Daten von Patienten aus der Routineversorgung aus drei bestehenden Registern die externe Vergleichskohorte (SOC-Population).</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>Es wurden zunächst die Daten aus der einarmigen Zulassungsstudie ELIANA mit den gepoolten Daten aus drei bestehenden Registern verglichen.</p> <p>Darüber hinaus wurden die gepoolten Daten aus den drei einarmigen klinischen Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X, inklusive Langzeit Follow-up (A2205B) für die klinischen Studien mit den gepoolten Daten aus den drei bestehenden Registern verglichen.</p> <p>Beide Vergleiche wurden jeweils für die infundierten Patienten (Full-analysis set, FAS) als auch für alle in die Tisagenlecleucel-Studie eingeschlossenen Patienten (Intention-to-treat, ITT) durchgeführt.</p> <p>Die Studiendokumente in Form von Studienprotokoll und SAP inkl. der gesamten Methodik für diesen Vergleich wurden von einer dritten Partei unter bestmöglicher Berücksichtigung der methodischen Vorgaben gemäß IQWiG Rapid Report [34] im Jahr 2020 präspezifiziert und der Vergleich auf Basis des finalen Datenschnitts der Tisagenlecleucel-Studien durchgeführt. Das Projekt wurde von drei klinischen Experten begleitet und die Ergebnisse des indirekten Vergleichs (Ergebnisse des älteren Datenschnitts im Anhang 3 der eingereichten Studienberichts zum indirekten Vergleich) wurden am 25. Oktober 2023 in Leukemia</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>(Nature), einem hochrangigen peer reviewed Journal, publiziert [35].</p> <p>b) Die externe Vergleichskohorte ist sehr gut mit den Tisagenlecleucel Patienten vergleichbar</p> <p>Der G-BA argumentiert, dass die hergeleitete externe Vergleichspopulation ungeeignet sei, um einen indirekten Vergleich durchzuführen.</p> <p>Für den indirekten Vergleich wurden Patienten aus allen bestehenden Registern in der Indikation akute lymphatische Leukämie (ALL) in der deutschen Regelversorgung herangezogen. Um die Labelpopulation von Tisagenlecleucel abzubilden, wurden Patienten aus den drei Registern GMALL (German Multicenter Study Group for Adult ALL), ALL-REZ (Rezidiv) BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) & ALL-SZT (Stammzelltransplantation) BFM gepoolt berücksichtigt, da kein Register existiert, welches die Labelpopulation gesamthaft abbildet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ALL-SZT bildet die Population der Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren mit einem Rezidiv nach SZT ab 	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • ALL-REZ bildet die Population der Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren, therapierefraktär oder mit einem zweiten oder späteren Rezidiv ab • GMALL bildet die Population der jungen Erwachsenen ≥ 18 Jahre, therapierefraktär oder mit Rezidiv nach SZT, oder zweites oder späteres Rezidiv ab (für den indirekten Vergleich wurden PatientInnen bis einschließlich 25 Jahren berücksichtigt). <p>Auch wenn registerspezifische Ein- und Ausschlusskriterien für jedes einzelne Register bestehen, sind die Patienten, welche in den indirekten Vergleich eingeschlossen wurden, aus Sicht von Novartis grundsätzlich vergleichbar. Um im indirekten Vergleich berücksichtigt zu werden, mussten sie die vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien des indirekten Vergleichs erfüllen. Diese wurden an die Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie ELIANA angelehnt und an den Versorgungskontext angepasst. Dabei konnten nicht alle Einschlusskriterien der ELIANA berücksichtigt werden.</p> <p>Beispielsweise konnte das Einschlusskriterium „Eignung für eine alloSZT“ in den Tisagenlecleucel Studien nicht für die externe Vergleichskohorte herangezogen werden. Es ist daher nicht klar, ob die Patienten des externen Vergleichsarms eine alloSZT hätten</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>bekommen können. Da die Eignung für eine alloSZT jedoch prognostisch positiv ist und diese im Vergleichsarm möglich war, ist eine Verzerrung lediglich zu Ungunsten von Tisagenlecleucel denkbar.</p> <p>Für den Einschluss in die externe Vergleichskohorte war außerdem ein Rezidiv nach alloSZT unabhängig vom Zeitpunkt möglich. In den Tisagenlecleucel Studien musste das Rezidiv zum Zeitpunkt der Infusion mindestens 6 Monate zurückliegen. Der G-BA schreibt in seiner Nutzenbewertung, dass dies dazu führen könnte, dass sich in der hergeleiteten Vergleichspopulation abweichend zur klinischen Studie Personen mit Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach alloSZT befinden. Dies würde eine mögliche Verzerrung zu Gunsten von Tisagenlecleucel darstellen. Das Kriterium bezieht sich jedoch auf die Gabe von Tisagenlecleucel und nicht auf den Einschluss in die Studie. Für den indirekten Vergleich wird gleichzeitig das ITT-Set der Tisagenlecleucel Studien (und damit alle in die Studien eingeschlossenen und nicht nur die infundierten Patienten) betrachtet, wobei das Index Datum den Zeitpunkt des Studieneinschlusses markiert. Da der Zeitraum von Studieneinschluss bis Gabe von Tisagenlecleucel in den Studien regelhaft mehrere Monate umfasste, befinden sich in beiden Armen Patienten mit einem Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach alloSZT.</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>Der G-BA bemängelt zudem das Fehlen von Kriterien zum Allgemeinzustand, Laborparametern und Krankheitslast. Insbesondere bei der hier zur Rede stehenden Population der Kinder bildet der Allgemeinzustand aus Sicht von Novartis jedoch nur eine Momentaufnahme ab und ist kein verlässlich prognostischer Faktor.</p> <p>Der Vergleich der Baseline Charakteristika zwischen den Tisagenlecleucel Patienten und der externen Vergleichskohorte aus der Realversorgung zeigt schon im naiven Vergleich eine große Ausgeglichenheit. Das zeigt sich auch in der grafischen Darstellung der sich überschneidenden Propensity Score (PS)-Verteilungen (Density plots) (Abbildung 1, Abbildung 2).</p>	

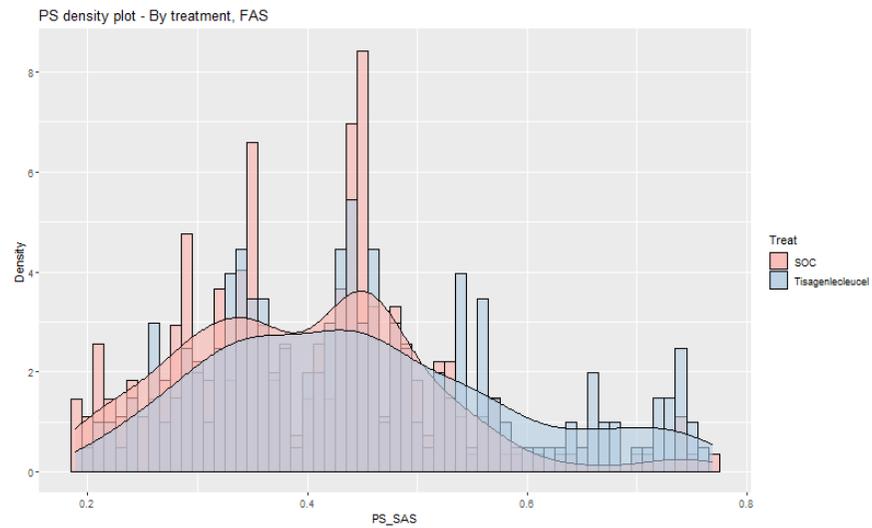


Abbildung 1: PS-Verteilung für Tisagenlecleucel (gepoolt) vs. SOC, FAS, ungewichtet

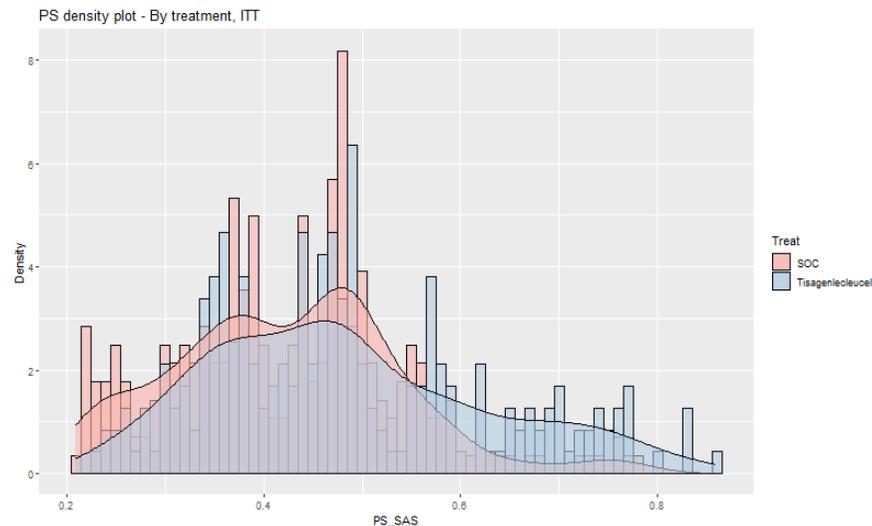


Abbildung 2: PS-Verteilung für Tisagenlecleucel (gepoolt) vs. SOC, ITT, ungewichtet

Anhand von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMD) wurde weiter untersucht, wie ausbalanciert die Confounder zwischen den Behandlungsgruppen sind. Die Vergleichbarkeit der Populationen ist dahingehend gegeben, dass die Confounder nach der Adjustierung vollständig ausgeglichen waren. Die SMDs der berücksichtigten Confounder lagen dabei alle deutlich unterhalb des Schwellenwertes von 0,25 [36]. Die Patientenkollektive sind demnach sehr gut vergleichbar und entsprechen dem deutschen Versorgungskontext.

Durch die fehlende zeitliche Parallelität der klinischen Studien und der Register schließt der G-BA darüber hinaus Auswirkungen auf die Positivität nicht aus. Dies ist grundsätzlich nachvollziehbar, da zeitlich nicht vollständig parallele Kontrollgruppen Auswirkungen auf die Positivität haben können. Eine zeitlich nicht-vollständige

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>Parallelität ist per se jedoch kein Beleg für eine unzureichende Parallelität. Entsprechend wird in allen Verfahren zur Forderung von anwendungsbegleitenden Datenerhebungen stets die Möglichkeit der Nutzung historischer Registerdaten im Rahmen der IQWiG-Konzepterstellung geprüft. Auch erlauben die methodischen Empfehlungen des IQWiG die Durchführung nicht-randomisierter Vergleiche anhand versorgungsnaher Daten. Darin heißt es: <i>„Historische Kontrollen sind möglich, wenn die in der Vergangenheit beobachteten Patientenpopulationen hinreichend ähnlich zur aktuell behandelten Patientenpopulation sind und wenn in der Vergangenheit Daten in ausreichender Qualität für einen aussagekräftigen Vergleich gesammelt wurden“</i> [34].</p> <p>Die präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien des indirekten Vergleichs waren zur Gewährleistung einer bestmöglichen Positivität explizit anhand derer der ELIANA-Studie gewählt, um ein Höchstmaß an unter Realbedingungen möglicher Positivität zu gewährleisten. Vor dem Hintergrund, dass die Nutzung historischer Daten für nicht-randomisierte Vergleiche explizit vorgesehen und regelhaft auch im Rahmen von anwendungsbegleitenden Datenerhebungen geprüft und – falls geeignete Daten verfügbar sind – gefordert wird, vertritt Novartis die Ansicht, dass die Nutzung der Register als sachgerecht eingestuft werden kann.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der G-BA merkt in seiner Nutzenbewertung zudem an, dass eine Darstellung von Baseline-Charakteristika auf Registerebene den Studienunterlagen nicht beigelegt wurde. Diese finden sich im Anhang P dieser Stellungnahme. Aus dieser Darstellung wird erkennbar, dass es für die Abbildung des Labels (pädiatrische Patienten und junge Erwachsene sowie refraktäre Patienten, Rezidive nach SZT als auch andere Rezidive) aller drei Register bedarf.</p> <p>Der G-BA weist darüber hinaus in seiner Nutzenbewertung auf einen hohen Anteil an Fehlwerten bei Baseline-Charakteristika und Confoundern hin.</p> <p>In den drei Registern (GMALL, ALL-SZT BFM, ALL-REZ BFM) wurden die Confounder MLL, BCR-ABL, Hypodiploidy sowie extramedulläre Erkrankung in zwei Kategorien erfasst (ja/positiv und nein/negativ bzw. n.a). Eine getrennte Darstellung von nein/negativ und n.a. war nicht möglich.</p> <p>In Abstimmung mit den klinischen Experten ist davon auszugehen, dass n.a. mit nein/negativ gleichgesetzt werden kann. Sofern eine solche Ausprägung bei den Patienten vorliegen würde, wäre diese auch in den Registerdaten als ja/positiv erfasst. Die Mutationen sind sehr selten, weshalb mit einer hohen Wahrscheinlichkeit davon auszugehen ist, dass sie nicht vorliegen. Der Anteil der</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>Patienten mit einer vorliegenden Mutation ist in beiden Armen miteinander vergleichbar. Es ist daher davon auszugehen, dass eine gemeinsame Darstellung von nein/negativ und n.a. adäquat ist und damit insgesamt nicht von einem hohen Anteil an Fehlwerten bei den Confoundern ausgegangen werden kann.</p> <p>c) Das Verfahren zur Einordnung und Konsentierung der Relevanz der Confounder ist adäquat</p> <p>Die Confounder wurden a priori anhand der wissenschaftlichen Literatur und anschließender Konsultation klinischer Experten definiert. Der G-BA schreibt in seiner Nutzenbewertung, dass das Vorgehen sachgerecht sei, jedoch die Auswahl der Confounder für das Propensity-Score-Modell als nicht sachgerecht und unvollständig angesehen werde.</p> <p>Es wurde eine systematische Literaturrecherche (SLR) durchgeführt, um relevante Confounder für die Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (r/r) ALL zu identifizieren. Die Suche erfolgte dabei in Leitlinien mit zusätzlicher Freihandresearch sowie systematischen Übersichtsarbeiten. Die Treffer wurden durch zwei Reviewer unabhängig identifiziert und konsolidiert. Neben den bereits</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>identifizierten Einzelstudien aus den vorangegangenen Dossiers konnten zudem Leitlinien mit potenziell relevanten Confoundern für die B-Zell ALL bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen identifiziert werden, welche für die Extraktion der Confounder herangezogen wurden. Bei der Extraktion konnten nicht alle Confounder eindeutig der Population im Anwendungsgebiet zugeordnet werden, sodass alle potenziell relevanten Confounder aufgeführt wurden und diese später im Workshop durch die Kliniker nach ihrer Relevanz (sehr wichtig, weniger wichtig, nicht wichtig) für das vorliegende Anwendungsgebiet eingestuft wurden. Bei Confoundern, die eine unterschiedliche Relevanz für pädiatrische und junge erwachsene Patienten aufweisen, wurde dies in der Dokumentation des Workshops entsprechend dokumentiert.</p> <p>Es wurde analog zur Zulassungsstudie ELIANA das gesamte Anwendungsgebiet (3-25 Jahre) berücksichtigt und nicht nach Kindern und jungen Erwachsenen unterschieden. Die Relevanz der Confounder wurde unabhängig von der Datenverfügbarkeit in den Registern getroffen. Der G-BA kritisiert in diesem Zusammenhang die Expertenauswahl, da es sich um diejenigen Expertinnen und Experten handelt, die für die herangezogenen Register verantwortlich sind. Die Forderung einer unabhängigen Confounder-Auswahl war in der Vergangenheit nicht der Fall und ist auch regelhaft in seltenen Erkrankungen nicht möglich, da die</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>meisten klinischen Experten in irgendeiner Form mit dem Register assoziiert sind, oder dieses Register zumindest kennen und Daten zur Verfügung stellen. Dass die Auswahl der Confounder unabhängig von ihrer Verfügbarkeit in den Daten erfolgte, geht auch aus der Tatsache hervor, dass für die nachfolgend beschriebenen drei Confounder fehlende Werte vorlagen, weswegen diese nicht in die Adjustierung aufgenommen werden konnten.</p> <p>Für den indirekten Vergleich wurden alle Analysen inkl. der beschriebenen Methoden anhand der methodischen Vorgaben im IQWiG Rapid Report [34] präspezifiziert. In der Hauptanalyse wurden die (sehr) wichtigen Confounder "Früh-/Spätrezidiv (nach Erstdiagnose)", "Zeit seit der vorangegangenen Komplettremission bis zum Rezidiv" und "Folgeerkrankungen / Toxizitäten nach Vortherapien" nicht berücksichtigt. Der Confounder "Folgeerkrankungen/Toxizitäten nach Vortherapien" war nur im Tisagenlecleucel-Arm und der Confounder "Zeit seit der vorangegangenen Komplettremission bis zum Rezidiv" war nur im SOC-Arm dokumentiert. Der Confounder "Früh-/Spätrezidiv (nach Erstdiagnose)" sollte ursprünglich als Confounder in die Analyse eingehen; es wiesen jedoch weniger als 80 % der Patienten in jedem Behandlungsarm in mindestens einer Therapielinie gültige Werte auf. Dies führte dazu, dass das Modell zur Berechnung des</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Propensity Scores nicht konvergierte und somit einer Analyse unter Berücksichtigung aller sehr wichtiger und wichtiger Confounder entgegenstand.</p> <p>Der G-BA führt außerdem an, dass es nicht sachgerecht sei, den Confounder „Zeit seit SZT bis zum Rezidiv“ nachträglich aus der Liste der relevanten Confounder zu entfernen. Der Confounder wurde im Rahmen des Amendment 1 und vor der ersten Datenlieferung nach Rücksprache mit den klinischen Experten aus der Liste entfernt. Die „Zeit seit SZT bis zum 1. Rezidiv“ ist klinisch relevant. Nach einem Rezidiv oder Refraktärität ist die Zeit seit SZT bis zum nächsten Rezidiv jedoch nicht als prognostisch relevant validiert.</p> <p>Es kann insgesamt davon ausgegangen werden, dass der Großteil der relevanten Confounder in der Analyse berücksichtigt wurden.</p> <p>Der G-BA merkt im Rahmen seiner Nutzenbewertung an, dass kein weiterer Adjustierungsansatz in den Studienunterlagen dargelegt worden sei. Novartis vertritt die Position, dass die präspezifizierte Methodik richtig umgesetzt wurde. Die Fragestellung im indirekten Vergleich war es, den Effekt von Tisagenlecleucel vs. SOC bei Patienten zu messen, die in den Tisagenlecleucel Studien teilnahmen. Es sollte eine kontrollierte Studie emuliert werden, mit dem Ziel, dass die SOC-Population eine hinreichende Ähnlichkeit zur Tisagenlecleucel-Population aufweist. Der „average treatment</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>effect on the treated“ (ATT) schätzt die erwartete kausale Wirkung der Behandlung von Patienten, welche mit Tisagenlecleucel behandelt wurden. Der „average treatment effect“ (ATE) schätzt hingegen die erwartete kausale Wirkung der Behandlung für alle Patienten in der Gesamtpopulation. Da für den indirekten Vergleich diejenige Patientenpopulation relevant ist, die für Tisagenlecleucel in Frage kommt, wird der ATT-Ansatz von Novartis als das geeignete Maß erachtet.</p> <p>d) Der Effekt beim OS ist verlässlich</p> <p>Der G-BA schreibt in seiner Nutzenbewertung, dass der beobachtete Effekt für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ nicht groß genug sei, als dass dieser in der vorliegenden Datensituation nicht ausschließlich durch eine systematische Verzerrung erklärt werden könne.</p> <p>Anders als der G-BA sieht Novartis den durchgeführten indirekten Vergleich in der pedALL als geeignet an, um zur Nutzenbewertung herangezogen zu werden.</p> <p>Die Patientenpopulationen sind (bereits vor Adjustierung) anhand der nachgewiesenen Balanciertheit der SMDs und der hinreichenden Überlappung der PS-Verteilungen vergleichbar. Die identifizierten Confounder wurden anhand einer präspezifizierten</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>Confounderanalyse ermittelt, welche durch die Kombination aus der SLR, einer unabhängigen dritten Partei und der anschließenden Validierung durch die klinischen Experten alle wesentlichen Confounder in dem relevanten Anwendungsgebiet identifizieren konnte. Nicht nur die Confounderanalyse, sondern alle im SAP und Studienprotokoll definierten Analysen wurden präspezifiziert und anhand der methodischen Anweisungen im IQWiG Rapid Report 2020 [34] sauber durchgeführt. Der indirekte Vergleich zeigt einen robusten und eindeutigen Vorteil von Tisagenlecleucel gegenüber SOC für die finale Analyse (Ergebnisse für den Vergleich mit gepoolten Tisagenlecleucel-Studien: OS (FAS, gewichtet): HR=0,49 (0,37-0,65); p<0,001; OS (ITT, gewichtet): HR= 0,57 (0,43-0,74); p<0,001 als auch für die Zwischenanalyse aus dem älteren Datenschnitt (OS (FAS, gewichtet): HR=0,47 (0,35-0,62); p<0,001; OS (ITT, gewichtet): HR= 0,54 (0,41-0,71); p<0,001. Alle Analysen zeigen für Tisagenlecleucel einen signifikanten Vorteil in Form eines Effekts um 0,5, was einer Verdopplung der Überlebenschance entspricht. Die Sensitivitätsanalysen bestätigen ebenfalls das Ergebnis.</p> <p>Novartis vertritt anhand der zuvor aufgeführten Punkte die Ansicht, dass der beobachtete Effekt für den Endpunkt OS groß genug ist, um nicht ausschließlich durch systematische Verzerrung erklärt werden zu können.</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><u>Fazit</u></p> <p>Der vorliegende adjustierte indirekte Vergleich stellt die bestverfügbare vergleichende Evidenz im betrachteten Anwendungsgebiet dar. Sowohl die Confounder als auch die Studiendokumente in Form von Studienprotokoll und SAP inkl. der gesamten Methodik für diesen Vergleich wurden von einer dritten Partei unter bestmöglicher Berücksichtigung der methodischen Vorgaben gemäß IQWiG Rapid Report [37] im Jahr 2020 präspezifiziert und auf Basis der finalen Datenschnitte der Tisagenlecleucel-Studien durchgeführt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Der vorliegende adjustierte indirekte Vergleich von Tisagenlecleucel gegenüber SOC basierend auf patientenindividuellen Daten aus einer Registerstudie mit den drei größten Indikationsregistern im deutschsprachigen Raum (ALL-REZ BFM-, ALL-SCT BFM und GMALL-Register) stellt die bestverfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet der r/r pedALL dar. Er sollte entsprechend zur Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>	<p>Als externe Vergleichskohorte wurden retrospektive patientenindividuelle Daten aus dem Register der GMALL sowie dem ALL-REZ-BFM- und dem ALL-SZT-BFM-Register herangezogen.</p> <p>Das GMALL-Register schließt seit 2010 Erwachsene mit therapierefraktärer B-Zell-ALL, mit einem Rezidiv nach alloSZT sowie unabhängig von einer alloSZT im zweiten oder späteren Rezidiv ein. Es wurden Daten von Patientinnen und Patienten, die bis September 2017 in das Register eingeschlossen wurden und eine möglichst</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>lange Nachbeobachtungszeit hatten (mindestens bis Ende 2019; N = 68), berücksichtigt. Darüber hinaus wurden Daten von 15 weiteren Patientinnen und Patienten aus einem vorherigen Registerprojekt berücksichtigt (insgesamt N = 83).</p> <p>Das ALL-REZ-BFM-Register schließt seit 2012 Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre) mit therapierefraktärer B-Zell-ALL oder mit einem zweiten oder späteren Rezidiv ein. Es wurden Daten von Patientinnen und Patienten, die bis September 2017 in das Register eingeschlossen wurden und eine möglichst lange Nachbeobachtungszeit hatten (mindestens bis Ende 2019; N = 496), berücksichtigt.</p> <p>Das ALL-SZT-BFM-Register hat zwischen 2003 und 2013 Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre) mit Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation eingeschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt Patientinnen und Patienten mit längst möglicher Nachbeobachtungszeit (N = 640).</p> <p>Die konkrete Vergleichspopulation für den indirekten Vergleich wurde anhand von Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt, welche an die klinischen Studien zu Tisagenlecleucel (ELIANA und ENSIGN)</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>angelehnt waren und zu Beginn mindestens einer Therapielinie erfüllt sein mussten. Laut Protokoll des indirekten Vergleichs wurden keine Kriterien einbezogen, die für die Vergleichspopulation nicht zutreffend oder in den Patientendaten des Registers nicht abbildbar seien. Hierdurch blieben Ein- bzw. Ausschlusskriterien, welche für die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie relevant sein können, teilweise unberücksichtigt.</p> <p>Aus den drei Registern gingen 302 individuelle Patientendaten in die externe Vergleichskohorte ein (GMALL = 83; ALL-REZ-BFM = 115; ALL-SZT-BFM = 104). Eine Darstellung von Baseline-Charakteristika auf Registerebene wurde im Dossier vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt, aber im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme nachgereicht. Diesbezüglich zeigen sich Unterschiede insbesondere dahingehend, dass für die Vergleichskohorte mehr fehlende Werte für die Zeit seit der Erstdiagnose, die Blastenzahl im Knochenmark und den Karnofsky-Index vorliegen. Für die zytogenetischen Erhebungen und das Vorliegen einer extramedullären Erkrankung kann die Anzahl fehlender Werte nicht beurteilt werden, da diese bei fehlender</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>Erhebung der Kategorie „nein“ zugeordnet wurden. Zudem liegen zu der Zeit von der vorherigen kompletten Remission (CR) bis zum Rezidiv keine Daten für die Tisagenlecleucel-Studien vor.</p> <p>Die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen bezüglich der Zeit bis zum Rezidiv nach alloSZT ist unklar. In die Tisagenlecleucel-Studien wurden nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen die alloSZT mindestens 6 Monate vor Tisagenlecleucel-Infusion durchgeführt wurde. Der pharmazeutische Unternehmer führt zwar in seiner schriftlichen Stellungnahme aus, dass auch in den Tisagenlecleucel-Studien Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv nach alloSZT innerhalb von 6 Monaten enthalten sein können, da sich das Einschlusskriterium nicht auf den Studieneinschluss, sondern auf den Zeitpunkt der Tisagenlecleucel-Infusion bezieht. Er legt jedoch keine Daten zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Früh- bzw. Spätrezidiv innerhalb der Tisagenlecleucel-Studien und der externen Vergleichskohorte vor.</p> <p>Gemäß den Ausführungen der Fachgesellschaften im schriftlichen Stellungnahmeverfahren stellt die Zeit bis zum Rezidiv nach alloSZT einen starken prädiktiven Faktor dar, da Patientinnen und Patienten</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>mit einem Frührezidiv (< 6 Monate) eine ungünstige Prognose aufweisen. Im Rahmen der mündlichen Anhörung wurde seitens der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapien (DAG-HSZT) in Bezug auf erwachsene Patientinnen und Patienten ausgeführt, dass im aktuellen Versorgungskontext aufgrund neuerer immuntherapeutischer Behandlungsoptionen die Zeit von alloSZT bis zum Rezidiv als prognostischer Faktor nicht mehr einbezogen wird. Inwieweit dies auch für Kinder und Jugendliche zutrifft, kann unter Berücksichtigung des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung nicht abschließend beurteilt werden.</p> <p>Bezüglich der Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen ist festzustellen, dass Ein- bzw. Ausschlusskriterien, welche für die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie relevant sein können, teilweise nicht berücksichtigt wurden und zu spezifischen Baselinecharakteristika Daten fehlen. Aus Sicht des G-BA ist daher nicht eindeutig dargelegt, ob die gebildete Vergleichskohorte (theoretisch) gleichermaßen für eine CAR-T-Zelltherapie in Frage</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>kommt und somit die Annahme der Positivität zwischen der Patientenpopulation der Tisagenlecleucel-Studien und der Patientenpopulation der externen Vergleichskohorte erfüllt ist.</p> <p>Zur Identifikation von Confoundern wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine systematische Literaturrecherche und eine anschließende Befragung von Expertinnen und Experten zur Einordnung der Confounder durchgeführt. Das Vorgehen wird insgesamt als sachgerecht erachtet.</p> <p>Die Adjustierung erfolgte mit dem Propensity-Score-Verfahren der „Fine Stratification Weights“ mit insgesamt 10 Strata und einem „Average treatment effect on the treated (ATT)“-Schätzer.</p> <p>Im Rahmen der durchgeführten Analyse konnten jedoch nicht alle als „wichtig“ und „sehr wichtig“ kategorisierten Confounder berücksichtigt werden. So lagen zu dem Confounder „Folgeerkrankungen nach Vortherapien“ keine Daten in der externen Vergleichskohorte vor. Gemäß Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers in seiner schriftlichen</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>Stellungnahme sollte der Confounder "Früh-/Spätrezidiv (nach Erstdiagnose)" ursprünglich als Confounder in die Analyse eingehen, jedoch wiesen weniger als 80 % der Patientinnen und Patienten in jedem Behandlungsarm in mindestens einer Therapielinie gültige Werte auf. Dies führte dazu, dass das Modell zur Berechnung des Propensity Scores nicht konvergierte und somit eine Analyse unter Berücksichtigung aller sehr wichtigen und wichtigen Confounder nicht durchgeführt werden konnte. Zudem lagen für den Confounder „Zeit seit der vorangegangenen Komplettremission bis zum Rezidiv“ keine Daten für die Tisagenlecleucel-Studien vor. Im Rahmen der mündlichen Anhörung hat der pharmazeutische Unternehmer angegeben, dass die erforderliche Operationalisierung dieses Confounders innerhalb der Tisagenlecleucel-Studien nicht erfasst wurde, da sich der Zeitraum auf das Ansprechen auf die erste durchgeführte Stammzelltransplantation bezieht, die Patientinnen und Patienten jedoch auch mehrere Stammzelltransplantation erhalten haben können. Da gemäß der Patientencharakteristika der Studienpopulationen jedoch < 7 % der Patientinnen und Patienten über die drei Tisagenlecleucel-Studien hinweg zwei</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>Stammzelltransplantationen erhalten haben, erscheint die Begründung des pharmazeutischen Unternehmers nicht nachvollziehbar.</p> <p>Die Zeit zwischen alloSZT und Rezidiv wurde nachträglich mit einem Amendment zum Studienprotokoll aus der Liste der relevanten Confounder entfernt. Gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in der schriftlichen Stellungnahme erfolgte diese Veränderung nach Rücksprache mit den klinischen Expertinnen bzw. Experten. So sei zwar die Zeit seit Stammzelltransplantation bis zum ersten Rezidiv klinisch relevant, der prognostische Stellenwert bei einem folgenden Rezidiv bzw. einer späteren Refraktärität jedoch nicht validiert. Wie oben dargelegt ist die prognostische Relevanz dieses Faktors für Kinder und Jugendliche im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren nicht abschließend beurteilbar. Grundsätzlich sollten Confounder, für die eine prognostische Relevanz zwar nicht eindeutig validiert ist, jedoch auch nicht mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann, für die Adjustierung berücksichtigt werden.</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>Unklarheiten verbleiben unter anderem bezüglich der Einordnung des Confounders „Down-Syndrom“ als „nicht wichtig“. In der Literatur finden sich Angaben dazu, dass Patientinnen und Patienten mit Down-Syndrom aufgrund einer erhöhten Rezidivrate und einer hohen behandlungsbedingten Mortalität durch Infektionen eine ungünstigere Prognose im Vergleich zu Patientinnen und Patienten ohne Down-Syndrom aufweisen. In die Tisagenlecleucel-Studien wurden nur wenige Patientinnen und Patienten mit Down-Syndrom eingeschlossen (jeweils $\leq 8,1\%$). Für die externe Vergleichskohorte liegen hierzu keinen Angaben vor.</p> <p>In der Gesamtschau ist festzustellen, dass aufgrund der fehlenden Berücksichtigung mehrerer als „wichtig“ bzw. „sehr wichtig“ klassifizierter Confounder in der Analyse eine ausreichende Confounder-Adjustierung nicht gegeben ist.</p> <p>Hinzu kommt, dass der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich den ATT-Schätzer vorlegt. Dieser bezieht sich nicht mehr auf die gesamte hergeleitete Vergleichspopulation, sondern auf eine konstruierte Population, die nicht klar beschreibbar ist und ausschließlich den durchschnittlichen Behandlungseffekt unter den</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>behandelten Personen darstellt. Für die Nutzenbewertung ist grundsätzlich der „Average treatment effect (ATE)“ relevant. Diesen legt der pharmazeutische Unternehmer jedoch auch im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens nicht vor und begründet dies damit, dass für den indirekten Vergleich nur diejenige Patientenpopulation relevant sei, die für Tisagenlecleucel infrage kommt. Die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie sollte jedoch bereits bei der Bildung der Vergleichskohorte über die Ein- und Ausschlusskriterien operationalisiert werden, um die Annahme der Positivität zu erfüllen. Die Begründung des pharmazeutischen Unternehmers ist daher nicht sachgerecht.</p> <p>Die oben beschriebenen Gesichtspunkte zu der nicht hinreichend dargelegten Positivität, der unzureichenden Berücksichtigung von als „wichtig“ und „sehr wichtig“ klassifizierten Confoundern in der Analyse und dem Heranziehen des ATT-Schätzers führen dazu, dass das durchgeführte Propensity-Score-Verfahren als nicht valide eingeschätzt wird und die resultierenden Effektschätzer als nicht interpretierbar bewertet werden. Der vorgelegte indirekte Vergleich</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)
		wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.
	Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt RFS ohne Zensierung bei SZT in der Studie ELIANA	
S. 33	<p><u>Ausführungen in der Nutzenbewertung</u></p> <p>Der G-BA stellt bzgl. des Endpunkts „Rezidivfreies Überleben“ in der Studie ELIANA Folgendes fest:</p> <p><i>„Für die Hauptanalyse des Endpunkts wurden Personen, welche nach der Tisagenlecleucel-Infusion zur alloSZT übergangen, zum Zeitpunkt der alloSZT zensiert. Laut SAP sollte eine Sensitivitätsanalyse ohne Zensierung zur alloSZT durchgeführt werden. Diese konnte in den Unterlagen des pU für die Studie ELIANA nicht identifiziert werden.“</i></p> <p><u>Position von Novartis</u></p> <p>Novartis reicht mit der Stellungnahme die Ergebnisse der o.g. Sensitivitätsanalyse für die ITT-Population nach (siehe Tabelle 4 und Abbildung 3 im Anhang B) sowie die entsprechenden Ergebnisse zum Endpunkt RFS mit Zensierung bei SZT in der Studie ELIANA (beide Analysen inkl. der Event- und Zensierungskategorien) (ITT-Population). Hierbei ist zu beachten, dass es keinen Unterschied in</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den Ergebnissen für die FAS- und ITT-Population gibt, da in die Analyse nur Patienten eingeschlossen wurden, die ein Gesamtansprechen von CR oder CRi nach der Infusion erreicht haben.</p> <p>Zusätzlich reicht Novartis mit dieser Stellungnahme weitere Daten ein (s. Anhang F - N): Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt RFS mit und ohne Zensierung bei SZT (inkl. der Event- und Zensierungskategorien) in den Studien ENSIGN und B2001X und LTFU (A2205B) (entsprechend für die in diese Studie übergegangenen Patienten der Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X) sowie weitere Analysen bzgl. Häufigkeiten der SZT in den Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X, jeweils auch unter Berücksichtigung der in die Studie LTFU (A2205B) übergegangenen Patienten.</p> <p>Die Ergebnisse der vorgelegten Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ ohne Zensierung bei SZT in der Studie ELIANA zeigen analog zur Analyse des Endpunkts RFS mit Zensierung bei SZT ein stabiles Plateau ab dem dritten Jahr bis zum aktuellen Datenschnitt. Diese Ergebnisse bestätigen somit die hohe Wahrscheinlichkeit für ein rezidivfreies Überleben über mehrere Jahre für die mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten: Nach 60 Monaten liegt der Anteil der Patienten mit einem rezidivfreien</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>Überleben bei 51 %. Dies bestätigt den kurativen Charakter einer Therapie mit Tisagenlecleucel bei Patienten mit r/r pedALL.</p> <p>Weitere mit dieser Stellungnahme vorgelegte Analysen für den Endpunkt RFS aus den Studien ENSIGN, B2001X und LTFU (A2205B) untermauern die Ergebnisse der Studie ELIANA bzgl. des kurativen Charakters von Tisagenlecleucel im betrachteten Anwendungsgebiet: Sowohl unter Berücksichtigung einer Zensierung als auch ohne Zensierung bei SZT zeigt sich ab dem dritten Jahr bis zum aktuellen Datenschnitt ein Plateau.</p> <p>Die mit der vorliegenden Stellungnahme eingereichten Analysen bzgl. Häufigkeiten der SZT liefern Informationen über die Anzahl und den Zeitpunkt der bei den Studienpatienten durchgeführten Stammzelltransplantationen. Unter den in die Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X eingeschlossenen Patienten (mit und ohne Tisagenlecleucel-Infusion im Rahmen der jeweiligen Studie) haben 42,7 – 63,5 % vor dem Einschluss in die Studie (bei Tisagenlecleucel-nicht infundierten Patienten) bzw. vor einer Tisagenlecleucel-Infusion (bei Tisagenlecleucel-infundierten Patienten) eine Stammzelltransplantation erhalten. Unter den Tisagenlecleucel-infundierten Patienten wurde bei 17,3 - 20,3 % der Patienten eine Stammzelltransplantation nach einer Behandlung mit Tisagenlecleucel - während der Nachbeobachtungszeit</p>	<p>Für den vorliegenden Beschluss werden die im Stellungnahmeverfahren eingereichten Auswertungen zum RFS</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	entweder in der jeweiligen ursprünglichen Behandlungsstudie oder in der Studie LTFU (A2205B) - durchgeführt.	unter Berücksichtigung der Daten der Langzeitnachbeobachtungsstudie A2205B und mit Zensierung der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der alloSZT dargestellt.
	Korrigierte Angaben zur Anzahl der UE Grad 3/4 und SUE in der Studie B2001X	
S. 80	<p><u>Ausführungen in der Nutzenbewertung</u></p> <p>Die Angaben in Tabelle 34 auf S. 80 der Nutzenbewertung zur Studie B2001X bzgl. der Anzahl der UE CTCAE-Grad 3/4 und SUE von Infusion bis Studienwoche 8 sowie der Anzahl der SUE von Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 sind nicht korrekt. Im eingereichten Dossier war bei der Angabe in Tabelle 4-154 zur Anzahl der Patienten mit einem SUE in der Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 der Studie B2001X leider eine fehlerhafte Angabe, die nachfolgend korrigiert wird.</p> <p>Novartis stellt diese Angaben nun in der nachfolgenden Tabelle 2 richtig dar:</p>	

Tabelle 2: Ergebnisse zur Sicherheit in der Studie B2001X (Korrektur der Tabelle 34 der Nutzenbewertung und der Tabelle 4-154 in Modul 4A des Dossiers)

Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse	B2001X	Quelle
Sicherheit		
von Infusion bis Studienwoche 8, n (%)	N=69 (FAS)	
Anzahl der UE CTCAE-Grad 3/4	50 (72,5)	Tab. 63 (s. „Zusatzanalysen 2023“ unter den Studienberichten zu B2001X in Modul 5)
SUE	39 (56,5)	Tab. 14.3.1-4 (CSR)
von Studienwoche 9 bis Studienmonat 12, n (%)	N=60	
SUE	19 (31,7)	Tab. 207 (s. Anhang)

Die Ereignisraten für UE Grad 3/4 und SUE für die Zeit bis zu Studienwoche 8 nach Infusion sind in der Studie B2001X im Vergleich zu den Studien ELIANA und ENSIGN geringer. Ab Studienwoche 9 bis zu Studienmonat 12 sind die Ergebnisse für UE Grad 3/4 und SUE in allen drei Studien vergleichbar [22].

Vorgeschlagene Änderung

Die o.g. Ergebnisse der Studie B2001X bzgl. Sicherheit sind zu korrigieren.

Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach §35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Bewertung der Therapiekosten des IQWiG

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 2	<p>Entsprechend der Angaben im Dossier weist das IQWiG in seiner Bewertung der Therapiekosten von Tisagenlecleucel in Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr Arzneimittelkosten in Höhe von 265.000 € aus.</p> <p><u>Position von Novartis</u></p> <p>Die Angaben in der Bewertung des IQWiG stimmen mit den Angaben im Dossier überein. Nach der Dossiereinreichung am 31.08.2023 wurde jedoch am 15.09.2023 ein neuer Erstattungsbetrag von Tisagenlecleucel in der Lauertaxe veröffentlicht. Der neue Erstattungsbetrag wurde auf Basis der Nutzenbewertung des G-BA von Tisagenlecleucel im Anwendungsgebiet des r/r folliculären Lymphoms (FL) verhandelt und beträgt 239.000 €.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Im Beschluss ist der aktuelle Erstattungsbetrag zu Tisagenlecleucel in Höhe von 239.000 € zu berücksichtigen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach §35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Literaturverzeichnis:

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kymriah® 1,2 × 10⁶ bis 6 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion. Stand April 2023; 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/pdf/022124>, aufgerufen am 20.12.2023.
2. Mateos MK, O'Brien TA, Oswald C, Gabriel M, Ziegler DS, Cohn RJ et al. Transplant-related mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: 25-year retrospective review. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60(9):1520–7. doi: 10.1002/pbc.24559.
3. Gökbuget N, Hehn S, Wolf A. Die akute lymphatische Leukämie (ALL) des Erwachsenen: Wissenswerte Informationen rund um die ALL für Patienten und Angehörige; 2016. Verfügbar unter: https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/e53457/e55049/e54806/ALL_Broschuere.pdf, aufgerufen am 03.07.2023.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Akute Lymphatische Leukämie (ALL). Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen; 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 20.12.2023.
5. European Medicines Agency (EMA). First two CAR-T cell medicines recommended for approval in the European Union; 2018. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-two-car-t-cell-medicines-recommended-approval-european-union>, aufgerufen am 21.12.2023.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. Nutzenbewertung nach Fristablauf. Datum der Veröffentlichung: 1. Dezember 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6982/2023-09-01_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_D-976.pdf, aufgerufen am 18.12.2023.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. Stand: August 2013; 2013. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf, aufgerufen am 20.12.2023.
8. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). S1-Leitlinie Akute lymphoblastische Leukämie – ALL - im Kindesalter. Registernummer 025-014. Version 7.0. Stand 31.05.2021. Gultig bis 30.05.2026.; 2021. Verfügbar unter:

https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-014I_S1_Akute-lymphoblastische-Leukaemie-ALL-im-Kindesalter_2021-07.pdf, aufgerufen am 20.12.2023.

9. Novartis. Oncology Global Development. CTL019 / tisagenlecleucel. Non-Interventional Study Interim Report CCTL019B2401. Registry study to assess the long-term safety of patients with B lymphocyte malignancies treated with tisagenlecleucel. Date of final version of the study report: 26-Aug-2020. EU PAS register number: EUPAS32497. Property of Novartis. Confidential. May not be used, divulged, published or otherwise disclosed without the consent of Novartis. NIS Report Template Version 3.0 dated 14-August-2017; 2022.
10. Novartis. Oncology Clinical Development & Medical Affairs. CTL019 / tisagenlecleucel / Kymriah®. CCTL019B2401. Non-Interventional study with secondary use of data. Annual Safety Report 2022. Data Cut-off: 04-May-2022 (CIBMTR) and 07-April-2022 (EBMT). Release date: 30-Aug-2022. Property of Novartis. Confidential. May not be used, divulged, published or otherwise disclosed without the consent of Novartis; 2022.
11. Bader P, Rossig C, Hutter M, Ayuk FA, Baldus CD, Bücklein VL et al. CD19 CAR T cells are an effective therapy for posttransplant relapse in patients with B-lineage ALL: real-world data from Germany. *Blood Adv* 2023; 7(11):2436–48. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008981.
12. Attarbaschi A. Immuntherapien bei Kindern und Jugendlichen mit akuter lymphoblastischer Leukämie und hochmalignen Lymphomen. *Paediatr. Paedolog.* 2023; 58(6):276–82. doi: 10.1007/s00608-023-01154-5.
13. Klein F. CAR-T-Zell-Therapie könnte für Kinder und junge Erwachsene kurativ sein. EHA 2022 Congress. Medical Tribune. Verfügbar unter: <https://www.medical-tribune.de/medizin-und-forschung/artikel/car-t-zell-therapie-koennte-fuer-kinder-und-junge-erwachsene-kurativ-sein>, aufgerufen am 20.12.2023.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wortprotokoll. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V, hier: Wirkstoff Tisagenlecleucel (D-529). 10. August 2020; 10.8.2020.
15. Schrappe M. Detection and management of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014; 2014(1):244–9. doi: 10.1182/asheducation-2014.1.244.
16. Berry DA, Zhou S, Higley H, Mukundan L, Fu S, Reaman GH et al. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017; 3(7):e170580. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0580.
17. Short NJ, Zhou S, Fu C, Berry DA, Walter RB, Freeman SD et al. Association of Measurable Residual Disease With Survival Outcomes in Patients With Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2020; 6(12):1890–9. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.4600.

18. Merryman RW, Redd RA, Taranto E, Ahmed G, Jeter E, McHugh KM et al. Minimal residual disease in patients with diffuse large B-cell lymphoma undergoing autologous stem cell transplantation. *Blood Adv* 2022; 7(17):4748–59. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007706.
19. Dekker SE, Rea D, Cayuela J-M, Arnhardt I, Leonard J, Heuser M. Using Measurable Residual Disease to Optimize Management of AML, ALL, and Chronic Myeloid Leukemia. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2023; 43:e390010. doi: 10.1200/EDBK_390010.
20. European Medicines Agency (EMA). Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of Advanced Therapy Medicinal Products. Draft. 25 January 2018. EMEA/149995/2008 rev.1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-safety-and-efficacy-follow-and-risk-management-advanced-therapy-medicinal-products-revision-1_en.pdf, aufgerufen am 20.12.2023.
21. Novartis. Clinical Development. CTL019/ tisagenlecleucel/ Kymriah®. CCTL019A2205B. Long-Term Follow-up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CAR T-Cell Therapy. Annual Safety Report. Data Cut-off: 03-Apr-2023. Release date: 15-Sep-2023. Property of Novartis. Confidential. May not be used, divulged, published or otherwise disclosed without the consent of Novartis.; 2023.
22. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Tisagenlecleucel (Kymriah®). Modul 4 A. Refraktäre oder rezidierte pädiatrische akute lymphatische B-Zell-Leukämie. Stand: 31.08.2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6981/2023_08_31_Modul4A_Tisagenlecleucel.pdf, aufgerufen am 20.12.2023.
23. European Medicines Agency (EMA). Summary of the Risk Management Plan for Kymriah (tisagenlecleucel); 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/kymriah-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf, aufgerufen am 20.12.2023.
24. Novartis Pharma GmbH. Chief Medical Office & Patient Safety. Tisagenlecleucel. CTL019. EU Safety Risk Management Plan. Version number: 5.1. PSUR-Datenschnitt: 12.08.2021. Property of Novartis. Confidential. May not be used, divulged, published or otherwise disclosed without the consent of Novartis; 28.7.2022.
25. Pasquini MC, Hu Z-H, Curran K, Laetsch T, Locke F, Rouce R et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv* 2020; 4(21):5414–24. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003092.
26. Bonaldo G, Montanaro N, AlbertoVaccheri, Motola D. Safety profile of chimeric antigen receptor T-cell immunotherapies (CAR-T) in clinical practice. *Eur J Clin Pharmacol* 2021; 77(8):1225–34. doi: 10.1007/s00228-021-03106-z.
27. Meng J, Wu X, Sun Z, Xun R, Liu M, Hu R et al. Efficacy and Safety of CAR-T Cell Products Axicabtagene Ciloleucel, Tisagenlecleucel, and Lisocabtagene Maraleucel for the Treatment of Hematologic Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol* 2021; 11:698607. doi: 10.3389/fonc.2021.698607.

28. Cappell KM, Kochenderfer JN. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far. *Nat Rev Clin Oncol* 2023; 20(6):359–71. doi: 10.1038/s41571-023-00754-1.
29. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Tisagenlecleucel (Kymriah®). Modul 3 A. Refraktäre oder rezidierte pädiatrische akute lymphatische B-Zell-Leukämie. Stand: 31.08.2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6974/2023_08_31_Modul3A_Tisagenlecleucel.pdf, aufgerufen am 20.12.2023.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib. Vom 16. April 2015; 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3187/2015-04-16_AM-RL-XII_Ibrutinib_2014-11-01-D-141_TrG.pdf, aufgerufen am 21.12.2023.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Obinutuzumab. Vom 5. Februar 2015; 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3098/2015-02-05_AM-RL-XII_Obinutuzumab_2014-08-15-D-120_TrG.pdf, aufgerufen am 21.12.2023.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lumasiran (Hyperoxalurie). Vom 1. Juli 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7656/2021-07-01_AM-RL-XII_Lumasiran_D-622_TrG.pdf, aufgerufen am 21.12.2023.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Tisagenlecleucel Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie). Vom 17. September 2020; 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6854/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_ALL_D-529_TrG.pdf, aufgerufen am 21.12.2023.
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. Rapid Report; 2020. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf, aufgerufen am 21.12.2023.
35. V Stackelberg A, Jäschke K, Jousseau E, Templin C, Jeratsch U, Kosmides D et al. Tisagenlecleucel vs. historical standard of care in children and young adult patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2023; 37(12):2346–55. doi: 10.1038/s41375-023-02042-4.

36. Stuart EA, Lee BK, Leacy FP. Prognostic score-based balance measures can be a useful diagnostic for propensity score methods in comparative effectiveness research. *J Clin Epidemiol* 2013; 66(8 Suppl):S84-S90.e1. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.01.013.
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 863. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. Rapid Report. V1.1. Stand: 13.05.2020; 2020. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf, aufgerufen am 21.12.2023.

Anhang

Tabellenverzeichnis.....	100
Abbildungsverzeichnis.....	102
A. Risiko-Management-Plan	103
B. Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ohne Zensierung bei SZT in der Studie ELIANA: ITT-Population (Sensitivitätsanalyse)	106
C. Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben mit Zensierung bei SZT in der Studie ELIANA: ITT-Population	111
D. Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ohne Zensierung bei SZT in der Studie ELIANA (LTFU (A2205B)): ITT-Population	116
E. Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben mit Zensierung bei SZT in der Studie ELIANA (LTFU (A2205B)): ITT-Population	120
F. Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ohne Zensierung bei SZT in der Studie ENSIGN: ITT-Population	124
G. Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben mit Zensierung bei SZT in der Studie ENSIGN: ITT-Population	128
H. Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ohne Zensierung bei SZT in der Studie ENSIGN (LTFU (A2205B)): ITT-Population	132
I. Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben mit Zensierung bei SZT in der Studie ENSIGN (LTFU (A2205B)): ITT-Population	136
J. Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ohne Zensierung bei SZT in der Studie B2001X: ITT-Population	140
K. Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben mit Zensierung bei SZT in der Studie B2001X: ITT-Population	143
L. Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ohne Zensierung bei SZT in der Studie B2001X (LTFU (A2205B)): ITT-Population	146
M. Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben mit Zensierung bei SZT in der Studie B2001X (LTFU (A2205B)): ITT-Population	149
N. Anzahl der Patienten mit SZT in den Studien ELIANA, ENSIGN, B2001X sowie LTFU (A2205B)	153
O. Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus der Studie B2001X mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156

P. Darstellung von Baseline-Charakteristika auf Registerebene aus dem indirekten Vergleich (Tisagenlecleucel vs. Externe Kontrolle; adjustiert; ITT-Population) 159

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis.....	2
Tabelle 2: Ergebnisse zur Sicherheit in der Studie B2001X (Korrektur der Tabelle 34 der Nutzenbewertung und der Tabelle 4-154 in Modul 4A des Dossiers).....	91
Tabelle 3: Laufende zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten gemäß RMP	103
Tabelle 4: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ohne Zensierung bei SZT in der Studie ELIANA: ITT-Population (Sensitivitätsanalyse)	106
Tabelle 5: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben mit Zensierung bei SZT in der Studie ELIANA: ITT-Population	111
Tabelle 6: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ohne Zensierung bei SZT in der Studie ELIANA (LTFU (A2205B)): ITT-Population	116
Tabelle 7: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben mit Zensierung bei SZT in der Studie ELIANA (LTFU (A2205B)): ITT-Population...	120
Tabelle 8: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ohne Zensierung bei SZT in der Studie ENSIGN: ITT-Population	124
Tabelle 9: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben mit Zensierung bei SZT in der Studie ENSIGN: ITT-Population	128
Tabelle 10: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ohne Zensierung bei SZT in der Studie ENSIGN (LTFU (A2205B)): ITT-Population	132
Tabelle 11: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben mit Zensierung bei SZT in der Studie ENSIGN (LTFU (A2205B)): ITT-Population	136
Tabelle 12: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ohne Zensierung bei SZT in der Studie B2001X: ITT-Population.....	140
Tabelle 13: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben mit Zensierung bei SZT in der Studie B2001X: ITT-Population	143
Tabelle 14: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ohne Zensierung bei SZT in der Studie B2001X (LTFU (A2205B)): ITT-Population	146
Tabelle 15: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben mit Zensierung bei SZT in der Studie B2001X (LTFU (A2205B)): ITT-Population	149
Tabelle 16: Anzahl der Patienten mit SZT in der Studie ELIANA.....	153
Tabelle 17: Anzahl der Patienten mit SZT in der Studie ENSIGN	153
Tabelle 18: Anzahl der Patienten mit SZT in der Studie B2001X	155
Tabelle 19: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus der Studie B2001X mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156

Tabelle 20: Darstellung von Baseline-Charakteristika auf Registerebene (Pool (ITT) vs. Externe Kontrolle; adjustierter Vergleich)	159
Tabelle 21: Darstellung von Baseline-Charakteristika auf Registerebene (ELIANA (ITT) vs. Externe Kontrolle; adjustierter Vergleich).....	166

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: PS-Verteilung für Tisagenlecleucel (gepoolt) vs. SOC, FAS, ungewichtet	67
Abbildung 2: PS-Verteilung für Tisagenlecleucel (gepoolt) vs. SOC, ITT, ungewichtet	68
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ohne Zensierung bei SZT in der Studie ELIANA: ITT-Population (Sensitivitätsanalyse)	109
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben mit Zensierung bei SZT in der Studie ELIANA: ITT-Population	114
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ohne Zensierung bei SZT in der Studie ELIANA (LTFU (A2205B)): ITT-Population	119
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben mit Zensierung bei SZT in der Studie ELIANA (LTFU (A2205B)): ITT-Population	123
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ohne Zensierung bei SZT in der Studie ENSIGN: ITT-Population.....	126
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben mit Zensierung bei SZT in der Studie ENSIGN: ITT-Population	130
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ohne Zensierung bei SZT in der Studie ENSIGN (LTFU (A2205B)): ITT-Population	135
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben mit Zensierung bei SZT in der Studie ENSIGN (LTFU (A2205B)): ITT-Population	139
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ohne Zensierung bei SZT in der Studie B2001X: ITT-Population.....	142
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben mit Zensierung bei SZT in der Studie B2001X: ITT-Population.....	145
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ohne Zensierung bei SZT in der Studie B2001X (LTFU (A2205B)): ITT-Population	148
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben mit Zensierung bei SZT in der Studie B2001X (LTFU (A2205B)): ITT-Population	152

A. Risiko-Management-Plan

Tabelle 3: Laufende zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten gemäß RMP

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Termin der Einreichung
CCTL019B2401 (PASS) Nicht-interventionelle Studie einer Sekundärdatenanalyse aus Registern (einschließlich CIBMTR und EBMT) zur Bewertung der Langzeitsicherheit bei Patienten, deren maligne Erkrankungen mit CAR-T-Therapien behandelt wurden (laufend)	Das primäre Ziel ist die Bewertung der Sicherheit bei Patienten mit Malignitäten der B-Lymphozyten, die im Real-World-Setting mit Tisagenlecleucel behandelt wurden.	<ul style="list-style-type: none"> • Zytokin-Freisetzungssyndrom • Schwerwiegende neurologische Nebenwirkungen • Infektionen • Tumor-Lyse-Syndrom • Länger anhaltende Depletion normaler B-Zellen / Agammaglobulinämie • Hämatopoetische Erkrankungen einschließlich Zytopenien • Zerebrales Ödem • Sekundäre Malignome (einschließlich Oligo- / Monoklonalität der Insertionsstelle des Vektors) - soweit durchführbar • Neuauftreten oder Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung • Verschlimmerung der Graft-versus-Host-Reaktion • Übertragung von Infektionserregern 	Beginn der Datenerfassung (erste Visite des ersten Patienten) Voraussichtliches Ende der Studie Zwischenberichte Finaler Bericht der Studienergebnisse	Dezember 2018 Dezember 2037 Jährliche Berichte (basierend auf CIBMTR- und EBMT-Registerdaten), halbjährliche Berichte (basierend auf EBMT-Registerdaten) und 5-Jahres-Interimsanalysen (Erstbericht 2020) Dezember 2038

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Termin der Einreichung
		<ul style="list-style-type: none"> Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit Anwendung bei Patienten mit HBV / HCV / HIV Anwendung bei Patienten mit aktiver ZNS-Beteiligung der malignen Erkrankung Langzeitsicherheit 		
Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Termin der Einreichung
CCTL019A2205B Langzeit-Follow-up-Studie bei Patienten, die eine lentiviral-basierte, CD19-gerichtete CAR-T-Zelltherapie erhalten haben (laufend)	<p>Das primäre Ziel der Studie ist die Beschreibung von ausgewählten, verzögerten unerwünschten Ereignissen, die gemäß der aktuellen Richtlinien der Gesundheitsbehörde vermutlich im Zusammenhang mit einer früheren CD19-CAR-T-Zelltherapie stehen.</p> <p>Folgende sekundäre Ziele werden verfolgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Überwachung der Persistenz des CD19 CAR-Transgens im peripheren Blut Überwachung der RCL-Expression Beurteilung der Langzeitwirksamkeit von CD19 CAR-T 	<ul style="list-style-type: none"> Zytokin-Freisetzungssyndrom Schwerwiegende neurologische Nebenwirkungen Infektionen Tumor-Lyse-Syndrom Länger anhaltende B-Zell-Depletion / Agammglobulinämie Hämatopoetische Erkrankungen einschließlich Zytopenien Zerebrales Ödem Entstehung replikationsfähiger Lentiviren Sekundäre Malignome (einschließlich Oligo- / 	<p>Beginn der Datenerfassung (erste Visite des ersten Patienten)</p> <p>Voraussichtliches Ende der Studie</p> <p>Zwischenberichte</p> <p>Finaler Bericht der Studienergebnisse</p>	<p>November 2015</p> <p>Dezember 2036</p> <p>Jährliche Berichte und 5-Jahres-Interimsanalysen (Erstbericht 2020)</p> <p>Dezember 2037</p>

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Termin der Einreichung
	<ul style="list-style-type: none"> • Überwachung der Lymphozytenwerte • Beschreibung von Wachstum, Entwicklung und weiblichem Fortpflanzungsstatus bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstinfusion von CD19-CAR-T-Zellen < 18 Jahre alt waren 	<p>Monoklonalität der Insertionsstelle des Vektors)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neuauftreten oder Verschlimmerung einer Autoimmun-erkrankung • Verschlimmerung der Graft-versus-Host-Reaktion • Übertragung von Infektionserregern • Langzeitsicherheit • Immunogenität 		
Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis				

B. Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ohne Zensurierung bei SZT in der Studie ELIANA: ITT-Population (Sensitivitätsanalyse)

Tabelle 4: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ohne Zensurierung bei SZT in der Studie ELIANA: ITT-Population (Sensitivitätsanalyse)

CCTL019B2202 GermanDossier pedALL - Analysis cut-off date: 17 November 2022

Table 313
Relapse free survival (RFS) without censoring HSCT by local investigator assessment and IRC assessment
ITT-Population

	Local assessment N=67	IRC assessment N=67
Events/Responders (%)	27/67 (40.3)	27/67 (40.3)
Relapse	27/67 (40.3)	27/67 (40.3)
Censored/Responders (%)	40/67 (59.7)	40/67 (59.7)
Adequate assessment no longer available	26/67 (38.8)	26/67 (38.8)
New cancer therapy other than HSCT	9/67 (13.4)	9/67 (13.4)
Ongoing without event	4/67 (6.0)	4/67 (6.0)
Withdrew Consent	1/67 (1.5)	1/67 (1.5)
Maximum follow-up (months)	60.5	60.2
Median follow-up (months)	20.04	20.04
Percentiles (95% CI) [1]		
25th	8.6 (4.9, 22.7)	8.6 (4.9, 20.0)
50th	NE (22.7, NE)	NE (22.7, NE)
75th	NE	NE
% Event-free probability estimates (95% CI) [2]		
Month 3	93.7 (84.2, 97.6)	93.7 (84.1, 97.6)
Month 6	82.1 (69.9, 89.7)	82.0 (69.8, 89.6)
Month 9	69.9 (56.5, 79.9)	69.8 (56.4, 79.8)

	Local assessment N=67	IRC assessment N=67
Month 12	69.9 (56.5, 79.9)	69.8 (56.4, 79.8)
Month 15	68.0 (54.4, 78.3)	67.9 (54.3, 78.2)
Month 18	66.0 (52.3, 76.7)	66.0 (52.2, 76.6)
Month 21	64.1 (50.3, 75.0)	64.0 (50.2, 74.9)
Month 24	62.1 (48.2, 73.3)	62.0 (48.1, 73.2)
Month 27	62.1 (48.2, 73.3)	62.0 (48.1, 73.2)
Month 30	60.1 (46.1, 71.5)	60.0 (46.0, 71.5)
Month 33	60.1 (46.1, 71.5)	58.0 (44.0, 69.7)
Month 36	58.1 (44.1, 69.8)	58.0 (44.0, 69.7)
Month 39	58.1 (44.1, 69.8)	58.0 (44.0, 69.7)
Month 42	58.1 (44.1, 69.8)	58.0 (44.0, 69.7)
Month 45	53.4 (39.2, 65.7)	53.4 (39.2, 65.7)
Month 48	51.0 (36.7, 63.6)	51.0 (36.7, 63.6)
Month 51	51.0 (36.7, 63.6)	51.0 (36.7, 63.6)
Month 54	51.0 (36.7, 63.6)	51.0 (36.7, 63.6)
Month 57	51.0 (36.7, 63.6)	51.0 (36.7, 63.6)
Month 60	51.0 (36.7, 63.6)	51.0 (36.7, 63.6)
Month 63	NE	NE

- ITT-Population (Enrolled Set) = All patients who meet all inclusion/exclusion criteria, and whose apheresis product is received and accepted by the manufacturing facility.

- Only patients who achieved best overall response (BOR) of CR or CRi are included.

- Time is relative to onset of remission, 1 month=30.4375 days.

[1] Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

[2] % Event-free probability estimate is the estimated probability that a patient will remain event-free up to the specified time point. % Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates; Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

/vob/CCTL019/haq/haq_eu_7/pgm/eff/t313_gd_b2202.sas@@/main/CHECKEDOUT 14DEC23:09:03

Final

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ohne Zensurierung bei SZT in der Studie ELIANA: ITT-Population (Sensitivitätsanalyse)

CCTL019B2202 GermanDossier pedALL - Analysis cut-off date: 17 November 2022

Figure 64 (Page 1 of 2)
Kaplan-Meier plot of relapse-free survival (RFS) without censoring HSCT
by independent review committee (IRC) and local investigator's assessment
ITT-Population

Assessment: IRC

Numer of patients still at risk
67 58 48 40 37 36 34 33 31 31 30 29 27 26 25 23 20 19 19 18 1 0

- ITT-Population = All patients who meet all inclusion/exclusion and whose apheresis product is received and accepted by the manufacturing facility.
- Only patients who achieved best overall response (BOR) of CR or CRi are included.
- Time is relative to onset of remission, 1 month=30.4375 days.

/vob/CCTL019/haq/haq_eu_7/pgm/eff/f64_gd_b2202.sas@@/main/CHECKEDOUT 14DEC23:08:51

Final

Figure 64 (Page 2 of 2)
Kaplan-Meier plot of relapse-free survival (RFS) without censoring HSCT
by independent review committee (IRC) and local investigator's assessment
ITT-Population

Assessment: Local

Number of patients still at risk
67 59 48 40 37 36 34 33 31 31 30 30 27 26 25 23 20 19 19 18 2 0

- ITT-Population = All patients who meet all inclusion/exclusion and whose apheresis product is received and accepted by the manufacturing facility.

- Only patients who achieved best overall response (BOR) of CR or CRi are included.

- Time is relative to onset of remission, 1 month=30.4375 days.

/vob/CCTL019/haq/haq_eu_7/pgm/eff/f64_gd_b2202.sas@@/main/CHECKEDOUT 14DEC23:08:51

Final

C. Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben mit Zensierung bei SZT in der Studie ELIANA: ITT-Population

Tabelle 5: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben mit Zensierung bei SZT in der Studie ELIANA: ITT-Population

CCTL019B2202 GermanDossier pedALL - Analysis cut-off date: 17 November 2022

Table 312
Relapse free survival (RFS) censoring HSCT by local investigator assessment and IRC assessment
ITT-Population

	Local assessment N=67	IRC assessment N=67
Events/Responders (%)	26/67 (38.8)	26/67 (38.8)
Relapse	26/67 (38.8)	26/67 (38.8)
Censored/Responders (%)	41/67 (61.2)	41/67 (61.2)
Adequate assessment no longer available	19/67 (28.4)	19/67 (28.4)
HSCT	8/67 (11.9)	8/67 (11.9)
New cancer therapy other than HSCT	9/67 (13.4)	9/67 (13.4)
Ongoing without event	4/67 (6.0)	4/67 (6.0)
Withdrew Consent	1/67 (1.5)	1/67 (1.5)
Maximum follow-up (months)	60.5	60.2
Median follow-up (months)	10.74	10.74
Percentiles (95% CI) [1]		
25th	8.3 (4.9, 17.8)	8.3 (4.9, 17.8)
50th	46.8 (17.8, NE)	46.8 (17.8, NE)
75th	NE	NE
% Event-free probability estimates (95% CI) [2]		
Month 3	93.7 (84.0, 97.6)	93.6 (83.9, 97.6)
Month 6	81.2 (68.6, 89.2)	81.1 (68.5, 89.1)

	Local assessment N=67	IRC assessment N=67
Month 9	68.1 (54.1, 78.6)	68.0 (54.0, 78.5)
Month 12	68.1 (54.1, 78.6)	68.0 (54.0, 78.5)
Month 15	65.9 (51.7, 76.8)	65.8 (51.6, 76.7)
Month 18	63.6 (49.2, 74.9)	63.5 (49.1, 74.9)
Month 21	61.3 (46.8, 73.0)	61.2 (46.7, 72.9)
Month 24	59.1 (44.4, 71.1)	59.0 (44.3, 71.0)
Month 27	59.1 (44.4, 71.1)	59.0 (44.3, 71.0)
Month 30	56.8 (42.1, 69.1)	56.7 (42.0, 69.0)
Month 33	56.8 (42.1, 69.1)	54.4 (39.7, 67.0)
Month 36	54.5 (39.8, 67.1)	54.4 (39.7, 67.0)
Month 39	54.5 (39.8, 67.1)	54.4 (39.7, 67.0)
Month 42	54.5 (39.8, 67.1)	54.4 (39.7, 67.0)
Month 45	52.1 (37.4, 65.0)	52.1 (37.4, 64.9)
Month 48	49.8 (35.1, 62.8)	49.7 (35.0, 62.8)
Month 51	49.8 (35.1, 62.8)	49.7 (35.0, 62.8)
Month 54	49.8 (35.1, 62.8)	49.7 (35.0, 62.8)
Month 57	49.8 (35.1, 62.8)	49.7 (35.0, 62.8)
Month 60	49.8 (35.1, 62.8)	49.7 (35.0, 62.8)
Month 63	NE	NE

- ITT-Population = All patients who meet all inclusion/exclusion criteria, and whose apheresis product is received and accepted by the manufacturing facility.

- Only patients who achieved best overall response (BOR) of CR or CRi are included.

- Time is relative to onset of remission, 1 month=30.4375 days.

[1] Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

[2] % Event-free probability estimate is the estimated probability that a patient will remain event-free up

to the specified time point. % Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates; Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

/vob/CCTL019/haq/haq_eu_7/pgm/eff/t312_gd_b2202.sas@@/main/CHECKEDOUT 14DEC23:09:04

Final

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben mit Zensierung bei SZT in der Studie ELIANA: ITT-Population

CCTL019B2202 GermanDossier pedALL - Analysis cut-off date: 17 November 2022

Figure 63 (Page 1 of 2)
Kaplan-Meier plot of relapse-free survival (RFS) censoring HSCT
by independent review committee (IRC) and local investigator's assessment
ITT-Population

Assessment: IRC

Number of patients still at risk
67 57 44 36 31 30 28 27 26 26 25 24 24 24 23 22 20 19 19 18 1 0

- ITT-Population = All patients who meet all inclusion/exclusion and whose apheresis product is received and accepted by the manufacturing facility.
- Only patients who achieved best overall response (BOR) of CR or CRi are included.
- Time is relative to onset of remission, 1 month=30.4375 days.

/vob/CCTL019/haq/haq_eu_7/pgm/eff/f63_gd_b2202.sas@/@/main/CHECKEDOUT 14DEC23:08:51

Final

Figure 63 (Page 2 of 2)
Kaplan-Meier plot of relapse-free survival (RFS) censoring HSCT
by independent review committee (IRC) and local investigator's assessment
ITT-Population

Assessment: Local

Numer of patients still at risk
67 58 44 36 31 30 28 27 26 26 25 25 24 24 23 22 20 19 19 18 2 0

- ITT-Population = All patients who meet all inclusion/exclusion and whose apheresis product is received and accepted by the manufacturing facility.
- Only patients who achieved best overall response (BOR) of CR or CRi are included.
- Time is relative to onset of remission, 1 month=30.4375 days.

/vob/CCTL019/haq/haq_eu_7/pgm/eff/f63_gd_b2202.sas@@/main/CHECKEDOUT 14DEC23:08:51

Final

D. Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ohne Zensurierung bei SZT in der Studie ELIANA (LTFU (A2205B)): ITT-Population

Tabelle 6: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ohne Zensurierung bei SZT in der Studie ELIANA (LTFU (A2205B)): ITT-Population

German Dossier LTFU–Cutoff dates B2205J:24May2019, B2001X:13OCT2020, B2202:17NOV2022, C2201:22Dec2022, A2205B:03May2022

Table 17c
Relapse free survival (RFS) without censoring HSCT - Study B2202
ITT-Population

	All Patients N=67
Events/Responders (%)	27/ 67 (40.3)
Relapse	27/ 67 (40.3)
Censored/Responders (%)	40/ 67 (59.7)
Ongoing without event	24/ 67 (35.8)
Withdrew Consent	1/ 67 (1.5)
Adequate assessment no longer available	6/ 67 (9.0)
New cancer therapy other than HSCT	9/ 67 (13.4)
Maximum follow-up (months)	73.6
Median follow-up (months)	27.76
Percentiles (95% CI) [1]	
25th	8.6 (4.9, 22.7)
50th	N.E. (22.7, N.E.)
75th	N.E.
% Event-free probability estimates (95% CI) [2]	
Month 3	93.9 (84.5, 97.7)
Month 6	82.5 (70.7, 89.9)
Month 9	70.8 (57.6, 80.5)

	All Patients N=67
Month 12	70.8 (57.6, 80.5)
Month 15	69.0 (55.7, 79.0)
Month 18	67.1 (53.7, 77.4)
Month 21	65.2 (51.7, 75.8)
Month 24	63.4 (49.8, 74.2)
Month 27	63.4 (49.8, 74.2)
Month 30	61.5 (47.8, 72.6)
Month 33	59.6 (45.9, 71.0)
Month 36	59.6 (45.9, 71.0)
Month 39	59.6 (45.9, 71.0)
Month 42	59.6 (45.9, 71.0)
Month 45	55.7 (41.9, 67.4)
Month 48	53.7 (39.9, 65.6)
Month 51	53.7 (39.9, 65.6)
Month 54	53.7 (39.9, 65.6)
Month 57	53.7 (39.9, 65.6)
Month 60	53.7 (39.9, 65.6)
Month 63	53.7 (39.9, 65.6)
Month 66	53.7 (39.9, 65.6)
Month 69	53.7 (39.9, 65.6)
Month 72	53.7 (39.9, 65.6)
Month 75	N.E.

[1] Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

[2] % Event-free probability estimate is the estimated probability that a patient will remain event-free up to the specified time point.

% Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates; Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

N.E. = Not estimable.

Pool data from B2202 and A2205B study are considered.

/vob/CCTL019/haq/haq_eu_7/pgm/eff/gd_a2205b_t17c.sas 14DEC23:16:31

Final

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ohne Zensurierung bei SZT in der Studie ELIANA (LTFU (A2205B)): ITT-Population

German Dossier LTFU–Cutoff dates B2205J:24May2019, B2001X:13OCT2020, B2202:17NOV2022, C2201:22Dec2022, A2205B:03May2022

Figure 5c (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of relapse-free survival (RFS) without censoring HSCT – Study B2202
ITT-Population

Number of patients still at risk
67 60 50 42 39 38 36 35 34 34 33 32 31 30 30 28 26 26 26 25 14 12 12 12 2 0

- Only patients who achieved best overall response (BOR) of CR or CRi in B2202 are included.
- Time is relative to onset of remission, 1 month=30.4375 days.
- Pool data from B2002 and A2205B study are considered.

/vob/CCTL019/haq/haq_eu_7/pgm/eff/gd_a2205b_f5c.sas 15DEC23:10:28

Final

E. Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben mit Zensierung bei SZT in der Studie ELIANA (LTFU (A2205B)): ITT-Population

Tabelle 7: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben mit Zensierung bei SZT in der Studie ELIANA (LTFU (A2205B)): ITT-Population

German Dossier LTFU–Cutoff dates B2205J:24May2019, B2001X:13OCT2020, B2202:17NOV2022, C2201:22Dec2022, A2205B:03May2022

Table 18c
Relapse free survival (RFS) censoring HSCT
Study B2202
ITT-Population

	All Patients N=67
Events/Responders (%)	26/ 67 (38.8)
Relapse	26/ 67 (38.8)
Censored/Responders (%)	41/ 67 (61.2)
Ongoing without event	19/ 67 (28.4)
Withdrew Consent	1/ 67 (1.5)
Adequate assessment no longer available	4/ 67 (6.0)
New cancer therapy other than HSCT	9/ 67 (13.4)
HSCT	8/ 67 (11.9)
Maximum follow-up (months)	72.3
Median follow-up (months)	10.74
Percentiles (95% CI) [1]	
25th	8.3 (4.9, 17.8)
50th	46.8 (17.8, N.E.)
75th	N.E.
% Event-free probability estimates (95% CI) [2]	
Month 3	93.6 (83.9, 97.6)

	All Patients N=67
Month 6	81.1 (68.5, 89.1)
Month 9	68.0 (54.0, 78.5)
Month 12	68.0 (54.0, 78.5)
Month 15	65.8 (51.6, 76.7)
Month 18	63.5 (49.1, 74.9)
Month 21	61.2 (46.7, 72.9)
Month 24	59.0 (44.3, 71.0)
Month 27	59.0 (44.3, 71.0)
Month 30	56.7 (42.0, 69.0)
Month 33	54.4 (39.7, 67.0)
Month 36	54.4 (39.7, 67.0)
Month 39	54.4 (39.7, 67.0)
Month 42	54.4 (39.7, 67.0)
Month 45	52.2 (37.5, 65.0)
Month 48	49.9 (35.3, 62.9)
Month 51	49.9 (35.3, 62.9)
Month 54	49.9 (35.3, 62.9)
Month 57	49.9 (35.3, 62.9)
Month 60	49.9 (35.3, 62.9)
Month 63	49.9 (35.3, 62.9)
Month 66	49.9 (35.3, 62.9)
Month 69	49.9 (35.3, 62.9)
Month 72	49.9 (35.3, 62.9)
Month 75	N.E.

[1] Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

[2] % Event-free probability estimate is the estimated probability that a patient will remain event-free up to the specified time point.

% Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates; Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

N.E. = Not estimable.

Pool data from B2202 and A2205B study are considered.

/vob/CCTL019/haq/haq_eu_7/pgm/eff/gd_a2205b_t18c.sas 14DEC23:16:33

Final

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben mit Zensurierung bei SZT in der Studie ELIANA (LTFU (A2205B)): ITT-Population

German Dossier LTFU–Cutoff dates B2205J:24May2019, B2001X:13OCT2020, B2202:17NOV2022, C2201:22Dec2022, A2205B:03May2022

Figure 6c (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of relapse-free survival (RFS) censoring HSCT – Study B2202
ITT-Population

Number of patients still at risk
67 57 44 36 31 30 28 27 26 26 25 24 24 24 24 23 21 21 21 20 12 10 10 10 1 0

- Only patients who achieved best overall response (BOR) of CR or CRi in B2202 are included.
- Time is relative to onset of remission, 1 month=30.4375 days.
- Pool data from B2002 and A2205B study are considered.

/vob/CCTL019/haq/haq_eu_7/pgm/eff/gd_a2205b_f6c.sas 14DEC23:17:39

Final

F. Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ohne Zensurierung bei SZT in der Studie ENSIGN: ITT-Population

Tabelle 8: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ohne Zensurierung bei SZT in der Studie ENSIGN: ITT-Population

CCTL019B2205 GermanDossier - Analysis cut-off date: 24May2019

Table 252
Relapse free survival (RFS) without censoring HSCT by local investigator assessment and IRC assessment
ITT-Population

	Local assessment N=45	IRC assessment N=45
Events/Total (%)	15/45 (33.3)	15/45 (33.3)
Death due to Underlying Cancer	1/45 (2.2)	1/45 (2.2)
Death due to reason other than underlying cancer	1/45 (2.2)	1/45 (2.2)
Relapse	13/45 (28.9)	13/45 (28.9)
Censored/Total (%)	30/45 (66.7)	30/45 (66.7)
Adequate assessment no longer available	8/45 (17.8)	9/45 (20.0)
New cancer therapy other than HSCT	5/45 (11.1)	5/45 (11.1)
Ongoing without event	17/45 (37.8)	16/45 (35.6)
Maximum follow-up (months)	47.1	47.1
Median follow-up (months)	11.53	11.53
Percentiles (95% CI) [1]		
25th	7.6 (3.5, 14.8)	7.6 (4.7, 14.8)
50th	NE (13.6, NE)	NE (13.6, NE)
75th	NE	NE
% Event-free probability estimates (95% CI) [2]		
Month 3	95.6 (83.4, 98.9)	95.6 (83.4, 98.9)
Month 6	78.3 (62.4, 88.1)	78.4 (62.5, 88.2)

	Local assessment N=45	IRC assessment N=45
Month 9	70.5 (53.8, 82.1)	70.6 (53.9, 82.2)
Month 12	67.8 (50.9, 79.9)	67.9 (51.0, 80.0)
Month 15	60.8 (42.9, 74.5)	60.8 (43.0, 74.6)
Month 18	60.8 (42.9, 74.5)	60.8 (43.0, 74.6)
Month 21	60.8 (42.9, 74.5)	60.8 (43.0, 74.6)
Month 24	60.8 (42.9, 74.5)	60.8 (43.0, 74.6)
Month 27	60.8 (42.9, 74.5)	60.8 (43.0, 74.6)
Month 30	60.8 (42.9, 74.5)	60.8 (43.0, 74.6)
Month 33	60.8 (42.9, 74.5)	60.8 (43.0, 74.6)
Month 36	60.8 (42.9, 74.5)	60.8 (43.0, 74.6)
Month 39	60.8 (42.9, 74.5)	60.8 (43.0, 74.6)
Month 42	60.8 (42.9, 74.5)	60.8 (43.0, 74.6)
Month 45	60.8 (42.9, 74.5)	60.8 (43.0, 74.6)
Month 48	NE	NE

- ITT-Population = All patients who meet all inclusion/exclusion criteria, and whose apheresis product is received and accepted by the manufacturing facility.

- Only patients who achieved best overall response (BOR) of CR or CRi are included.

- Time is relative to onset of remission, 1 month=30.4375 days.

[1] Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

[2] % Event-free probability estimate is the estimated probability that a patient will remain event-free up to the specified time point. % Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates; Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

/vob/CCTL019/haq/haq_eu_5/pgm/eff/t252_gd_b2205.sas@@/main/2 13DEC23:16:06

Final

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ohne Zensurierung bei SZT in der Studie ENSIGN: ITT-Population

German Dossier pedALL - Analysis Cut-off date: 24May2019

Figure 53 (Page 1 of 2)
Kaplan-Meier plot of relapse-free survival (RFS) without censoring HSCT by independent review committee (IRC)
and local investigator's assessment
ITT-Population

Assessment: IRC

Number of patients still at risk
45 42 30 27 22 16 14 11 4 3 3 2 2 2 2 2 0

- ITT-Population = All patients who meet all inclusion/exclusion criteria, and whose apheresis product is received and accepted by the manufacturing facility.
- Only patients who achieved best overall response (BOR) of CR or CRi are included.
- Time is relative to onset of remission, 1 month=30.4375 days.

/vob/CCTL019/haq/haq_eu_5/pgm/eff/f53_gd_b2205.sas@@/main/1 13DEC23:16:05

Final

Figure 53 (Page 2 of 2)
Kaplan-Meier plot of relapse-free survival (RFS) without censoring HSCT by independent review committee (IRC)
and local investigator's assessment
ITT-Population

Assessment: Local

Number of patients still at risk
45 42 30 27 22 16 14 12 5 4 3 2 2 2 2 2 0

- ITT-Population = All patients who meet all inclusion/exclusion criteria, and whose apheresis product is received and accepted by the manufacturing facility.

- Only patients who achieved best overall response (BOR) of CR or CRi are included.

- Time is relative to onset of remission, 1 month=30.4375 days.

/vob/CCTL019/haq/haq_eu_5/pgm/eff/f53_gd_b2205.sas@@/main/1 13DEC23:16:05

Final

G. Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben mit Zensierung bei SZT in der Studie ENSIGN: ITT-Population

Tabelle 9: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben mit Zensierung bei SZT in der Studie ENSIGN: ITT-Population

CCTL019B2205 GermanDossier - Analysis cut-off date: 24May2019

Table 251
Relapse free survival (RFS) censoring HSCT by local investigator assessment and IRC assessment
ITT-Population

	Local assessment N=45	IRC assessment N=45
Events/Total (%)	13/45 (28.9)	13/45 (28.9)
Relapse	13/45 (28.9)	13/45 (28.9)
Censored/Total (%)	32/45 (71.1)	32/45 (71.1)
Adequate assessment no longer available	8/45 (17.8)	9/45 (20.0)
HSCT	4/45 (8.9)	4/45 (8.9)
New cancer therapy other than HSCT	5/45 (11.1)	5/45 (11.1)
Ongoing without event	15/45 (33.3)	14/45 (31.1)
Maximum follow-up (months)	47.1	47.1
Median follow-up (months)	10.97	10.97
Percentiles (95% CI) [1]		
25th	7.6 (4.7, NE)	7.6 (4.7, NE)
50th	NE (13.6, NE)	NE (13.6, NE)
75th	NE	NE
% Event-free probability estimates (95% CI) [2]		
Month 3	95.6 (83.4, 98.9)	95.6 (83.4, 98.9)
Month 6	79.4 (62.7, 89.2)	79.5 (62.9, 89.3)
Month 9	73.5 (56.1, 84.9)	73.6 (56.2, 84.9)

	Local assessment N=45	IRC assessment N=45
Month 12	70.4 (52.7, 82.5)	70.5 (52.8, 82.6)
Month 15	62.7 (43.8, 76.8)	62.8 (43.9, 76.9)
Month 18	62.7 (43.8, 76.8)	62.8 (43.9, 76.9)
Month 21	62.7 (43.8, 76.8)	62.8 (43.9, 76.9)
Month 24	62.7 (43.8, 76.8)	62.8 (43.9, 76.9)
Month 27	62.7 (43.8, 76.8)	62.8 (43.9, 76.9)
Month 30	62.7 (43.8, 76.8)	62.8 (43.9, 76.9)
Month 33	62.7 (43.8, 76.8)	62.8 (43.9, 76.9)
Month 36	62.7 (43.8, 76.8)	62.8 (43.9, 76.9)
Month 39	62.7 (43.8, 76.8)	62.8 (43.9, 76.9)
Month 42	62.7 (43.8, 76.8)	62.8 (43.9, 76.9)
Month 45	62.7 (43.8, 76.8)	62.8 (43.9, 76.9)
Month 48	NE	NE

- ITT-Population = All patients who meet all inclusion/exclusion criteria, and whose apheresis product is received and accepted by the manufacturing facility.

- Only patients who achieved best overall response (BOR) of CR or CRi are included.

- Time is relative to onset of remission, 1 month=30.4375 days.

[1] Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

[2] % Event-free probability estimate is the estimated probability that a patient will remain event-free up to the specified time point. % Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates; Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

/vob/CCTL019/haq/haq_eu_5/pgm/eff/t251_gd_b2205.sas@@/main/2 13DEC23:16:06

Final

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben mit Zensurierung bei SZT in der Studie ENSIGN: ITT-Population

German Dossier pedALL - Analysis Cut-off date: 24May2019

Figure 52 (Page 1 of 2)
Kaplan-Meier plot of relapse-free survival (RFS) censoring HSCT by independent review committee (IRC)
and local investigator's assessment
ITT-Population

Assessment: IRC

Numer of patients still at risk
45 41 27 25 20 15 13 10 4 3 3 2 2 2 2 2 0

- ITT-Population = All patients who meet all inclusion/exclusion criteria, and whose apheresis product is received and accepted by the manufacturing facility.
- Only patients who achieved best overall response (BOR) of CR or CRi are included.
- Time is relative to onset of remission, 1 month=30.4375 days.

/vob/CCTL019/haq/haq_eu_5/pgm/eff/f52_gd_b2205.sas@@/main/1 13DEC23:16:05

Final

Zusammenfassende Dokumentation

130

Figure 52 (Page 2 of 2)
Kaplan-Meier plot of relapse-free survival (RFS) censoring HSCT by independent review committee (IRC)
and local investigator's assessment
ITT-Population

Assessment: Local

Number of patients still at risk
45 41 27 25 20 15 13 11 5 4 3 2 2 2 2 2 0

- ITT-Population = All patients who meet all inclusion/exclusion criteria, and whose apheresis product is received and accepted by the manufacturing facility.
- Only patients who achieved best overall response (BOR) of CR or CRi are included.
- Time is relative to onset of remission, 1 month=30.4375 days.

/vob/CCTL019/haq/haq_eu_5/pgm/eff/f52_gd_b2205.sas@@/main/1 13DEC23:16:05

Final

H. Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ohne Zensierung bei SZT in der Studie ENSIGN (LTFU (A2205B)): ITT-Population

Tabelle 10: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ohne Zensierung bei SZT in der Studie ENSIGN (LTFU (A2205B)): ITT-Population

German Dossier LTFU–Cutoff dates B2205J:24May2019, B2001X:13OCT2020, B2202:17NOV2022, C2201:22Dec2022, A2205B:03May2022

Table 17a
Relapse free survival (RFS) without censoring HSCT - Study B2205J
ITT-Population

	All Patients N=45
Events/Responders (%)	18/ 45 (40.0)
Death due to Underlying Cancer	1/ 45 (2.2)
Death due to reason other than underlying cancer	1/ 45 (2.2)
Relapse	16/ 45 (35.6)
Censored/Responders (%)	27/ 45 (60.0)
Ongoing without event	20/ 45 (44.4)
Adequate assessment no longer available	1/ 45 (2.2)
New cancer therapy other than HSCT	6/ 45 (13.3)
Maximum follow-up (months)	86.1
Median follow-up (months)	22.01
Percentiles (95% CI) [1]	
25th	7.6 (4.7, 19.9)
50th	N.E. (13.6, N.E.)
75th	N.E.
% Event-free probability estimates (95% CI) [2]	
Month 3	95.6 (83.4, 98.9)
Month 6	78.7 (62.9, 88.3)

	All Patients N=45
Month 9	71.0 (54.6, 82.5)
Month 12	68.4 (51.8, 80.3)
Month 15	63.1 (46.3, 76.0)
Month 18	63.1 (46.3, 76.0)
Month 21	60.5 (43.7, 73.7)
Month 24	57.9 (41.1, 71.4)
Month 27	57.9 (41.1, 71.4)
Month 30	55.1 (38.4, 69.0)
Month 33	55.1 (38.4, 69.0)
Month 36	55.1 (38.4, 69.0)
Month 39	55.1 (38.4, 69.0)
Month 42	55.1 (38.4, 69.0)
Month 45	55.1 (38.4, 69.0)
Month 48	55.1 (38.4, 69.0)
Month 51	55.1 (38.4, 69.0)
Month 54	55.1 (38.4, 69.0)
Month 57	55.1 (38.4, 69.0)
Month 60	55.1 (38.4, 69.0)
Month 63	55.1 (38.4, 69.0)
Month 66	55.1 (38.4, 69.0)
Month 69	55.1 (38.4, 69.0)
Month 72	55.1 (38.4, 69.0)
Month 75	55.1 (38.4, 69.0)
Month 78	55.1 (38.4, 69.0)
Month 81	55.1 (38.4, 69.0)

	All Patients N=45
Month 84	55.1 (38.4, 69.0)
Month 87	N.E.

[1] Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

[2] % Event-free probability estimate is the estimated probability that a patient will remain event-free up to the specified time point.

% Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates; Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

N.E. = Not estimable.

Pool data from B2205J and A2205B study are considered.

/vob/CCTL019/haq/haq_eu_7/pgm/eff/gd_a2205b_t17a.sas 14DEC23:16:32 Final

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ohne Zensurierung bei SZT in der Studie ENSIGN (LTFU (A2205B)): ITT-Population

German Dossier LTFU–Cutoff dates B2205J:24May2019, B2001X:13OCT2020, B2202:17NOV2022, C2201:22Dec2022, A2205B:03May2022

Figure 5a (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of relapse-free survival (RFS) without censoring HSCT - Study B2205J
ITT-Population

Number of patients still at risk
45 42 31 28 26 24 24 23 21 21 20 18 17 17 17 17 13 13 8 8 6 4 4 4 4 3 3 2 1 0

- Only patients who achieved best overall response (BOR) of CR or CRi in B2205J are included.
- Time is relative to onset of remission, 1 month=30.4375 days.
- Pool data from B2205J and A2205B study are considered.

/vob/CCTL019/haq/haq_eu_7/pgm/eff/gd_a2205b_f5a.sas 15DEC23:10:27

Final

I. Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben mit Zensurierung bei SZT in der Studie ENSIGN (LTFU (A2205B)): ITT-Population

Tabelle 11: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben mit Zensurierung bei SZT in der Studie ENSIGN (LTFU (A2205B)): ITT-Population

German Dossier LTFU–Cutoff dates B2205J:24May2019, B2001X:13OCT2020, B2202:17NOV2022, C2201:22Dec2022, A2205B:03May2022

Table 18a
Relapse free survival (RFS) censoring HSCT
Study B2205J
ITT-Population

	All Patients N=45
Events/Responders (%)	16/ 45 (35.6)
Relapse	16/ 45 (35.6)
Censored/Responders (%)	29/ 45 (64.4)
Ongoing without event	18/ 45 (40.0)
Adequate assessment no longer available	1/ 45 (2.2)
New cancer therapy other than HSCT	6/ 45 (13.3)
HSCT	4/ 45 (8.9)
Maximum follow-up (months)	86.1
Median follow-up (months)	14.75
Percentiles (95% CI) [1]	
25th	7.6 (4.7, 22.0)
50th	N.E. (14.8, N.E.)
75th	N.E.
% Event-free probability estimates (95% CI) [2]	
Month 3	95.6 (83.4, 98.9)
Month 6	79.8 (63.4, 89.4)

	All Patients N=45
Month 9	74.1 (56.9, 85.2)
Month 12	71.1 (53.6, 83.0)
Month 15	65.2 (47.4, 78.2)
Month 18	65.2 (47.4, 78.2)
Month 21	62.2 (44.4, 75.8)
Month 24	59.2 (41.5, 73.3)
Month 27	59.2 (41.5, 73.3)
Month 30	56.3 (38.6, 70.7)
Month 33	56.3 (38.6, 70.7)
Month 36	56.3 (38.6, 70.7)
Month 39	56.3 (38.6, 70.7)
Month 42	56.3 (38.6, 70.7)
Month 45	56.3 (38.6, 70.7)
Month 48	56.3 (38.6, 70.7)
Month 51	56.3 (38.6, 70.7)
Month 54	56.3 (38.6, 70.7)
Month 57	56.3 (38.6, 70.7)
Month 60	56.3 (38.6, 70.7)
Month 63	56.3 (38.6, 70.7)
Month 66	56.3 (38.6, 70.7)
Month 69	56.3 (38.6, 70.7)
Month 72	56.3 (38.6, 70.7)
Month 75	56.3 (38.6, 70.7)
Month 78	56.3 (38.6, 70.7)
Month 81	56.3 (38.6, 70.7)

	All Patients N=45
Month 84	56.3 (38.6, 70.7)
Month 87	N.E.

[1] Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

[2] % Event-free probability estimate is the estimated probability that a patient will remain event-free up to the specified time point.

% Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates; Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

N.E. = Not estimable.

Pool data from B2205J and A2205B study are considered.

/vob/CCTL019/haq/haq_eu_7/pgm/eff/gd_a2205b_t18a.sas 14DEC23:16:34 Final

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben mit Zensierung bei SZT in der Studie ENSIGN (LTFU (A2205B)): ITT-Population

German Dossier LTFU–Cutoff dates B2205J:24May2019, B2001X:13OCT2020, B2202:17NOV2022, C2201:22Dec2022, A2205B:03May2022

Figure 6a (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of relapse-free survival (RFS) censoring HSCT - Study B2205J
ITT-Population

Number of patients still at risk
45 41 28 26 24 22 22 21 20 20 19 17 16 16 16 16 13 13 8 8 6 4 4 4 4 3 3 2 1 0

- Only patients who achieved best overall response (BOR) of CR or CRi in B2205J are included.
- Time is relative to onset of remission, 1 month=30.4375 days.
- Pool data from B2205J and A2205B study are considered.

/vob/CCTL019/haq/haq_eu_7/pgm/eff/gd_a2205b_f6a.sas 14DEC23:17:38

Final

J. Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ohne Zensurierung bei SZT in der Studie B2001X: ITT-Population

Tabelle 12: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ohne Zensurierung bei SZT in der Studie B2001X: ITT-Population

CTL019B2001X GermanDossier - Analysis cut-off date: 13Oct2020

Table 211
Relapse free survival (RFS) without censoring HSCT
ITT-Population

	All Patients N=57
Events/Total (%)	15/57 (26.3)
Death due to Underlying Cancer	1/57 (1.8)
Relapse	14/57 (24.6)
Censored/Total (%)	42/57 (73.7)
Adequate assessment no longer available	36/57 (63.2)
New cancer therapy other than HSCT	4/57 (7.0)
Ongoing without event	2/57 (3.5)
Maximum follow-up (months)	14.4
Median follow-up (months)	8.9
Percentiles (95% CI) (months) [1]	
25th	9.1 (4.6, NE)
50th	14.4 (NE, NE)
75th	14.4 (NE, NE)
% Event-free probability estimate (95% CI) [2]	
Month 3	90.9 (79.5, 96.1)
Month 6	83.0 (69.8, 90.8)
Month 9	76.3 (61.8, 85.8)

	All Patients N=57
Month 12	68.6 (51.1, 81.0)
Month 15	0.0 (NE, NE)

- ITT-Population = All patients who meet all inclusion/exclusion criteria, and whose apheresis product is received and accepted by the manufacturing facility.

- Only patients who achieved best overall response (BOR) of CR or CRi are included.

- Time is relative to onset of remission, 1 month=30.4375 days.

[1] Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

[2] % Event-free probability estimate is the estimated probability that a patient will remain event-free up to the specified time point. % Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates; Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

/vob/CCTL019/haq/haq_eu_6/pgm/eff/t211_gd_b2001x.sas@@/main/2 13DEC23:15:24

Final

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ohne Zensurierung bei SZT in der Studie B2001X: ITT-Population

CTL019B2001X GermanDossier - Analysis cut-off date: 13Oct2020

Figure 44 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of relapse-free survival (RFS) without censoring HSCT
ITT-Population

Number of patients still at risk
57 49 37 28 1 0

- ITT-Population = All patients who meet all inclusion/exclusion criteria, and whose apheresis product is received and accepted by the manufacturing facility.
- Only patients who achieved best overall response (BOR) of CR or CRi are included.
- Time is relative to onset of remission, 1 month=30.4375 days.

/vob/CCTL019/haq/haq_eu_6/pgm/eff/f44_gd_b2001x.sas@@/main/1 13DEC23:15:24

Final

K. Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben mit Zensurierung bei SZT in der Studie B2001X: ITT-Population

Tabelle 13: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben mit Zensurierung bei SZT in der Studie B2001X: ITT-Population

CTL019B2001X GermanDossier - Analysis cut-off date: 13Oct2020

Table 210
Relapse free survival (RFS) censoring HSCT
ITT-Population

	All Patients N=57
Events/Total (%)	15/57 (26.3)
Death due to Underlying Cancer	1/57 (1.8)
Relapse	14/57 (24.6)
Censored/Total (%)	42/57 (73.7)
Adequate assessment no longer available	36/57 (63.2)
HSCT	1/57 (1.8)
New cancer therapy other than HSCT	3/57 (5.3)
Ongoing without event	2/57 (3.5)
Maximum follow-up (months)	14.4
Median follow-up (months)	8.9
Percentiles (95% CI) (months) [1]	
25th	9.1 (4.6, NE)
50th	14.4 (NE, NE)
75th	14.4 (NE, NE)
% Event-free probability estimate (95% CI) [2]	
Month 3	90.8 (79.2, 96.1)
Month 6	82.7 (69.3, 90.6)

	All Patients N=57
Month 9	76.0 (61.5, 85.7)
Month 12	68.4 (50.8, 80.8)
Month 15	0.0 (NE, NE)

- ITT-Population = All patients who meet all inclusion/exclusion criteria, and whose apheresis product is received and accepted by the manufacturing facility.

- Only patients who achieved best overall response (BOR) of CR or CRi are included.

- Time is relative to onset of remission, 1 month=30.4375 days.

[1] Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

[2] % Event-free probability estimate is the estimated probability that a patient will remain event-free up to the specified time point. % Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates; Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

/vob/CCTL019/haq/haq_eu_6/pgm/eff/t210_gd_b2001x.sas@@/main/2 13DEC23:15:24

Final

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben mit Zensierung bei SZT in der Studie B2001X: ITT-Population

CTL019B2001X GermanDossier - Analysis cut-off date: 13Oct2020

Figure 43 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of relapse-free survival (RFS) censoring HSCT
ITT-Population

Number of patients still at risk
57 48 37 28 1 0

- ITT-Population = All patients who meet all inclusion/exclusion criteria, and whose apheresis product is received and accepted by the manufacturing facility.
- Only patients who achieved best overall response (BOR) of CR or CRi are included.
- Time is relative to onset of remission, 1 month=30.4375 days.

/vob/CCTL019/haq/haq_eu_6/pgm/eff/f43_gd_b2001x.sas@@/main/1 13DEC23:15:23

Final

L. Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ohne Zensurierung bei SZT in der Studie B2001X (LTFU (A2205B)): ITT-Population

Tabelle 14: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ohne Zensurierung bei SZT in der Studie B2001X (LTFU (A2205B)): ITT-Population

German Dossier LTFU–Cutoff dates B2205J:24May2019, B2001X:13OCT2020, B2202:17NOV2022, C2201:22Dec2022, A2205B:03May2022

Table 17b
Relapse free survival (RFS) without censoring HSCT - Study B2001X
ITT-Population

	All Patients N=57
Events/Responders (%)	23/ 57 (40.4)
Death due to Underlying Cancer	1/ 57 (1.8)
Death due to reason other than underlying cancer	1/ 57 (1.8)
Relapse	21/ 57 (36.8)
Censored/Responders (%)	34/ 57 (59.6)
Ongoing without event	27/ 57 (47.4)
New cancer therapy other than HSCT	7/ 57 (12.3)
Maximum follow-up (months)	53.5
Median follow-up (months)	28.94
Percentiles (95% CI) [1]	
25th	11.1 (4.7, 27.4)
50th	51.4 (24.0, N.E.)
75th	N.E. (51.4, N.E.)
% Event-free probability estimates (95% CI) [2]	
Month 3	91.1 (79.9, 96.2)
Month 6	84.0 (71.4, 91.3)
Month 9	78.3 (65.0, 87.1)

	All Patients N=57
Month 12	72.3 (58.2, 82.3)
Month 15	70.2 (56.0, 80.6)
Month 18	68.2 (53.8, 78.9)
Month 21	68.2 (53.8, 78.9)
Month 24	66.1 (51.6, 77.2)
Month 27	64.0 (49.4, 75.4)
Month 30	59.8 (45.1, 71.8)
Month 33	59.8 (45.1, 71.8)
Month 36	57.4 (42.6, 69.7)
Month 39	57.4 (42.6, 69.7)
Month 42	57.4 (42.6, 69.7)
Month 45	57.4 (42.6, 69.7)
Month 48	57.4 (42.6, 69.7)
Month 51	57.4 (42.6, 69.7)
Month 54	N.E.

[1] Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

[2] % Event-free probability estimate is the estimated probability that a patient will remain event-free up to the specified time point.

% Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates; Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

N.E. = Not estimable.

Pool data from B2001X and A2205B study are considered.

/vob/CCTL019/haq/haq_eu_7/pgm/eff/gd_a2205b_t17b.sas 14DEC23:16:31

Final

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben ohne Zensurierung bei SZT in der Studie B2001X (LTFU (A2205B)): ITT-Population

German Dossier LTFU–Cutoff dates B2205J:24May2019, B2001X:13OCT2020, B2202:17NOV2022, C2201:22Dec2022, A2205B:03May2022

Figure 5b (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of relapse-free survival (RFS) without censoring HSCT - Study B2001X
ITT-Population

Number of patients still at risk
57 51 45 39 35 34 33 33 32 31 26 26 21 21 14 11 5 4 0

- Only patients who achieved best overall response (BOR) of CR or CRi in B2001X are included.
- Time is relative to onset of remission, 1 month=30.4375 days.
- Pool data from B2001X and A2205B study are considered.

/vob/CCTL019/haq/haq_eu_7/pgm/eff/gd_a2205b_f5b.sas 15DEC23:10:29

Final

M. Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben mit Zensurierung bei SZT in der Studie B2001X (LTFU (A2205B)): ITT-Population

Tabelle 15: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben mit Zensurierung bei SZT in der Studie B2001X (LTFU (A2205B)): ITT-Population

German Dossier LTFU–Cutoff dates B2205J:24May2019, B2001X:13OCT2020, B2202:17NOV2022, C2201:22Dec2022, A2205B:03May2022

Table 18b
Relapse free survival (RFS) censoring HSCT
Study B2001X
ITT-Population

	All Patients N=57
Events/Responders (%)	23/ 57 (40.4)
Death due to Underlying Cancer	1/ 57 (1.8)
Death due to reason other than underlying cancer	1/ 57 (1.8)
Relapse	21/ 57 (36.8)
Censored/Responders (%)	34/ 57 (59.6)
Ongoing without event	26/ 57 (45.6)
New cancer therapy other than HSCT	6/ 57 (10.5)
HSCT	2/ 57 (3.5)
Maximum follow-up (months)	53.5
Median follow-up (months)	28.22
Percentiles (95% CI) [1]	
25th	11.1 (4.7, 24.0)
50th	51.4 (24.0, N.E.)
75th	N.E. (51.4, N.E.)
% Event-free probability estimates (95% CI) [2]	
Month 3	91.0 (79.7, 96.2)

	All Patients N=57
Month 6	83.6 (70.8, 91.1)
Month 9	77.9 (64.3, 86.8)
Month 12	71.7 (57.4, 81.9)
Month 15	69.6 (55.1, 80.2)
Month 18	67.5 (52.9, 78.5)
Month 21	67.5 (52.9, 78.5)
Month 24	65.4 (50.7, 76.7)
Month 27	63.3 (48.5, 74.9)
Month 30	59.0 (44.1, 71.1)
Month 33	59.0 (44.1, 71.1)
Month 36	56.5 (41.6, 69.0)
Month 39	56.5 (41.6, 69.0)
Month 42	56.5 (41.6, 69.0)
Month 45	56.5 (41.6, 69.0)
Month 48	56.5 (41.6, 69.0)
Month 51	56.5 (41.6, 69.0)
Month 54	N.E.

[1] Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

[2] % Event-free probability estimate is the estimated probability that a patient will remain event-free up to the specified time point.

% Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates; Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

N.E. = Not estimable.

Pool data from B2001X and A2205B study are considered.

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben mit Zensierung bei SZT in der Studie B2001X (LTFU (A2205B)): ITT-Population

German Dossier LTFU–Cutoff dates B2205J:24May2019, B2001X:13OCT2020, B2202:17NOV2022, C2201:22Dec2022, A2205B:03May2022

Figure 6b (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of relapse-free survival (RFS) censoring HSCT - Study B2001X
ITT-Population

Number of patients still at risk
57 50 44 38 34 33 32 32 31 30 25 25 20 20 13 11 5 4 0

- Only patients who achieved best overall response (BOR) of CR or CRi in B2001X are included.
- Time is relative to onset of remission, 1 month=30.4375 days.
- Pool data from B2001X and A2205B study are considered.

/vob/CCTL019/haq/haq_eu_7/pgm/eff/gd_a2205b_f6b.sas 14DEC23:17:39

Final

N. Anzahl der Patienten mit SZT in den Studien ELIANA, ENSIGN, B2001X sowie LTFU (A2205B)

Tabelle 16: Anzahl der Patienten mit SZT in der Studie ELIANA

German Dossier LTFU–Cutoff dates B2205J:24May2019, B2001X:13OCT2020, B2202:17NOV2022, C2201:22Dec2022, A2205B:03May2022

Table 15c
Summary of patients with HSCT - Study B2202
ITT-Population

	During parental study N=98 n (%)	During LTFU N=31 n (%)	Anytime N=98 n (%)
Number of patients with any HSCT	69 (70.4)	0	69 (70.4)
CTL019 infused	59 (60.2)	0	59 (60.2)
Prior to CTL019 infusion	48 (49.0)	0	48 (49.0)
Between enrollment and infusion	0	0	0
After CTL019 infusion	18 (18.4)	0	18 (18.4)
CTL019 not infused	10 (10.2)	0	10 (10.2)
Prior to enrollment	10 (10.2)	0	10 (10.2)
After enrollment	0	0	0

/vob/CCTL019/haq/haq_eu_7/pgm/eff/gd_a2205b_t15c.sas@@/main/2 15DEC23:17:19 Final

Tabelle 17: Anzahl der Patienten mit SZT in der Studie ENSIGN

Table 15a
Summary of patients with HSCT - Study B2205J
ITT-Population

	During parental study N=75 n (%)	During LTFU N=31 n (%)	Anytime N=75 n (%)
Number of patients with any HSCT	40 (53.3)	4 (12.9)	43 (57.3)
CTL019 infused	36 (48.0)	4 (12.9)	39 (52.0)
Prior to CTL019 infusion	28 (37.3)	0	28 (37.3)
Between enrollment and infusion	0	0	0
After CTL019 infusion	9 (12.0)	4 (12.9)	13 (17.3)
CTL019 not infused	4 (5.3)	0	4 (5.3)
Prior to enrollment	4 (5.3)	0	4 (5.3)
After enrollment	0	0	0

/vob/CCTL019/haq/haq_eu_7/pgm/eff/gd_a2205b_t15a.sas 15DEC23:14:41

Final

Tabelle 18: Anzahl der Patienten mit SZT in der Studie B2001X

German Dossier LTFU–Cutoff dates B2205J:24May2019, B2001X:13OCT2020, B2202:17NOV2022, C2201:22Dec2022, A2205B:03May2022

Table 15b
Summary of patients with HSCT - Study B2001X
ITT-Population

	During parental study N=74 n (%)	During LTFU N=50 n (%)	Anytime N=74 n (%)
Number of patients with any HSCT	74 (100.0)	13 (26.0)	74 (100.0)
CTL019 infused	69 (93.2)	13 (26.0)	69 (93.2)
Prior to CTL019 infusion	42 (56.8)	0	42 (56.8)
Between enrollment and infusion	0	0	0
After CTL019 infusion	2 (2.7)	13 (26.0)	15 (20.3)
CTL019 not infused	5 (6.8)	0	5 (6.8)
Prior to enrollment	5 (6.8)	0	5 (6.8)
After enrollment	0	0	0

/vob/CCTL019/haq/haq_eu_7/pgm/eff/gd_a2205b_t15b.sas 15DEC23:14:41

Final

O. Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus der Studie B2001X mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 19: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus der Studie B2001X mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CTL019B2001X GermanDossier - Analysis cut-off date: 13Oct2020

Table 207
Serious adverse events (SAE) post CTL019 infusion, regardless of study drug relationship, by primary system organ class, preferred term and maximum CTC grade
Safety Set

Group term Preferred term	All patients N=60				
	All grades n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Timing: >8 weeks to 1 year post CTL019 infusion					
Number of patients with at least one AE	19 (31.7)	2 (3.3)	3 (5.0)	11 (18.3)	3 (5.0)
Blood and lymphatic system disorders					
-Total	2 (3.3)	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0
Febrile neutropenia	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0
Leukocytosis	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	0
Cardiac disorders					
-Total	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0
Tachycardia	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0
General disorders and administration site conditions					
-Total	6 (10.0)	4 (6.7)	1 (1.7)	1 (1.7)	0
Pyrexia	6 (10.0)	4 (6.7)	1 (1.7)	1 (1.7)	0
Infections and infestations					

Timing: >8 weeks to 1 year post CTL019 infusion

Group term Preferred term	All patients N=60				
	All grades n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
-Total	13 (21.7)	0	2 (3.3)	10 (16.7)	1 (1.7)
Device related infection	2 (3.3)	0	0	2 (3.3)	0
Herpes zoster	2 (3.3)	0	2 (3.3)	0	0
Alternaria infection	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0
Aspergillus infection	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0
Bacterial infection	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0
Candida infection	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0
Enterococcal infection	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0
Influenza	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0
Meningitis aseptic	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0
Periorbital cellulitis	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0
Pneumonia	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0
Pneumonia haemophilus	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0
Respiratory syncytial virus infection	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0
Sepsis	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.7)
Septic shock	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0
Tonsillitis	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0
Viral upper respiratory tract infection	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications					
-Total	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0
Splinter	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0

Timing: >8 weeks to 1 year post CTL019 infusion

Group term Preferred term	All patients N=60				
	All grades n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Metabolism and nutrition disorders					
-Total	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0
Lactic acidosis	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)					
-Total	3 (5.0)	0	0	1 (1.7)	2 (3.3)
Acute lymphocytic leukaemia recurrent	2 (3.3)	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)
B precursor type acute leukaemia	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.7)
Nervous system disorders					
-Total	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	0
Dysarthria	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	0
Facial paralysis	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	0

- A patient with multiple adverse events within a group term is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.
- Preferred terms are presented within group term in descending frequency of all grades column, as reported in the All patients column.
- MedDRA version 22.0 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.

/vob/CCTL019/haq/haq_eu_6/pgm/eff/t207_gd_b2001x.sas@@/main/2 14NOV23:10:01

Final

P. Darstellung von Baseline-Charakteristika auf Registerebene aus dem indirekten Vergleich (Tisagenlecleucel vs. Externe Kontrolle; adjustiert; ITT-Population)

Tabelle 20: Darstellung von Baseline-Charakteristika auf Registerebene (Pool (ITT) vs. Externe Kontrolle; adjustierter Vergleich)

Parameter	Category	Tisagenlecleucel N = 236	External control N = 281	Berlin N = 125.4 N_{unw} = 116	Frankfurt N = 48.7 N_{unw} = 63	Wien N = 107.0 N_{unw} = 102
Region - n (%)						
	EU	77 (32.6)	280.3 (99.7)	125.4 (100)	48.7 (100)	106.2 (99.3)
	US	147 (62.3)	0.7 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.7 (0.7)
	ROW	12 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gender - n (%)						
	Female	104 (44.1)	93.2 (33.2)	50.2 (40.1)	11.4 (23.4)	31.6 (29.6)
	Male	132 (55.9)	187.8 (66.8)	75.2 (60.0)	37.3 (76.6)	75.3 (70.4)
Diagnosis of disease - n (%)						
	Yes	236 (100.0)	281 (100.0)	125.4 (100.0)	48.7 (100)	107 (100)
	No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Age at first diagnosis - years						
	N	236	281	125.4	48.7	107
	Missing values	0	0	0	0	0
	Mean	8.1	8.6	6.6	15.6	6.4

Parameter	Category	Tisagenlecleucel N = 236	External control N = 281	Berlin N = 125.4 N _{unw} = 116	Frankfurt N = 48.7 N _{unw} = 63	Wien N = 107.0 N _{unw} = 102
	Standard deviation	5.4	8.3	7.0	10.4	5.5
	Median	7.0	7.1	5.7	13.2	6.0
	Minimum	0	0	0.0	17.0	0.0
	Maximum	22.0	25.0	21.0	25.0	18.0
Age at first diagnosis - n (%)						
	< 10 years	147 (62.3)	188.9 (67.2)	102.7 (81.9)	0 (0.0)	86.2 (80.6)
	10-18 years	72 (30.5)	44.2 (15.7)	22.2 (17.7)	2.2 (4.5)	19.8 (18.5)
	≥ 18 years	17 (7.2)	48.0 (17.1)	0.5 (0.4)	46.5 (95.5)	1.0 (0.9)
Age at baseline - years						
	N	236	281	125.4	48.7	107
	Missing values	0	0	0	0	0
	Mean	12.2	12.8	12.4	16.6	10.9
	Standard deviation	5.7	11.4	12.4	12.6	8.5
	Median	11.5	11.0	9.5	13.7	8.8
	Minimum	3.0	3.0	3.0	17.0	3.0
	Maximum	33.0	25.0	25.0	25.0	22.0

Parameter	Category	Tisagenlecleucel N = 236	External control N = 281	Berlin N = 125.4 N _{unw} = 116	Frankfurt N = 48.7 N _{unw} = 63	Wien N = 107.0 N _{unw} = 102
Age at baseline - n (%)						
	< 10 years	92 (39.0)	91.1 (32.4)	39.2 (31.2)	0 (0.0)	51.9 (48.5)
	10-18 years	96 (40.7)	115.5 (41.1)	68.4 (54.5)	0.5 (1.1)	46.6 (43.6)
	≥ 18 years	48 (20.3)	74.4 (26.5)	17.9 (14.2)	48.1 (98.9)	8.5 (7.9)
Status of disease - n (%)						
	Refractory to previous line of therapy	48 (20.3)	60.6 (21.6)	33.3 (26.5)	27.4 (56.2)	0 (0.0)
	Relapsed after previous line of therapy	188 (79.7)	220.4 (78.4)	92.1 (73.5)	21.3 (43.8)	107 (100)
Time from initial diagnosis to first relapse - n (%)						
	< 18 months	52 (22.0)	50.5 (18.0)	24.5 (19.6)	3.8 (7.9)	22.1 (20.7)
	18-36 months	83 (35.2)	72.2 (25.7)	42.8 (34.2)	1.6 (3.4)	51.7 (48.3)
	> 36 months	84 (35.6)	96.2 (34.2)	58.0 (46.3)	1.2 (2.5)	13.0 (12.1)
	n.a.	17 (7.2)	62.2 (22.1)	0 (0.0)	42.0 (86.3)	20.2 (18.9)
Time from previous CR to relapse - months						

Parameter	Category	Tisagenlecleucel N = 236	External control N = 281	Berlin N = 125.4 N _{unw} = 116	Frankfurt N = 48.7 N _{unw} = 63	Wien N = 107.0 N _{unw} = 102
	N	0	153	125.4	48.7	107
	Missing values	236	128	43	63	22
	Mean	.	18.0	20.5	.	15.8
	Standard deviation	.	22.8	24.7	.	20.8
	Median	.	10.4	12.3	.	8.6
	Minimum	.	1.2	1.2	.	1.6
	Maximum	.	59.33	59.3	.	42.6
Previous HSCT - n (%)						
	No	105 (44.5)	128.7 (45.8)	102.6 (81.8)	26.2 (53.8)	107 (100)
	Yes	131 (55.5)	152.3 (54.2)	22.8 (18.2)	22.5 (46.2)	0 (0.0)
Number of previous lines of therapies - n (%)						
	1	21 (8.9)	20.7 (7.4)	0 (0.0)	20.7 (42.5)	0 (0.0)
	2	85 (36.0)	102.6 (36.5)	77.1 (61.5)	15.9 (32.8)	9.6 (8.9)
	> 2	130 (55.1)	157.7 (56.1)	48.3 (38.5)	12.0 (24.8)	97.4 (91.1)
Number of previous relapses - n (%)						

Parameter	Category	Tisagenlecleucel N = 236	External control N = 281	Berlin N = 125.4 N _{unw} = 116	Frankfurt N = 48.7 N _{unw} = 63	Wien N = 107.0 N _{unw} = 102
	0	0 (0.0)	20.7 (7.4)	0 (0.0)	20.7 (42.5)	0 (0.0)
	1	0 (0.0)	57.6 (20.5)	31.0 (24.8)	17.0 (35.0)	9.6 (8.9)
	2	0 (0.0)	135.1 (48.1)	55.8 (44.5)	10.0 (20.5)	69.3 (64.8)
	≥ 3	0 (0.0)	67.6 (24.1)	38.6 (30.8)	1.0 (2.0)	28.1 (26.2)
	n.a.	236 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Morphologic blast count in BM - n (%)						
	Low	73 (30.9)	70.7 (25.2)	40.1 (32.0)	0 (0.0)	30.6 (28.6)
	High	160 (67.8)	78.8 (28.1)	77.9 (62.1)	0 (0.0)	0.9 (0.9)
	n.a.	3 (1.3)	131.5 (46.8)	7.4 (5.9)	48.7 (100)	75.4 (70.5)
CNS-3 status - n (%)						
	No	236 (100.0)	281 (100.0)	125.4 (100.0)	48.7 (100)	107 (100)
	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypodiploidy - n (%)						
	No or n.a.	233 (98.7)	281 (100.0)	125.4 (100.0)	48.7 (100)	107 (100)
	Yes	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
BCR-ABL - n (%)						
	Negative or n.a.	228 (96.6)	273.3 (97.3)	124.4 (99.3)	41.9 (86.1)	107 (100)

Parameter	Category	Tisagenlecleucel N = 236	External control N = 281	Berlin N = 125.4 N _{unw} = 116	Frankfurt N = 48.7 N _{unw} = 63	Wien N = 107.0 N _{unw} = 102
	Positive	8 (3.4)	7.7 (2.8)	0.9 (0.8)	6.8 (13.9)	0 (0.0)
MLL rearrangement - n (%)						
	No or n.a.	231 (97.9)	271.8 (96.7)	124.8 (99.6)	48.1 (98.9)	98.9 (92.4)
	Yes	5 (2.1)	9.2 (3.3)	0.5 (0.4)	0.5 (1.1)	8.1 (7.6)
Baseline extramedullary disease presence - n (%)						
	No or n.a.	212 (89.8)	246.9 (87.9)	125.4 (100.0)	42.7 (87.8)	78.9 (73.3)
	Yes	24 (10.2)	34.1 (12.1)	0 (0.0)	6.0 (12.2)	28.1 (26.3)
Karnofsky-Index - n (%)						
	10	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	20	0 (0.0)	1 (0.3)	1.0 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
	30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	40	0 (0.0)	2.6 (0.9)	2.6 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	50	5 (2.1)	4.1 (1.4)	4.1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	60	7 (3.0)	11.5 (4.1)	11.5 (9.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	70	16 (6.8)	17.0 (6.1)	17.0 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	80	35 (14.8)	25.5 (9.1)	25.5 (20.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

Parameter	Category	Tisagenlecleucel N = 236	External control N = 281	Berlin N = 125.4 N _{unw} = 116	Frankfurt N = 48.7 N _{unw} = 63	Wien N = 107.0 N _{unw} = 102
	90	71 (30.1)	14.9 (5.3)	14.9 (11.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	100	69 (29.2)	20.8 (7.4)	20.8 (16.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	n.a.	33 (14.0)	183.7 (65.4)	28.1 (22.4)	48.7 (100)	107 (100)
<p>BCR-ABL – Breakpoint Cluster Region - Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog, BM – Bone Marrow, CNS – Central Nervous System, CR – Complete Remission, EU – European Union, HSCT – Hematopoietic Stem Cell Transplantation, ITT – Intention-To-Treat, MLL – Mixed-Lineage Leukemia, n – Number of patients with event, N – Total number of patients within analysis, n.a. – Not Available, ROW – Rest Of the World, unw – unweighted, US – United States.</p> <p>Unless otherwise specified, parameters are evaluated for ELIANA at the screening time and at the time of the qualifying event for the external control.</p> <p>¹Chi² was applied for categorical characteristics, and the independent samples t-test was applied for metric characteristics.</p>						

Tabelle 21: Darstellung von Baseline-Charakteristika auf Registerebene (ELIANA (ITT) vs. Externe Kontrolle; adjustierter Vergleich)

Parameter	Category	Tisagenlecleucel N = 96	External control N = 275	Berlin N = 129.0 N _{unw} = 115	Frankfurt N = 40.1 N _{unw} = 59	Wien N = 105.9 N _{unw} = 101
Region - n (%)						
	EU	30 (31.3)	273.8 (99.6)	129.0 (100.0)	40.1 (100.0)	104.7 (98.9)
	US	57 (59.4)	1.2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.2 (1.1)
	ROW	9 (9.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gender - n (%)						
	Female	42 (43.8)	90.6 (33.0)	53.3 (41.4)	10.0 (24.9)	27.3 (25.8)
	Male	54 (56.3)	184.4 (67.1)	75.6 (58.7)	30.1 (75.1)	78.7 (74.3)
Diagnosis of disease - n (%)						
	Yes	96 (100.0)	275 (100.0)	129.0 (100.0)	40.1 (100.0)	105.9 (100.0)
	No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Age at first diagnosis - years						
	N	96	275	129.0	40.1	105.9
	Missing values	0	0	0	0	0
	Mean	7.8	7.9	6.9	13.6	5.8
	Standard deviation	5.1	8.0	7.1	10.6	5.5
	Median	6.5	7.2	5.6	11.6	5.3
	Minimum	0	0	0	17.0	0.0
	Maximum	21.0	25.0	21.0	25.0	18.0
Age at first diagnosis - n (%)						
	< 10 years	63 (65.6)	197.7 (71.9)	106.8 (82.8)	0 (0.0)	90.9 (85.8)
	10-18 years	30 (31.3)	38.6 (14.0)	21.6 (16.8)	2.6 (6.6)	14.3 (13.5)

Parameter	Category	Tisagenlecleucel N = 96	External control N = 275	Berlin N = 129.0 N _{unw} = 115	Frankfurt N = 40.1 N _{unw} = 59	Wien N = 105.9 N _{unw} = 101
	≥ 18 years	3 (3.1)	38.7 (14.1)	0.5 (0.4)	37.4 (93.4)	0.8 (0.7)
Age at baseline - years						
	N	96	275	129.0	40.1	105.9
	Missing values	0	0	0	0	0
	Mean	12.1	12.4	12.9	14.6	10.5
	Standard deviation	5.4	11.7	12.7	12.9	9.2
	Median	11.5	10.5	10.1	11.9	8.6
	Minimum	3.0	3.0	3.0	18.0	3.0
	Maximum	27.0	25.0	25.0	25.0	22.0
Age at baseline - n (%)						
	< 10 years	39 (40.6)	93.8 (34.1)	39.9 (30.9)	0 (0.0)	53.9 (50.8)
	10-18 years	40 (41.7)	114.0 (41.5)	70.7 (54.8)	0 (0.0)	43.3 (40.9)
	≥ 18 years	17 (17.7)	67.2 (24.4)	18.4 (14.3)	40.1 (100.0)	8.8 (8.3)
Status of disease - n (%)						
	Refractory to previous line of therapy	19 (19.8)	57.1 (20.8)	29.0 (22.5)	28.1 (70.0)	0 (0.0)
	Relapsed after previous line of therapy	77 (80.2)	217.9 (79.3)	100.0 (77.5)	12.0 (30.0)	105.9 (100.0)

Parameter	Category	Tisagenlecleucel N = 96	External control N = 275	Berlin N = 129.0 N _{unw} = 115	Frankfurt N = 40.1 N _{unw} = 59	Wien N = 105.9 N _{unw} = 101
Time from initial diagnosis to first relapse - n (%)						
	< 18 months	20 (20.8)	52.6 (19.1)	26.5 (20.6)	6.4 (15.9)	19.7 (18.6)
	18-36 months	36 (37.5)	76.1 (27.7)	43.2 (33.5)	3.2 (7.9)	52.9 (50.0)
	> 36 months	33 (34.4)	99.3 (36.1)	59.3 (46.0)	0.7 (1.8)	16.1 (15.2)
	n.a.	7 (7.3)	47.1 (17.1)	0 (0.0)	29.8 (74.4)	17.3 (16.3)
Time from previous CR to relapse - months						
	N	0	150	129	40.1	105.9
	Missing values	96	125	43	59	23
	Mean	.	18.1	20.0	.	16.4
	Standard deviation	.	23.5	23.3	.	23.6
	Median	.	11.0	14.6	.	8.3
	Minimum	.	1.2	1.2	.	1.6
	Maximum	.	59.3	59.3	.	42.6
Previous HSCT - n (%)						
	No	39 (40.6)	119.6 (43.5)	101.8 (78.9)	17.9 (44.5)	0 (0.0)
	Yes	57 (59.4)	155.4 (56.5)	27.2 (21.1)	22.2 (55.5)	105.9 (100.0)
Number of previous lines of therapies - n (%)						
	1	7 (7.3)	12.5 (4.6)	0 (0.0)	12.5 (31.2)	0 (0.0)

Parameter	Category	Tisagenlecleucel N = 96	External control N = 275	Berlin N = 129.0 N _{unw} = 115	Frankfurt N = 40.1 N _{unw} = 59	Wien N = 105.9 N _{unw} = 101
	2	29 (30.2)	88.9 (32.3)	76.0 (58.9)	5.8 (14.4)	7.1 (6.7)
	> 2	60 (62.5)	173.6 (63.1)	53.0 (41.1)	21.8 (54.3)	98.8 (93.3)
Number of previous relapses - n (%)						
	0	0 (0.0)	14.1 (5.1)	0 (0.0)	14.1 (35.2)	0 (0.0)
	1	0 (0.0)	46.6 (16.9)	26.3 (20.4)	13.2 (32.9)	7.1 (6.7)
	2	0 (0.0)	146.0 (53.1)	60.6 (47.0)	12.0 (30.0)	73.4 (69.3)
	≥ 3	0 (0.0)	68.3 (24.8)	42.1 (32.6)	0.8 (1.9)	25.4 (24.0)
	n.a.	96 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Morphologic blast count in BM - n (%)						
	Low	28 (29.2)	72.5 (26.4)	41.8 (32.4)	0 (0.0)	30.7 (29.0)
	High	68 (70.8)	80.2 (29.2)	79.2 (61.4)	0 (0.0)	1.0 (0.9)
	n.a.	0 (0.0)	122.3 (44.5)	7.9 (6.1)	40.1 (100.0)	74.3 (70.1)
CNS-3 status - n (%)						
	No	96 (100.0)	275 (100.0)	129 (100.0)	40.1 (100.0)	105.9 (100.0)
	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypodiploidy - n (%)						
	No or n.a.	94.0 (97.9)	275 (100.0)	129.0 (100.0)	40.1 (100.0)	105.9 (100.0)
	Yes	2.0 (2.1)	0.0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
BCR-ABL - n (%)						
	Negative or n.a.	94.0 (97.9)	271.3 (98.7)	128.2 (99.4)	37.2 (92.7)	105.9 (100.0)

Parameter	Category	Tisagenlecleucel N = 96	External control N = 275	Berlin N = 129.0 N _{unw} = 115	Frankfurt N = 40.1 N _{unw} = 59	Wien N = 105.9 N _{unw} = 101
	Positive	2.0 (2.1)	3.7 (1.3)	0.8 (0.6)	2.9 (7.3)	0 (0.0)
MLL rearrangement - n (%)						
	No or n.a.	95.0 (99.0)	271.6 (98.8)	129 (100.0)	39.6 (98.7)	103.1 (97.3)
	Yes	1.0 (1.0)	3.4 (1.2)	0 (0.0)	0.5 (1.3)	2.9 (2.7)
Baseline extramedullary disease presence - n (%)						
	No or n.a.	86 (89.6)	243.2 (88.4)	129.0 (100.0)	34.6 (86.3)	79.6 (75.2)
	Yes	10 (10.4)	31.8 (11.6)	0 (0.0)	5.5 (13.8)	26.3 (24.8)
Karnofsky-Index - n (%)						
	10	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	20	0 (0.0)	0.8 (0.3)	0.8 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	40	0 (0.0)	4.1 (1.5)	4.1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	50	3 (3.1)	3.5 (1.3)	3.5 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	60	2 (2.1)	11.0 (4.0)	11.0 (8.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	70	8 (8.3)	17.5 (6.4)	17.5 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	80	13 (13.5)	23.5 (8.5)	23.5 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	90	24 (25.0)	15.2 (5.5)	15.2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
	100	28 (29.2)	21.8 (7.9)	21.8 (16.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	n.a.	18 (18.8)	177.7 (64.6)	31.7 (24.6)	40.1 (100.0)	105.9 (100.0)

Parameter	Category	Tisagenlecleucel N = 96	External control N = 275	Berlin N = 129.0 N_{unw} = 115	Frankfurt N = 40.1 N_{unw} = 59	Wien N = 105.9 N_{unw} = 101
<p>BCR-ABL – Breakpoint Cluster Region - Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog, BM – Bone Marrow, CNS – Central Nervous System, CR – Complete Remission, EU – European Union, HSCT – Hematopoietic Stem Cell Transplantation, ITT – Intention-To-Treat, MLL – Mixed-Lineage Leukemia, n – Number of patients with event, N – Total number of patients within analysis, n.a. – Not Available, ROW – Rest Of the World, unw – unweighted, US – United States.</p> <p>Unless otherwise specified, parameters are evaluated for ELIANA at the screening time and at the time of the qualifying event for the external control.</p> <p>¹Chi² was applied for categorical characteristics, and the independent samples t-test was applied for metric characteristics.</p>						

5.2 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	20. Dezember 2023
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 komplette Remission (CR/CRi)</p> <p>Nutzenbewertung des G-BA (S. 30f.):</p> <p><i>Remission gemäß CR/CRi stellt kein validiertes Surrogat eines patientenrelevanten Endpunkts in der vorliegenden vom Anwendungsgebiet umfassten Population dar. [...] Vor diesem Hintergrund wird Remission nicht als unmittelbar patientenrelevant eingestuft.</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 (1, 2). 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 (3), ist gerade bei seltenen Erkrankungen bzw. Orphan Drugs kaum möglich. Ziel von Surrogatparametern bzw. Surrogatendpunkten 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 und 3,3 / 100.000 pro Jahr bei unter 15-Jährigen (1, 2). Aufgrund der limitierten Patientenpopulation ist eine Validierung nicht abbildbar.</p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wie wesentlich die CR für das Gesamtüberleben von ALL-Patienten und -Patientinnen ist, wird darüber hinaus auch durch eine retrospektive Analyse von 463 Patienten und Patientinnen mit Ph-negativer rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer ALL, die am MD Anderson Cancer Center behandelt wurden, verdeutlicht (4): Das mediane Gesamtüberleben der Patienten und Patientinnen mit CR / CRp betrug 14,7 Monate, während es bei Patienten und Patientinnen ohne CR nur bei 4,7 Monaten lag.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der patientenrelevante Endpunkt Ansprechen (CR/CRi) sollte in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	<p>Das Ansprechen wurde in den Tisagenlecleucel-Studien anhand festgelegter Kriterien operationalisiert, welche sich an den Kriterien von Cheson et al. 2003 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 den Studien ELIANA und ENSIGN den primären Endpunkt dar. Bezüglich des Zeitraums für die Feststellung des Ansprechens war in der Studie ELIANA ein Zeitraum von 3 Monaten und in den Studien ENSIGN und B2001X ein Zeitraum von 6 Monaten definiert.</p> <p>Die Auswertungen werden ergänzend dargestellt. Ein Ansprechen innerhalb von 6 Monaten konnte bei 68,4 % der Patientinnen und Patienten der ELIANA-Studie, 60 % der Patientinnen und Patienten der</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ENSIGN-Studie und 77 % der Patientinnen und Patienten der B2001X-Studie festgestellt werden.
<p>MRD-Negativität</p> <p>Nutzenbewertung des G-BA (S. 31f.):</p> <p><i>Der Endpunkt „MRD-Negativität“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht unmittelbarer Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. [...]</i></p> <p>Die Minimal Residual Disease (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 (1, 2, 5). Das Erreichen einer MRD stellt für ALL-Patienten und -Patientinnen einen höchst relevanten Endpunkt dar, da mit Beseitigung der messbaren Leukämieinfiltration die Symptomlast sowie das Risiko für Komplikation wie z. B. Infektionen sinkt. 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 (1, 5). Das frühe Erreichen einer molekularen CR charakterisiert eine Subgruppe von Patienten und Patientinnen mit sehr günstiger Prognose, während Betroffene mit persistierender MRD eine hohe Rezidivrate haben. Dies gilt auch bei nachfolgender Stammzelltransplantation. Eine Persistenz der MRD ist aktuell der ungünstigste Prognosefaktor bei der ALL des Erwachsenen. Daher sollte</p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die MRD-Bestimmung bei allen Patienten und Patientinnen durchgeführt werden (1).</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>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die MRD-Negativität ist als patientenrelevanter Endpunkt in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	<p>Ein negativer MRD-Status ist in den vorliegenden Studien definiert als weniger als $1 \cdot 10^{-4}$ (<0,01 %) mononukleare Zellen im Knochenmark. Der MRD-Status wurde bei Patientinnen und Patienten bestimmt, die eine vorherige Remission nach Tisagenlecleucel-Infusion zeigten. Die Messung erfolgte basierend auf Polymerase-Kettenreaktion bzw. Durchflusszytometrie.</p> <p>Die Auswertungen werden ergänzend dargestellt. Es zeigt sich eine MRD-Remission von 67,3 % (ELIANA), 57,3 % (ENSIGN) bzw. 40,5 % (B2001X).</p>

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)
	Anmerkung: - Vorgeschlagene Änderung: -	
	Anmerkung: - Vorgeschlagene Änderung: -	

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2022. Akute Lymphatische Leukämie (ALL). Empfehlung der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: 05.2022. [online] URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html> [Abgerufen am: 15.12.2023]
2. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) 2021. Akute lymphoblastische Leukämie -ALL- im Kindesalter, Version 05_2021, AWMF Register-Nr. 025/014. Stand: 05.2021. [online] URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-014l_S1_Akute-lymphoblastische-Leukaemie-ALL-im-Kindesalter_2021-07.pdf [Abgerufen am: 15.12.2023]
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023. Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. Stand: 19.09.2023. [online] URL: https://www.iqwig.de/methoden/general-methods_version-7-0.pdf [Abgerufen am: 15.12.2023]
4. Jain PL, Sasaki K, Kantarjian H , et al. 2015. Outcome of Adult Patients with Philadelphia Negative B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia after Frontline Therapy Failure. Blood. 126(23): 3718.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2023. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 3.2023 - October 09, 2023.

5.3 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	21.12.2023
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel/ Kymriah® (Anwendungsgebiet ALL)
Stellungnahme von	Gilead Sciences GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences 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. 29, Z 34	<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 $>1,0 \times 10^9/l$	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombozyten $>100 \times 10^9/l$ • 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>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences 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>Des Weiteren ist ein Ansprechen einer onkologischen Erkrankung auf die Therapie nicht nur von klinisch-therapeutischem Interesse, 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>	<p>Das Ansprechen wurde in den Tisagenlecleucel-Studien anhand festgelegter Kriterien operationalisiert, welche sich an den Kriterien von Cheson et al. 2003 orientieren. Die Bewertung erfolgte durch ein unabhängiges Reviewkomitee. Ein Ansprechen wurde erst als</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>solches gewertet, wenn dieses über mindestens 28 Tage angehalten hat. Das Ansprechen stellt in den Studien ELIANA und ENSIGN den primären Endpunkt dar. Bezüglich des Zeitraums für die Feststellung des Ansprechens war in der Studie ELIANA ein Zeitraum von 3 Monaten und in den Studien ENSIGN und B2001X ein Zeitraum von 6 Monaten definiert.</p> <p>Die Auswertungen werden ergänzend dargestellt. Ein Ansprechen innerhalb von 6 Monaten konnte bei 68,4 % der Patientinnen und Patienten der ELIANA-Studie, 60 % der Patientinnen und Patienten der ENSIGN-Studie und 77 % der Patientinnen und Patienten der B2001X-Studie festgestellt werden.</p>

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. Gökbüget 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.

5.4 Stellungnahme des vfa

Datum	22.12.2023
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel (Kymriah)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</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. Dezember 2023 eine Nutzenbewertung zu Tisagenlecleucel (Kymriah) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Tisagenlecleucel ist unter anderem zugelassen zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patient:innen im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL). In der letzten Bewertung des Anwendungsgebiets im Jahr 2020 sah der G-BA einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datenlage eine Quantifizierung nicht zulässt. Die vorliegende Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle stellt die Ergebnisse von drei einarmigen Studien deskriptiv dar. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen erheblichen Zusatznutzen</p>	
<p>Nutzentragende Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA die relevanten Endpunkte Gesamtremissionsrate und Dauer der Remission nicht berücksichtigt wurden.</p> <p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in</p>	<p>Es wird auf die obigen Ausführungen zu den Endpunkten Ansprechen, MRD-Remission, RFS und EFS verwiesen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht. Die Studienergebnisse sollten herangezogen werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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:	

Literatur:

5.5 Stellungnahme DGHO, GPOH

Datum	22. Dezember 2023
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel (ALL)
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i> <i>Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, GPOH

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 vorhergehenden Verfahren gesetzten Frist durchgeführt. Tisagenlecleucel ist zugelassen als Monotherapie für Patientinnen und Patienten (Pat.) im Alter bis zu 25 Jahre mit rezidivierender 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 Ergebnisse der einarmigen Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X einschl. Daten zur Langzeitbeobachtung vor.• Tisagenlecleucel führte bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit rezidivierender/refraktärer ALL zu Raten kompletter Remissionen zwischen 68 und 86%. MRD (Minimal Residual Disease) – Negativität wurde bei 41% - 67% der Pat. erreicht.• Nach 48 bzw. 60 Monaten lagen die Langzeitüberlebensraten zwischen 43,8 und 60,6%. Im indirekten Vergleich zu ALL-Registerdaten aus dem deutschsprachigen Raum sind die Überlebensraten unter Tisagenlecleucel signifikant höher als mit anderen Therapieverfahren in dieser Indikation.• Die Raten schwerer unerwünschter Ereignisse sind hoch. Von besonderer Bedeutung sind das Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine-Release-Syndrom) und das Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS). Hier liegen inzwischen Leitlinien und weitere Handlungsempfehlungen zur frühen Diagnose, zur Prophylaxe und zur gezielten Therapie vor. Als länger anhaltende Nebenwirkungen können Zytopenien und eine substituionspflichtige Hypogammaglobulinämie auftreten.	

Stellungnehmer: DGHO, GPOH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tisagenlecleucel ist fester Bestandteil der Therapie von Pat. mit rezidivierter/refraktärer ALL ≤ 25 Jahre, insbesondere nach einer allogenen Stammzelltransplantation (allo TX). Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist aufgrund des Fehlens von Daten aus direkten, randomisierten Vergleichen nicht möglich.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach §35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</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 Klassifikation erfolgt auf der Basis der aktuellen WHO Klassifikation [3] und/oder der International Consensus Classification [4] bzw. auf der Basis historisch entwickelter Studiengruppen-spezifischer Einteilungen.</p> <p>Die ALL-Therapie bei Kindern wird risikoadaptiert mit geprüften Polychemotherapie-Elementen durchgeführt. Weltweit standardsetzend waren die Ergebnisse der deutschen BFM-Studiengruppe. Die Therapie hat das Ziel, durch frühe Therapieintensivierung einer Resistenzentwicklung vorzubeugen. Die Indikation zur allo TX 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>	

Stellungnehmer: DGHO, GPOH

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>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Therapie der ALL wird altersunabhängig in mehrere Phasen unterteilt: Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie. 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) subsummiert.</p> <p>Etwa 15% der pädiatrischen Pat. mit B-Linien-ALL rezidivieren nach initialer Chemotherapie [1]. Die Wahrscheinlichkeit des Rezidivs ist in den ersten beiden Jahren nach Erreichen der CR am höchsten. Allerdings sind die Patientenkollektive sowohl bei den Kindern als auch bei den Erwachsenen sehr heterogen [1, 2]. Die Erfolgsaussichten einer Rezidivtherapie sind deutlich schlechter als bei der Erstdiagnose. Rezidive werden in Abhängigkeit vom Ort und von der Zeit nach der Diagnose in Standard- bzw. Hoch-Risiko eingestuft.</p> <p>Im Kindesalter stehen für die Therapie eines B-Linien-ALL-Rezidivs Behandlungsempfehlungen im Rahmen eines nationalen Registers sowie ein internationales Behandlungsprotokoll zur Verfügung [1]. Die Risikostratifizierung erfolgt nach dem Zeitpunkt und dem Ort des Rezidivs sowie dem Immunphänotyp der Erkrankung. Durch eine erneute Induktionstherapie wird eine zweite Remission angestrebt (23,24). Pat. mit einem ungünstigen Risikoprofil (frühes/sehr frühes Knochenmark-Rezidiv) oder einem unzureichenden Ansprechen auf die Induktionstherapie (MRD Niveau $\geq 10^{-3}$) benötigen zur Intensivierung und zur Remissionserhaltung eine allogene HSZT.</p> <p>Ähnliches gilt für junge Erwachsene [2]. Hauptziel beim Management von Rezidivpatienten ist das Erreichen einer kompletten Remission und die anschließende, allogene HSZT, sofern die Pat. individuell dafür geeignet sind. Das Erreichen einer CR ist Voraussetzung für die Stabilisierung der Pat. mit hämatologischer Remission</p>	

Stellungnehmer: DGHO, GPOH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
<p>und in der Regel auch für die nachfolgende Transplantation. Das Gesamtüberleben nach Rezidiv hängt im Wesentlichen von der nachfolgenden Durchführung einer HSZT ab.</p> <p>Bei nicht für eine allogene HSZT geeigneten Pat., bei Therapie-refraktären Pat. und bei Pat. mit Rezidiv nach allogener HSZT ist die Prognose sehr schlecht. Chemotherapien bringen signifikant schlechtere Ergebnisse als die neuen Immuntherapien mit Blinatumomab oder Inotuzumab-Ozogamicin [5-8]. Die Ergebnisse der Immuntherapien sind in der ersten Salvagetherapie deutlich besser als in späteren Therapielinien.</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 mittels Leukapherese gewonnenen, autologen T-Zellen. Diese 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. Die neue Technologie hat Potenzial bei unterschiedlichen Krebserkrankungen. Zugelassen von der EMA sind aktuell 6 CAR-T-Zellprodukte.</p> <p>Tisagenlecleucel ist ein Anti-CD19-CAR-T-Konstrukt. Daten zur Wirksamkeit bei der Pat. mit rezidivierter / refraktärer (r/r) B-Zell-ALL im Alter bis zu 25 Jahre sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Tisagenlecleucel bei Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie</p> <table border="1" data-bbox="163 1098 1364 1342"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Pat.</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>CRR²</th> <th>EFÜ³</th> <th>EFÜR⁴</th> <th>ÜL⁵</th> <th>ÜLR⁶</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ELIANA, Dossier</td> <td>B-Zell-ALL⁷, ≤25 Jahre</td> <td>-</td> <td>Tisagenlecleucel</td> <td>96</td> <td>67,7⁸</td> <td>28,7</td> <td>50,2</td> <td>47,6</td> <td>56,0⁹</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CRR ²	EFÜ ³	EFÜR ⁴	ÜL ⁵	ÜLR ⁶	ELIANA, Dossier	B-Zell-ALL ⁷ , ≤25 Jahre	-	Tisagenlecleucel	96	67,7 ⁸	28,7	50,2	47,6	56,0 ⁹	
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CRR ²	EFÜ ³	EFÜR ⁴	ÜL ⁵	ÜLR ⁶												
ELIANA, Dossier	B-Zell-ALL ⁷ , ≤25 Jahre	-	Tisagenlecleucel	96	67,7 ⁸	28,7	50,2	47,6	56,0 ⁹												

Stellungnehmer: DGHO, GPOH

Allgemeine Anmerkung										Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ENSIGN, Dossier	B-Zell-ALL, lymphoblastisches Lymphom, 3-21 Jahre	-	Tisagenlecleucel	64	81,3	15,6	47,8	29,9	43,8 ⁹	
B2001X, Dossier	B-Zell-ALL, <26 Jahre	-	Tisagenlecleucel	69	85,5	15,1	n.b. ¹⁰	15,1 ¹¹	60,6 ¹¹	
ELIANA, ENSIGN, B2001X, A2205B	B-Zell-ALL, <26 Jahre	-	Tisagenlecleucel	236				43,2		

¹ N – Anzahl Pat.; ² CR/Cri – Rate kompletter Remissionen, Rate kompletter Remissionen mit unvollständiger Erholung des Blutbildes, in %; ³ EFÜ – ereignisfreies Überleben, Median in Monaten; ⁴ EFÜR – ereignisfreie Überlebensrate, in %; ⁵ ÜL – Gesamtüberleben, Median in Monaten; ⁶ ÜLR – Gesamtüberlebensrate, in %; ⁷ ALL – akute lymphoblastische Leukämie; ⁸ Ergebnis für neue Therapie; ⁹ Rate nach 60 Monaten; ¹⁰ n.b. – nicht bestimmt; ¹¹ Rate nach 24 Monaten; ¹² Rate nach 48 Monaten;

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 Pat. mit rezidivierter bzw. refraktärer Erkrankung nach Standardtherapien.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, GPOH

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 ist eine Chemotherapie-Konsolidierung, entsprechend dem Kontrollarm der Zulassungsstudie.</p> <p>Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Als Vergleich zur CAR-T-Therapie kommen individuell ausgewählte Kombinationen von Chemotherapie und/oder Immuntherapie in Frage, die u.a. die bis zu diesem Zeitpunkt durchgeführten Rezidivtherapien berücksichtigen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach §35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Basis der Nutzenbewertung sind die einarmigen Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tisagenlecleucel. Die Daten zur Langzeitnachbeobachtung der in die ersten Studien eingeschlossenen Pat. sind formal in der eigenen Studie A2205B erfasst.</p> <p>Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich der Daten zu Tisagenlecleucel mit Daten aus drei indikationsbezogenen Registern aus dem deutschsprachigen Raum vor:</p>	

Stellungnehmer: DGHO, GPOH

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"> - ALL Rezidiv (ALL-REZ) Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) Register (Charité Berlin): Kinder und Jugendliche < 18 Jahren, therapierefraktär oder mit einem zweiten oder späteren Rezidiv; - German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL)- Register (Universitätsklinikum Frankfurt): Erwachsene ≥ 18 Jahre, therapierefraktär oder mit Rezidiv nach Stammzelltransplantation (SZT), oder zweites oder späteres Rezidiv (unabhängig von einer SZT); - ALL-SCT BFM Register (Zentrum für Kinderkrebsforschung, St. Anna Kinderspital Wien): Kinder und Jugendliche < 18 Jahren mit einem Rezidiv nach SZT; Rekrutierung bis 2013 (letzter Patient eingeschlossen), mit längst möglicher Nachbeobachtungszeit. <p>Die Ergebnisse zu Tisagenlecleucel wurden in Peer-Review-Journals publiziert. Die Ergebnisse zu Tisagenlecleucel wurden in Peer-Review-Journals publiziert. Die gemeinsam mit Experten entwickelte Vergleichsstudie wurde ebenfalls in einem Peer-Review Journal publiziert [12].</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 und ENSIGN liegt die</p>	

Stellungnehmer: DGHO, GPOH

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>Überlebensrate nach 60 Monaten über 56% bzw. 43,8%, in B2001X nach 48 Monaten bei 60,6%. Die Überlebenskurven erreichen in den Kaplan-Meier-Analysen nach 3-4 Jahren ein Plateau.</p>	
	<p>4. 3. 2. Morbidität 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 15,1 und 28,7 Monaten.</p>	
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Die Raten kompletter Remissionen (CR und CRi) lagen unter Tisagenlecleucel in den einarmigen Studien zwischen 67,7 und 85,5%. Die Rate an Minimal Residual Disease negativen (MRD) Remissionen lag zwischen 40,5% und 67,3%.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, GPOH

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. Hierbei zeigte sich in der Analyse des Dossiers Verbesserungen in allen Subskalen (emotionale, soziale, schulische und physische Funktion) sowie für die Summenwerte zur psychosozialen und zur physischen Gesundheit.</p>	
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 liegt in ELIANA für die tatsächlich behandelten Pat. bei 91,3%, für ELIANA 92,2% und in B2001X bei 85,5%. Charakteristische Nebenwirkungen von Tisagenlecleucel sind Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS), Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS), Zytopenie und Hypogammaglobulinämie.</p>	
	<p>4. 4. Bericht des G-BA</p> <p>Der Bericht des G-BA ist ausführlich. Er differenziert zwischen der ITT-Population und den Pat., die Tisagenlecleucel erhalten haben. In der Zusammenfassung kommt der Bericht zu dem Schluss, dass eine Interpretation und Bewertung der Überlebenszeit aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich ist. Bei den unerwünschten Ereignissen diskutiert der Bericht Unterschiede zwischen den Zulassungsstudien, auch die Erfüllung der Vorgaben des Risk Management Plans und kommt auch hier zu dem Schluss, dass eine abschließende Bewertung zur Sicherheit, insbesondere im Hinblick auf Aussagen zur Langzeitsicherheit, nicht möglich ist.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach §35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GPOH

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>5. Kombinationstherapie</p> <p>Die Gabe von Tisagenlecleucel erfolgt nach einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, in den Zulassungsstudien in Form von Fludarabin und Cyclophosphamid. Beide Arzneimittel erfüllen nicht die Kriterien der „neuen Wirkstoffe“ nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V.</p>	
	<p>6. 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. Im aktuellen Kontext der ALL-Therapie sind insbesondere diese Punkte zu diskutieren:</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Entscheidendes Kriterium bei einer Therapie in kurativer Absicht ist die Langzeitüberlebensrate. Hier deutete sich in den zuerst publizierten Daten ein Plateau an, das wird jetzt auch mit Verlaufsbeobachtungsdaten nach >60 Monaten bestätigt. Die Höhe des Plateaus ist in den drei</p>	<p>Bezogen auf die ITT-Population liegt das mediane Überleben für die Studie ELIANA bei 47,6 Monaten, für die Studie ENSIGN bei 28,5 Monaten und für die Studie B2001X bei 54,7 Monaten. Hierbei sind die Daten der Langzeitstudie A2205B mitberücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GPOH

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>Zulassungsstudien etwas unterschiedlich, am ehesten durch Unterschiede in den jeweils behandelten Patientenpopulationen bedingt. Die Gesamtüberlebensraten liegen etwa bei 50%.</p> <p><u>Lebensqualität und Langzeittoxizität</u></p> <p>Zur Heilung gehört eine Lebensqualität, die sich von der bei Gesunden nicht unterscheiden sollte. Auch dies deutete sich in den frühen Analysen an. Im Dossier fehlen systematisch erhobene Daten. In der klinischen Versorgung sind die Pat. nach erfolgreicher Therapie mit Tisagenlecleucel regelhaft in ein normales Leben integriert.</p> <p>Die längere Nachbeobachtung hat keine neuen Sicherheitsaspekte ergeben. Inzwischen wurden Empfehlungen zum Management der Nebenwirkungen von CAR-T-Zellen publiziert. Belastende Langzeitnebenwirkungen sind erhöhte Infektanfälligkeit auch nach >1 Jahr und substituionspflichtige Hypogammaglobulinämie. Letztere wurde nach >2 Jahren mit 16% beschrieben [9]. Detaillierte Daten hierzu scheinen im Dossier zu fehlen.</p>	<p>Bezogen auf den Kaplan-Meier-Schätzer zeigt sich für die Studie ELIANA zwischen Studienmonat 48 und Studienmonat 60 nur eine geringfügige Veränderung. Für die Studie ENSIGN bleibt der Schätzer konstant.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Mortalität nicht möglich.</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>

Stellungnehmer: DGHO, GPOH

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>Die Erhebung erfolgte nur bei Patientinnen und Patienten, welche mindestens 8 Jahre alt waren. Da die Rücklaufquoten unter 70 % betragen, werden die Daten als nicht verwertbar eingestuft.</p> <p>Eine vollständige Erfassung der unerwünschten Ereignisse (UE) 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>Die höchste Rate an schweren UE (CTCAE-Grad 3/4) und schwerwiegenden UE (SUE) trat über alle drei Studien hinweg in der Zeit zwischen Tisagenlecleucel-Infusion und Studienwoche 8 auf (schwere UE: 83,8 % (ELIANA)/ 84,4 % (ENSIGN)/ 72,5 % (B2001X); SUE: 67,5 % (ELIANA)/</p>

Stellungnehmer: DGHO, GPOH

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><u>Vergleich mit anderen Therapieoptionen – indirekte Vergleiche</u></p> <p>Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers werden indirekte Vergleiche mit Daten der beiden deutschen ALL-Studiengruppe und des österreichischen ALL-Registers durchgeführt. Hier zeigen sich durchgehend signifikante Vorteile in der Mortalität zugunsten von Tisagenlecleucel. Unabhängig von der Formalkritik dieses Vergleichs ist festzuhalten, dass dieser nach einem gemeinsam mit Fachexperten vorab festgelegten Studienkonzept durchgeführt wurde, die wesentlichen Confounder berücksichtigte und in seiner wissenschaftlichen Qualität durch Peer-Review bestätigt wurde. Angesichts der komplexen Datenlage bei einer sehr seltenen Erkrankungsentität, stellt der Vergleich einen sinnvollen Ansatz dar, die Daten der klinischen Studien mit Tisagenlecleucel in einen Kontext zu stellen.</p>	<p>71,9 % (ENSIGN)/ 56,5 % (B2001X)). In der darauffolgenden Phase bis Studienmonat 12 war die Rate der schweren UE und SUE geringer (schwere UE: 48 % (ELIANA)/ 46,4 % (ENSIGN)/ 45 % (B2001X); SUE: 30,7 % (ELIANA) / 37,5 % (ENSIGN) / 31,7 % (B2001X)).</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Nebenwirkungen nicht möglich.</p> <p>Als externe Vergleichskohorte wurden retrospektive patientenindividuelle Daten aus dem Register der GMALL sowie dem ALL-REZ-BFM- und dem ALL-SZT-BFM-Register herangezogen.</p> <p>Das GMALL-Register schließt seit 2010 Erwachsene mit therapierefraktärer B-Zell-ALL, mit einem Rezidiv nach alloSZT sowie unabhängig von einer alloSZT im zweiten oder späteren Rezidiv ein. Es wurden Daten von Patientinnen und Patienten, die bis September</p>

Stellungnehmer: DGHO, GPOH

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>2017 in das Register eingeschlossen wurden und eine möglichst lange Nachbeobachtungszeit hatten (mindestens bis Ende 2019; N = 68), berücksichtigt. Darüber hinaus wurden Daten von 15 weiteren Patientinnen und Patienten aus einem vorherigen Registerprojekt berücksichtigt (insgesamt N = 83).</p> <p>Das ALL-REZ-BFM-Register schließt seit 2012 Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre) mit therapierefraktärer B-Zell-ALL oder mit einem zweiten oder späteren Rezidiv ein. Es wurden Daten von Patientinnen und Patienten, die bis September 2017 in das Register eingeschlossen wurden und eine möglichst lange Nachbeobachtungszeit hatten (mindestens bis Ende 2019; N = 496), berücksichtigt.</p> <p>Das ALL-SZT-BFM-Register hat zwischen 2003 und 2013 Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre) mit Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation eingeschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer</p>

Stellungnehmer: DGHO, GPOH

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>berücksichtigt Patientinnen und Patienten mit längst möglicher Nachbeobachtungszeit (N = 640).</p> <p>Die konkrete Vergleichspopulation für den indirekten Vergleich wurde anhand von Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt, welche an die klinischen Studien zu Tisagenlecleucel (ELIANA und ENSIGN) angelehnt waren und zu Beginn mindestens einer Therapielinie erfüllt sein mussten. Laut Protokoll des indirekten Vergleichs wurden keine Kriterien einbezogen, die für die Vergleichspopulation nicht zutreffend oder in den Patientendaten des Registers nicht abbildbar seien. Hierdurch blieben Ein- bzw. Ausschlusskriterien, welche für die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie relevant sein können, teilweise unberücksichtigt.</p> <p>Aus den drei Registern gingen 302 individuelle Patientendaten in die externe Vergleichskohorte ein (GMALL = 83; ALL-REZ-BFM = 115; ALL-SZT-BFM = 104). Eine Darstellung von Baseline-Charakteristika</p>

Stellungnehmer: DGHO, GPOH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>auf Registerebene wurde im Dossier vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt, aber im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme nachgereicht. Diesbezüglich zeigen sich Unterschiede insbesondere dahingehend, dass für die Vergleichskohorte mehr fehlende Werte für die Zeit seit der Erstdiagnose, die Blastenzahl im Knochenmark und den Karnofsky-Index vorliegen. Für die zytogenetischen Erhebungen und das Vorliegen einer extramedullären Erkrankung kann die Anzahl fehlender Werte nicht beurteilt werden, da diese bei fehlender Erhebung der Kategorie „nein“ zugeordnet wurden. Zudem liegen zu der Zeit von der vorherigen kompletten Remission (CR) bis zum Rezidiv keine Daten für die Tisagenlecleucel-Studien vor.</p> <p>Die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen bezüglich der Zeit bis zum Rezidiv nach alloSCT ist unklar. In die Tisagenlecleucel-Studien wurden nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei</p>

Stellungnehmer: DGHO, GPOH

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>denen die alloSZT mindestens 6 Monate vor Tisagenlecleucel-Infusion durchgeführt wurde. Der pharmazeutische Unternehmer führt zwar in seiner schriftlichen Stellungnahme aus, dass auch in den Tisagenlecleucel-Studien Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv nach alloSZT innerhalb von 6 Monaten enthalten sein können, da sich das Einschlusskriterium nicht auf den Studieneinschluss, sondern auf den Zeitpunkt der Tisagenlecleucel-Infusion bezieht. Er legt jedoch keine Daten zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Früh- bzw. Spätrezidiv innerhalb der Tisagenlecleucel-Studien und der externen Vergleichskohorte vor.</p> <p>Gemäß den Ausführungen der Fachgesellschaften im schriftlichen Stellungnahmeverfahren stellt die Zeit bis zum Rezidiv nach alloSZT einen starken prädiktiven Faktor dar, da Patientinnen und Patienten mit einem Frührezidiv (< 6 Monate) eine ungünstige Prognose aufweisen. Im Rahmen der mündlichen</p>

Stellungnehmer: DGHO, GPOH

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>Anhörung wurde seitens der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapien (DAG-HSZT) in Bezug auf erwachsene Patientinnen und Patienten ausgeführt, dass im aktuellen Versorgungskontext aufgrund neuerer immuntherapeutischer Behandlungsoptionen die Zeit von alloSZT bis zum Rezidiv als prognostischer Faktor nicht mehr einbezogen wird. Inwieweit dies auch für Kinder und Jugendliche zutrifft, kann unter Berücksichtigung des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung nicht abschließend beurteilt werden.</p> <p>Bezüglich der Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen ist festzustellen, dass Ein- bzw. Ausschlusskriterien, welche für die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie relevant sein können, teilweise nicht berücksichtigt wurden und zu spezifischen Baselinecharakteristika Daten fehlen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GPOH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Aus Sicht des G-BA ist daher nicht eindeutig dargelegt, ob die gebildete Vergleichskohorte (theoretisch) gleichermaßen für eine CAR-T-Zelltherapie in Frage kommt und somit die Annahme der Positivität zwischen der Patientenpopulation der Tisagenlecleucel-Studien und der Patientenpopulation der externen Vergleichskohorte erfüllt ist.</p> <p>Zur Identifikation von Confoundern wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine systematische Literaturrecherche und eine anschließende Befragung von Expertinnen und Experten zur Einordnung der Confounder durchgeführt. Das Vorgehen wird insgesamt als sachgerecht erachtet.</p> <p>Die Adjustierung erfolgte mit dem Propensity-Score-Verfahren der „Fine Stratification Weights“ mit insgesamt 10 Strata und einem „Average treatment effect on the treated (ATT)“-Schätzer.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GPOH

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>Im Rahmen der durchgeführten Analyse konnten jedoch nicht alle als „wichtig“ und „sehr wichtig“ kategorisierten Confounder berücksichtigt werden. So lagen zu dem Confounder „Folgeerkrankungen nach Vortherapien“ keine Daten in der externen Vergleichskohorte vor. Gemäß Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers in seiner schriftlichen Stellungnahme sollte der Confounder "Früh-/Spätrezidiv (nach Erstdiagnose)" ursprünglich als Confounder in die Analyse eingehen, jedoch wiesen weniger als 80 % der Patientinnen und Patienten in jedem Behandlungsarm in mindestens einer Therapielinie gültige Werte auf. Dies führte dazu, dass das Modell zur Berechnung des Propensity Scores nicht konvergierte und somit eine Analyse unter Berücksichtigung aller sehr wichtigen und wichtigen Confounder nicht durchgeführt werden konnte. Zudem lagen für den Confounder „Zeit seit der vorangegangenen Komplettremission bis zum Rezidiv“ keine Daten für die Tisagenlecleucel-Studien</p>

Stellungnehmer: DGHO, GPOH

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>vor. Im Rahmen der mündlichen Anhörung hat der pharmazeutische Unternehmer angegeben, dass die erforderliche Operationalisierung dieses Confounders innerhalb der Tisagenlecleucel-Studien nicht erfasst wurde, da sich der Zeitraum auf das Ansprechen auf die erste durchgeführte Stammzelltransplantation bezieht, die Patientinnen und Patienten jedoch auch mehrere Stammzelltransplantation erhalten haben können. Da gemäß der Patientencharakteristika der Studienpopulationen jedoch < 7 % der Patientinnen und Patienten über die drei Tisagenlecleucel-Studien hinweg zwei Stammzelltransplantationen erhalten haben, erscheint die Begründung des pharmazeutischen Unternehmers nicht nachvollziehbar.</p> <p>Die Zeit zwischen alloSZT und Rezidiv wurde nachträglich mit einem Amendment zum Studienprotokoll aus der Liste der relevanten Confounder entfernt. Gemäß Angaben des</p>

Stellungnehmer: DGHO, GPOH

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>pharmazeutischen Unternehmers in der schriftlichen Stellungnahme erfolgte diese Veränderung nach Rücksprache mit den klinischen Expertinnen bzw. Experten. So sei zwar die Zeit seit Stammzelltransplantation bis zum ersten Rezidiv klinisch relevant, der prognostische Stellenwert bei einem folgenden Rezidiv bzw. einer späteren Refraktärität jedoch nicht validiert. Wie oben dargelegt ist die prognostische Relevanz dieses Faktors für Kinder und Jugendliche im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren nicht abschließend beurteilbar. Grundsätzlich sollten Confounder, für die eine prognostische Relevanz zwar nicht eindeutig validiert ist, jedoch auch nicht mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann, für die Adjustierung berücksichtigt werden.</p> <p>Unklarheiten verbleiben unter anderem bezüglich der Einordnung des Confounders „Down-Syndrom“ als „nicht wichtig“. In der Literatur finden sich Angaben</p>

Stellungnehmer: DGHO, GPOH

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>dazu, dass Patientinnen und Patienten mit Down-Syndrom aufgrund einer erhöhten Rezidivrate und einer hohen behandlungsbedingten Mortalität durch Infektionen eine ungünstigere Prognose im Vergleich zu Patientinnen und Patienten ohne Down-Syndrom aufweisen. In die Tisagenlecleucel-Studien wurden nur wenige Patientinnen und Patienten mit Down-Syndrom eingeschlossen (jeweils $\leq 8,1\%$). Für die externe Vergleichskohorte liegen hierzu keinen Angaben vor.</p> <p>In der Gesamtschau ist festzustellen, dass aufgrund der fehlenden Berücksichtigung mehrerer als „wichtig“ bzw. „sehr wichtig“ klassifizierter Confounder in der Analyse eine ausreichende Confounder-Adjustierung nicht gegeben ist.</p> <p>Hinzu kommt, dass der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich den ATT-Schätzer vorlegt. Dieser bezieht sich nicht mehr auf die gesamte hergeleitete Vergleichspopulation, sondern</p>

Stellungnehmer: DGHO, GPOH

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>auf eine konstruierte Population, die nicht klar beschreibbar ist und ausschließlich den durchschnittlichen Behandlungseffekt unter den behandelten Personen darstellt. Für die Nutzenbewertung ist grundsätzlich der „Average treatment effect (ATE)“ relevant. Diesen legt der pharmazeutische Unternehmer jedoch auch im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens nicht vor und begründet dies damit, dass für den indirekten Vergleich nur diejenige Patientenpopulation relevant sei, die für Tisagenlecleucel infrage kommt. Die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie sollte jedoch bereits bei der Bildung der Vergleichskohorte über die Ein- und Ausschlusskriterien operationalisiert werden, um die Annahme der Positivität zu erfüllen. Die Begründung des pharmazeutischen Unternehmers ist daher nicht sachgerecht.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GPOH

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><u>Einsatz von Tisagenlecleucel in der Versorgung</u></p> <p>In den aktuellen Leitlinien wird die Therapie mit Tisagenlecleucel im Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation (allo TX) empfohlen [10], wenn hierfür ein geeigneter Spender zur Verfügung steht. Aktuell publizierte Daten aus der BFM-Studiengruppe bestätigen, dass die Langzeitwirksamkeit von Tisagenlecleucel wesentlich von den individuellen Risikofaktoren der Pat. abhängt. In der Überlebensrate zeigte sich kein Unterschied zwischen Pat. nach allo TX oder Pat. ohne vorhergehende allo TX. Allerdings war die Zeit bis zum Rezidiv nach allo TX ein starker</p>	<p>Die oben beschriebenen Gesichtspunkte zu der nicht hinreichend dargelegten Positivität, der unzureichenden Berücksichtigung von als „wichtig“ und „sehr wichtig“ klassifizierten Confoundern in der Analyse und dem Heranziehen des ATT-Schätzers führen dazu, dass das durchgeführte Propensity-Score-Verfahren als nicht valide eingeschätzt wird und die resultierenden Effektschätzer als nicht interpretierbar bewertet werden. Der vorgelegte indirekte Vergleich wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GPOH

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>prädiktiver Faktor. Pat. mit Frührezidiv (<6 Monate) hatten eine ungünstige Prognose, während Pat. mit späterem Rezidiv eine geschätzte Überlebensrate nach 36 Monaten von 76% hatten. 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.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung werden die einarmigen Daten der Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X berücksichtigt. Der durchgeführte indirekte Vergleich wird nicht herangezogen, da dieser aufgrund einer nicht hinreichend dargelegten Positivität, der unzureichenden Berücksichtigung von als „wichtig“ und „sehr wichtig“ klassifizierten Confoundern in der Analyse und dem Heranziehen des ATT-Schätzers als nicht valide eingeschätzt und die resultierenden Effektschätzer als nicht interpretierbar bewertet werden.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich. Die</p>

Stellungnehmer: DGHO, GPOH

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)
		Aussagesicherheit wird insgesamt mit einem Anhaltspunkt bewertet. In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Literaturverzeichnis

1. AWMF S1 Leitlinie Akute lymphoblastische (ALL) Leukämie im Kindesalter, Mai 2021. [Standards in der Onkologie und Hämatologie \(awmf.org\)](https://www.awmf.org/Standards-in-der-Onkologie-und-Haematologie)
2. Gökbüget N et al.: Akute Lymphatische Leukämie, Mai 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@view/html/index.html>
3. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36:1703-1719, 2022. DOI: [10.1038/s41375-022-01620-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2)
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP et al.: International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 140:1200-1228, 2022. DOI:[10.1182/blood.2022015850](https://doi.org/10.1182/blood.2022015850)
5. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M et al.: Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 375:740-753, 2016. DOI:[10.1056/NEJMoa1509277](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509277)
6. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study. *Cancer* 125(14): 2474-2487, 2019. DOI:[10.1002/cncr.32116](https://doi.org/10.1002/cncr.32116)
7. Kantarjian HM, Stein A, Gökbüget N et al.: Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 376(9): 836-847, 2017. DOI:[10.1056/NEJMoa1609783](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609783)
8. Dombret H, Topp MS, Schuh AC et al.: Blinatumomab versus chemotherapy in first salvage or in later salvage for B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 60:2214-2222, 2019. DOI:[10.1080/10428194.2019.1576872](https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1576872)
9. Bader P, Rossig C, Hutter M et al.: CD19 CAR T cells are an effective therapy for posttransplant relapse in patients with B-lineage ALL: real-world data from Germany. *Blood Adv* 7:2436-2448, 2023. DOI: [10.1182/bloodadvances.2022008981](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008981)
10. Hiramutsu H: Current status of CAR-T cell therapy for pediatric hematologic malignancies. *Int J Clin Oncol* 28:729-735, 2023. DOI: [10.1007/s10147-023-02346-6](https://doi.org/10.1007/s10147-023-02346-6)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Tisagenlecleucel (D-976)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 8. Januar 2024

von 11:46 bis 12:39 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Frau Dr. Docter

Frau Dr. Gartner-Freyer

Frau Pisarenko

Herr Dr. Dreiseidler

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender für die **Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)**:

Herr Prof. Dr. Bader

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. (DAG HSZT)**:

Herr Prof. Dr. Stelljes

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Amgen GmbH**:

Frau Dr. Schrom

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Gilead Science GmbH**:

Frau Dr. Flach

Frau Dr. Schmidt

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:46 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zur nächsten Mündlichen Anhörung. Denjenigen, die jetzt neu dabei sind, wünsche ich alles Gute im neuen Jahr.

Es geht noch einmal um Tisagenlecleucel, Orphan-Neubewertung nach Fristablauf, hier konkret in der Indikation zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie.

Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dosierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses, also der Fachberatung Medizin, vom 1. Dezember 2023. Es liegen eine Stellungnahme von der Novartis Pharma GmbH, dem pharmazeutischen Unternehmer, eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie sowie eine Stellungnahme von Amgen, eine Stellungnahme von Gilead und eine Stellungnahme vom Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller vor.

Ich muss an dieser Stelle die Anwesenheit feststellen, obwohl diese in Teilen redundant ist; denn es gibt Überschneidungen des Teilnehmerkreises mit der vorangegangenen Anhörung. Für Novartis Pharma GmbH sind Frau Dr. Gartner-Freyer, Frau Dr. Docter, Frau Pisarenko und Herr Dr. Dreiseidler anwesend. Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Stelljes sind zugeschaltet. Frau Dr. Schrom von Amgen ist anwesend. Frau Dr. Flach von Gilead ist anwesend. Frau Dr. Schmidt von Gilead war eben dabei. – Vielleicht macht sie jetzt eine Pause. Ich setze auf meiner Liste ein Fragezeichen. Herr Dr. Rasch vom vfa ist weiterhin anwesend.

Nun erhält der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Frau Gartner-Freyer machen Sie das?

Frau Dr. Gartner-Freyer (Novartis Pharma GmbH): Jawohl, ich möchte einführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann legen Sie bitte los. Sie haben das Wort.

Frau Dr. Gartner-Freyer (Novartis Pharma GmbH): Sehr gerne. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung zur heutigen Anhörung. Auch den Teilnehmern, die jetzt neu dabei sind, wünschen wir ein gesundes neues Jahr.

Ich darf zuerst das Novartis-Team, das in der jetzigen Anhörung dabei ist, vorstellen. Das sind Herr Michael Dreiseidler für die medizinischen Fragestellungen, Frau Julia Pisarenko für die statistischen Fragestellungen, außerdem Frau Kathrin Docter für die Fragen zum Dossier und zu Gesundheitsökonomie. Ich bin Daniela Gartner-Freyer und leite heute das Anhörungsteam von Novartis.

Ich möchte zunächst um Entschuldigung bitten, wenn sich in meinem Eingangsstatement Wiederholungen zur eben durchgeführten Anhörung im Anwendungsgebiet DLBCL ergeben. Jedoch ist es mir und uns ein Anliegen, dass alle an dieser Anhörung beteiligten Personen unsere Positionen für die einzelnen Anwendungsgebiete sowie für das Gesamtprodukt kennen. Heute geht es um Tisagenlecleucel mit dem Handelsnamen Kymriah, eine CAR-T-Zelltherapie.

Tisagenlecleucel ist bereits seit 2018 zugelassen, und in dieser Anhörung betrachten wir die Indikation der refraktären oder rezidivierten akuten lymphatischen B-Zell-Leukämie, auch ALL genannt, bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Alter bis einschließlich 25 Jahren. Tisagenlecleucel wurde bereits ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen attestiert, und gemäß den Auflagen des Gemeinsamen Bundesausschusses haben wir finale Daten der klinischen Studien einerseits sowie einen adjustierten indirekten Vergleich andererseits

eingereicht und haben somit eine umfassende Basis für eine erneute Nutzenbewertung nach dem Fristablauf geschaffen.

Die pädiatrische ALL ist die häufigste Krebserkrankung bei Kindern und macht bei Kindern im Alter bis 14 Jahren circa 80 Prozent aller Leukämien aus. Es handelt sich bei der ALL um eine maligne, lebensbedrohliche Erkrankung. Unbehandelt führt sie innerhalb kürzester Zeit zum Tod des Patienten.

Die Patienten im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet haben ein Rezidiv nach Transplantation oder mindestens das zweite Rezidiv. Genau für diese rezidierten Patienten besteht eine schlechte Prognose bei sehr eingeschränkten therapeutischen Optionen – eine sehr schwierige, fast ausweglose Therapiesituation. Mit den CAR-T-Zell-Therapien kam für die Patienten mit fataler Prognose und wenigen Monaten Lebenszeit ein Therapiekonzept mit kurativem Potenzial als Alternative zur allogenen Stammzelltransplantation. Tisagenlecleucel ist dabei die erste und bislang einzige zugelassene CAR-T-Zell-Therapie für diese jungen Patienten. Die Einmaltherapie mit Tisagenlecleucel ermöglicht den Patienten ein möglichst therapiefreies Leben mit hoher Lebensqualität und guter Sicherheit.

Ich möchte gerne Hinweise zu drei Fragen geben: erstens wie sich in den eingereichten Daten das kurative Potenzial von Tisagenlecleucel zeigt, zweitens welche Beobachtungen zum Sicherheitsprofil vorliegen und drittens zur Validität des indirekten Vergleichs.

Kommen wir zum ersten Punkt: das kurative Potenzial. Woran erkennen wir einen kurativen Effekt? Nun, zunächst müssen die Patienten auf die Therapie ansprechen. Sie müssen länger überleben und dabei vor allem krankheitsfrei überleben. Die Ansprechraten bei Tisagenlecleucel sind mit 82,5 Prozent außerordentlich hoch. Wir erreichen in der pedALL einen enormen Anteil an Patienten ohne eine nachweisbare minimale Resterkrankung.

Wir haben mit unserem Dossier jetzt die finalen Daten der Zulassungsstudie ELIANA und Daten aus einem adjustierten indirekten Vergleich von Tisagenlecleucel mit Standard of Care eingereicht. Die Ergebnisse der Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X zeigen zu diesen Kriterien: Im Gesamtüberleben zeichnet sich bereits nach zwei Jahren ein Plateau ab. Dieses konnte auch in den finalen Daten nach fünf Jahren bestätigt werden, auch für die Endpunkte „Remissionsdauer“, „ereignisfreies Überleben“ und „rezidivfreies Überleben“, auch im Langzeit-Follow-Up. Diese weitgehende Stabilität der hohen Überlebensraten bestätigt somit Tisagenlecleucel als echten kurativen Therapieansatz.

Führen wir uns noch einmal vor Augen: Vor der Zulassung der CAR-T-Zell-Therapie betrug die Überlebenszeit dieser Patienten nur wenige Monate. Zum heutigen Stand kann ein Teil der Patienten angesichts der Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren als geheilt angesehen werden, und es traten dabei auch keine neuen Sicherheitssignale auf.

Damit komme ich nun zum zweiten Punkt: Beobachtungen zum Sicherheitsprofil. Auch in den finalen Daten zeigt sich ein stabiles Sicherheitsprofil. Es zeigen sich ausschließlich die bereits bekannten und erwarteten Nebenwirkungen auch in der Langzeitbeobachtung, und genau hierfür gibt es auch Behandlungsempfehlungen. Die behandelnden Ärzte sind mit dem Umgang dieser Nebenwirkungen vertraut. Gleichzeitig wird das Sicherheitsprofil von Tisagenlecleucel umfassend und auch langfristig analysiert, sowohl im klinischen Setting als auch über Register-basierte Analysen von Real-World-Daten. Dabei halten wir uns sehr streng an die Vorgaben der EMA für ATMP.

Ich darf in diesem Zusammenhang darauf hinweisen, dass der einzig alternative kurative Therapiepfad neben CAR-T-Zell-Therapien in dieser Indikation die allogene Stammzelltransplantation ist. Diese ist nur für ausgesuchte Patienten geeignet und hat ein deutlich schlechteres Sicherheitsprofil, unter anderem durch die hohe Mortalitätsrate.

Kommen wir zum dritten Punkt: die Validität des indirekten Vergleichs. Wir haben einen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis der bestverfügbaren Evidenz vorgelegt, und wir möchten hervorheben, dass diese Evidenz für die Nutzenbewertung einerseits geeignet ist

und zudem einen robusten und eindeutigen Vorteil von Tisagenlecleucel gegenüber Standard of Care zeigt.

Wir als Novartis sind dankbar, dass wir auf Basis der vorliegenden Register aus Berlin, Frankfurt und Wien mit den Zentren unter Berücksichtigung der IQWiG-Methodik einen indirekten Vergleich durchführen konnten. Hierdurch ist es endlich möglich, einen Vergleich versus Standard of Care zu ziehen. Deswegen geht unser Dank für die Unterstützung noch einmal an die Ärzte der beteiligten Zentren. Die Methodik im durchgeführten indirekten Vergleich stimmt bestmöglich mit den Vorgaben aus dem Rapid Report des IQWiG zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Zweck der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V überein. Im Ergebnis konnte eine Halbierung des Sterberisikos und damit ein erheblicher Vorteil gegenüber der Standardtherapie, Standard of Care, gezeigt werden.

Ich darf zusammenfassen: Die Erkenntnisse weisen darauf hin, dass Tisagenlecleucel eine sichere und wirksame kurative Therapieoption für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene bis einschließlich 25 Jahren mit ALL in späten Therapielinien mit fataler Prognose darstellt. Die finalen Daten der Zulassungsstudie erlauben es, hier von einer kurativen Perspektive zu sprechen. Der adjustierte indirekte Vergleich zeigt eine Halbierung des Sterberisikos und damit einen erheblichen Vorteil gegenüber der Standardtherapie Standard of Care. Die Therapie mit Tisagenlecleucel ist ein Durchbruch in der Behandlung dieser Patientengruppe. Sie bietet eine Chance auf Heilung, die es für viele Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene in der beschriebenen Therapiesituation vorher nicht gab. Somit ist in der Gesamtschau von einem echten Zusatznutzen von Tisagenlecleucel für Patienten mit pädiatrischer ALL auszugehen.

Wir freuen uns jetzt auf Ihre Fragen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Gartner-Freyer, für diese Einführung. – Die erste Frage geht an die Kliniker und knüpft an das an, was Frau Gartner-Freyer ganz zu Beginn gesagt hat. Sie hat darauf hingewiesen, dass die Zeit bis zum Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation ein sehr starker prädiktiver Faktor ist, da Patientinnen und Patienten mit einem frühen Rezidiv eine sehr ungünstige Prognose aufweisen. Die Frage an die Kliniker lautet: Sie haben wahrscheinlich auch gesehen, dass in der Hauptanalyse zum indirekten Vergleich des pharmazeutischen Unternehmers, die als sehr wichtig definierten Confounder „Früh-/Spätrezidiv nach Erstdiagnosezeit“, Zeit seit der vorangegangenen Komplettremission bis zum Rezidiv“ und „Folgeerkrankungen/Toxizitäten nach Vortherapien“ nicht berücksichtigt worden sind. Zudem wurde der Confounder „Zeit seit der Stammzelltransplantation bis zum Rezidiv kleiner als sechs Monate oder größer/gleich sechs Monate“ nachträglich aus der Liste der relevanten Confounder entfernt. Deshalb würde uns jetzt wirklich interessieren, ob Sie den Stellenwert dieser Confounder für die konkret vom Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation einordnen können und hier auch auf mögliche Unterschiede zwischen Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen eingehen könnten. Denn das ist ein ganz relevanter Punkt für die Frage, was wir mit den Daten, die hier vorgelegt worden sind, in letzter Konsequenz anfangen können. Wer kann uns dazu etwas sagen? – Herr Professor Wörmann oder Herr Professor Stelljes? Ich sehe Sie beide nicht; Sie müssten mir also eine Nachricht schicken oder einfach anfangen, zu reden.

Herr Prof. Dr. Stelljes (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V.): Vielleicht kann ich einmal anfangen. Ich vertrete ja eher die Erwachsenenmedizin. Man muss sagen, dass zwischen 18 und 25 Jahren das Rezidivproblem natürlich besteht, es aber nur ganz, ganz wenige Patienten betrifft. Deswegen ist die Frage in dem Bereich noch schwieriger zu beantworten. Die angesprochenen sechs Monate kommen aus älteren Publikationen, in denen Transplantationsdaten analysiert wurden, zu akuter Leukämie, sowohl akut-lymphatischer als auch myeloischer Leukämie, und Prognose. Das ist weit vor Einführung von immuntherapeutischen Therapieoptionen und ist

meines Erachtens heutzutage nicht mehr anwendbar. Das ist aber das Einzige, was wir haben. Von daher ist es für mich durchaus nachvollziehbar, wenn man diesen Zeitfaktor heutzutage nicht mehr berücksichtigt, weil die neueren Daten möglicherweise etwas anderes zeigen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Stelljes. – Herr Professor Wörmann, Sie haben sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.): Zum einen muss ich mich vielleicht entschuldigen, dass die Pädiater nicht dabei sind. Ich weiß nicht, warum das nicht geklappt hat. Die Studie, die eben erwähnt worden ist, ist gerade sehr hochkarätig in „Leukemia“ publiziert worden. Erstautor ist Herr von Stackelberg von der Charité. An der Stellungnahme war er zusammen mit Herrn Bader sehr intensiv beteiligt. Ich weiß nicht, warum das mit der Anmeldung nicht geklappt hat und warum er nicht dabei ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es gab keine Offenlegungserklärung.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Entschuldigung. – Ich hoffe, dass es nicht daran lag, dass die Frankfurter alle neue E-Mail-Adressen haben, nachdem sie ja komplett gehackt worden sind und es da ein Kommunikationsdefizit gab.

Ich beziehe mich zunächst auf die publizierten Daten. Das, was jetzt in „Leukemia“ publiziert worden ist, ist der Vergleich, der aufgrund der deutschen und österreichischen ALL-Daten etwas über 300 Patienten identifiziert hat, die mit der Situation von Tisagenlecleucel vergleichbar waren. Das, was für uns als Ergebnis herausragend ist, ist, dass in diesem indirekten Vergleich, aber doch mit sehr, sehr, sehr vielen Daten für dieses Krankheitsbild der ALL, bei der Hazard Ratio für das Gesamtüberleben ein Wert von 0,54 insgesamt herauskam, mit Nichtüberschreiten der Konfidenzintervalle. Das ist ein ganz ungewöhnlich positives Ergebnis für ALL in dieser Situation. Der Hauptgrund, warum das so ist, ist, dass die Gesamtansprechrate ziemlich genau doppelt so hoch lag wie unter allen Standardtherapien. Da liegt das Overall Ratio bei 1,99. Das erklärt, warum die Therapie überhaupt ansprechen kann. Bei der ALL ist die Remissionsrate ein ganz hoher Prädiktor für das Gesamtüberleben. Auch „ereignisfreies Überleben“ war signifikant. Insofern halten wir das für valide Daten.

Bezüglich Ihrer Frage zu Confoundern muss ich mich leise zurückziehen. Ich weiß nicht, wie gut das in der Studie untersucht worden ist. Ich kann es Ihnen nicht wirklich auf höchstem Niveau beantworten. Wir hatten das im Vorfeld dieser Stellungnahme mit den Pädiatern intensiv diskutiert. Sie halten diesen Vergleich für insgesamt valide. Herr Stelljes hat schon angedeutet, dass dieser alte Confounder mit der Zeit nach der allogenen Stammzelltransplantation im Rezidiv heute auf diesem Punkt nicht mehr so genau festzulegen ist. Ich kann Ihnen aber keine genauen Angaben dazu machen, ob jetzt ein anderes Kriterium besser wäre oder nicht. Da muss ich mich zurückziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Jetzt hat sich Frau Wenzel-Seifert von der Deutschen Krankenhausgesellschaft gemeldet. Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert (DKG): Guten Tag! Es ist natürlich sehr schade, dass die pädiatrischen Kollegen nicht da sind, denn an diese hätten wir sicherlich eine Menge Fragen gehabt.

Ich möchte dann erst einmal eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer stellen. Für uns ist natürlich sehr wichtig, dass die Confounder im indirekten Vergleich berücksichtigt werden, die in dieser Recherche, die Sie durchgeführt haben, benannt sind, bei denen auch in Zusammenarbeit mit den Stellungnehmern der Stellenwert der Confounder klassifiziert worden ist. Dazu hat auch die FB-Med gesagt, dass es im Großen und Ganzen in Ordnung ist, dass diese Confounder berücksichtigt sind.

Nun wird an einigen Stellen erläutert, warum sie nicht berücksichtigt wurden. Teilweise liegt es daran, dass sie nicht erhoben wurden. Da hätte ich jetzt tatsächlich eine Frage an die Kliniker gehabt. Ein Confounder, der ja in der Vergleichskohorte erhoben worden ist, aber erstaunlicherweise für Tisagenlecleucel nicht vorhanden ist – der bereits angesprochene „Rezidiv nach alloSZT zum Zeitpunkt der Infusion“ –, war ja ein Einschluss- bzw. Ausschlusskriterium. Dann ist es eigentlich nicht so ganz nachvollziehbar, dass die Zeitpunkte, wann das Rezidiv aufgetreten ist, nicht bekannt sind. Sie argumentieren in Ihrer Stellungnahme damit, dass Sie davon ausgehen, dass sich diese Frührezidive ja auf den Zeitpunkt der Infusion bezogen und dass jetzt, wenn man das zum Zeitpunkt der Randomisierung zurückverfolgt, ja doch ein paar mit drin gewesen sind. Aber wenn Sie die Zeitpunkte wissen – und Sie müssen sie wissen, sonst hätten Sie ja die Ein- und Ausschlusskriterien nicht erfüllen können –, dann fragt man sich schon, warum Sie über diese Spekulation hinaus diese Daten nicht erhoben oder eingebracht haben. Denn es ist ja in Ihrer eigenen Confounder-Analyse als ein wichtiger Confounder hervorgehoben worden. Auch wenn man jetzt vielleicht sagt: „Vielleicht doch nicht so“, steht ja erst einmal diese Analyse und diese Confounder-Feststellung. Dann wäre es nachvollziehbar, dass man alles, was man hat, nun auch wirklich miteinbezieht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Wenzel-Seifert. – Wer antwortet für den pU?

Herr Dr. Dreiseidler (Novartis Pharma GmbH): Vielen Dank für die Frage. – Bei dem vorliegenden indirekten Vergleich ist es natürlich immer wichtig, dass man auf die vorliegenden oder auf die gegebenen Daten zurückgreifen kann. Wenn wir uns jetzt diesen spezifischen Confounder „Zeit seit Stand der Transplantation bis zum ersten Rezidiv“ ansehen, müssen wir wissen, dass es sich tatsächlich um den Zeitraum seit dem ersten Stand der Transplantation bis zum Auftreten von einer Complete Response, also bis zum Ansprechen, bis hin zum Rezidiv handelt. Das ist ein Punkt, den wir auch innerhalb der Studie nicht in dieser Form erfasst haben, weil es durchaus zu mehreren Stammzelltransplantationen gekommen sein kann, und dementsprechend dieser hier als Confounder bezeichnete zeitliche Bereich nicht gegeben ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aha. – Frau Wenzel-Seifert, ist das aus Ihrer Sicht befriedigend?

Frau Dr. Wenzel-Seifert (DKG): Nicht so richtig; aber das muss ich jetzt erst einmal so akzeptieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir nehmen es zur Kenntnis, jawohl. Haben Sie noch eine Frage, Frau Wenzel-Seifert, oder kann ich das Wort weitergeben?

Frau Dr. Wenzel-Seifert (DKG): Ich hätte noch eine Frage an die Stellungnehmer. Ich weiß nicht, ob die anwesenden Stellungnehmer das beurteilen können. Es gab ja auch Confounder, die in den externen Kontrollen gar nicht dokumentiert sind, aber im Rahmen dieser Confounder-Suche und -Identifikation als wichtig bzw. sehr wichtig identifiziert wurden, konkret: „Folgeerkrankungen/Toxizitäten nach Vortherapien“; so habe ich es zumindest verstanden. Da gibt es ja eine gewisse Diskrepanz. Wir gehen schon davon aus – Register sind ja auch darauf angelegt, wissenschaftlich valide Daten zu erheben –, dass wesentliche Confounder erhoben werden. Hat sich da ein Erkenntniswechsel vollzogen, warum es diese Daten im Register nicht gibt? Oder wie ist das zu erklären?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, Herr Stelljes, wissen Sie das zufällig?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann darauf vorsichtig antworten. Ich bin nicht ganz sicher, ob das bei den pädiatrischen Patienten wirklich in dieser Intensität so greifen könnte. Es ist ein typischer Parameter für Erwachsene und ältere Patienten. Habe ich das falsch verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel?

Frau Dr. Wenzel-Seifert (DKG): Das lässt sich nicht beantworten. Das wäre jetzt die Frage an Ihre pädiatrischen Kollegen gewesen. Es kann natürlich sein – es wurde auch festgestellt, in der Nutzenbewertung, auch in Stellungnahmen –, dass es da Unterschiede zwischen den Altersgruppen gibt. Jetzt ist es zumindest in dieser allgemeinen Tabelle als ein wichtiger oder sehr wichtiger Confounder identifiziert gewesen. In den Registern ist er nicht verfügbar.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wenn ich da direkt antworten kann? – Es ist eben ein typischer Parameter, den wir von den Erwachsenen kennen: schwere Komorbiditäten zum Beispiel nach vorherigen Therapien, die bei den pädiatrischen Patienten in dieser Indikation seltener sind. So kann ich es Ihnen beantworten. Die genaue Zahl dafür habe ich nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann würde ich weitergeben an Frau Wernecke, GKV-SV. Danach erhält Herr Jantschak, KBV, das Wort.

Frau Wernecke (GKV-SV): Guten Tag zusammen! Ich würde jetzt das Thema ein bisschen wechseln und von den Confoundern weggehen. Wenn es also noch Fragen zu den Confoundern gibt, würde ich Herrn Jantschak den Vortritt lassen. Ansonsten würde ich gerne noch einmal zu den anderen Therapieoptionen – dazu hatte Herr Wörmann schon etwas angedeutet – fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, haben Sie Fragen bezüglich der Confounder?

Herr Dr. Jantschak (KBV): Ich habe nur noch einmal eine Klarstellungsfrage, um sicherzugehen, dass ich den pharmazeutischen Unternehmer korrekt verstanden habe. Sie haben auf die Frage von Frau Wenzel-Seifert geantwortet, dass Sie diesen Confounder „Zeit vom Rezidiv nach Stammzelltransplantationen“ nicht einordnen können, weil Sie bei den Patienten mit mehreren Stammzelltransplantationen nicht wissen, auf welche Stammzelltransplantationen sich das dann beziehen sollte. Ich habe Sie so verstanden, dass Sie diese Daten nicht haben. Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dreiseidler.

Herr Dr. Dreiseidler (Novartis Pharma GmbH): Genau. Es ist so: Es gibt eine alternative Definition zu dem Confounder „Zeit von der ersten Stammzelltransplantation in der ersten Complete Response“, also vom ersten kompletten Ansprechen bis zum Rezidiv, und das konnte tatsächlich in der Tisacel-Studie nicht abgebildet werden.

Herr Dr. Jantschak (KBV): Ich gucke jetzt einmal kurz in die Daten. Das waren doch aber nur Einzelfälle. Das waren doch insgesamt, bezogen auf alle Studien, nur 16 Patienten, also jeweils unter 10 Prozent. Das waren doch dann nur Einzelfälle an Patienten, die zwei Stammzelltransplantationen hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dreiseidler.

Herr Dr. Dreiseidler (Novartis Pharma GmbH): Genau. Ja, das sind tatsächlich sehr wenige Fälle gewesen. Aber das wäre ein Grund, warum wir die Daten dieser Patienten nicht auswerten können. Aber auch Daten weiterer Patienten konnten wir nicht passend auf die alternative Definition hin auswerten. Es ist richtig, dass wir diesen einen Confounder tatsächlich nicht gut auswerten konnten, sonst hätten wir es gemacht. Ich glaube, wenn wir versuchen, uns jetzt aus dieser Confounder-Einschränkung etwas herauszubewegen, sehen wir dennoch einen sehr großen Unterschied im Sinne der Hazard Ratio, und der würde sich – das ist zumindest unsere Auffassung – nicht durch diese Confounder erklären lassen.

Herr Dr. Jantschak (KBV): Dazu habe ich bloß eine kleine Anmerkung. Nach der Adjustierung mit den sechs Confoundern hat sich das Konfidenzintervall doch so verbreitert, dass man schon an der Grenze zur Nichtsignifikanz war. Also: Obere Grenze war 0,98, wie ich das der FB-Med-Bewertung entnommen habe. Und bei dem naiven Vergleich, den Sie vorgelegt haben, war der Effekt 0,54, den auch Herr Wörmann angesprochen hatte. Aber das Ergebnis wurde scheinbar durch die Adjustierung schlechter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Herr Dreiseidler.

Frau Dr. Gartner-Freyer (Novartis Pharma GmbH): Diese Frage wird Frau Pisarenko beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte, Frau Pisarenko.

Frau Pisarenko (Novartis Pharma GmbH): Vielen Dank. – Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass wir sowohl in der FAS-Population als auch in der ITT-Population eine Signifikanz sehen, eine hohe Signifikanz. Wir haben ein oberes Konfidenzintervall in dem FAS-Set mit der oberen Grenze von 0,65 und in dem ITT-Set von 0,74 für den Vergleich der gepoolten Daten, also über alle Studien hinweg, ELIANA, ENSIGN und B2001X. Das heißt, wir gehen davon aus, dass dieser Effekt valide ist, groß genug ist und nicht allein durch das Fehlen der Confounder erklärbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, nehmen Sie es zur Kenntnis?

Herr Dr. Jantschak (KBV): Sie haben jetzt aber die Daten zitiert, die nicht aus dem Matching stammen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Letztes Mal: Frau Pisarenko. Dann erhält Frau Wernecke das Wort.

Frau Pisarenko (Novartis Pharma GmbH): Vielen Dank. – Ich habe die adjustierten Daten nach der Propensity-Score-Gewichtung zitiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak?

Herr Dr. Jantschak (KBV): Okay. Dann mag vielleicht bei mir ein Fehler vorliegen. Vielleicht kann sich die FB-Med dazu noch einmal äußern. Es waren zwei Datensätze abgebildet, einmal zum naiven Vergleich „Gesamtüberleben“ und dann zum adjustierten Vergleich „Gesamtüberleben“. Und beim naiven Vergleich war das mit 0,54 und bei dem adjustierten Vergleich eben mit den schlechteren Werten angegeben. Wenn ich da jetzt nicht einem Irrtum unterliege ...

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kann jemand vom FB-Med etwas dazu sagen? – Herr Bilek, können Sie dazu etwas sagen?

Herr Bilek: Hallo! Ich schaue gerade in die Unterlagen. Hier steht: Bei ELIANA ist das External Control naiv ITT 0,5, und das Konfidenzintervall ist 0,36 bis 0,68.

Es ist in dem Studienbericht, der eingereicht worden ist, so, dass sich bei der adjustierten Version das Hazard Ratio verschlechtert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist im Prinzip die Jantschak'sche These, nicht wahr? – Möchte der pU dazu noch etwas sagen? – Frau Pisarenko, bitte.

Frau Pisarenko (Novartis Pharma GmbH): Die Zahlen, die Sie genannt haben, waren jetzt aus der ELIANA-Studie. Wir haben hier im FAS ein Hazard Ratio von 0,42 mit einem Konfidenzintervall mit der oberen Grenze von 0,61. Das ist eine leichte Verschlechterung im Gegensatz zum naiven Vergleich. Aber wir müssen bedenken, dass wir hier die Adjustierung durch die Confounder drin haben und der Effekt immer noch sehr groß ist. Wir haben ähnliche Zahlen im ITT-Set bzw. die Zahlen, die ich zitiert hatte, waren nicht rein im Vergleich zu der ELIANA-Studie, sondern, wie ich gesagt hatte, im Vergleich zu den gepoolten Studien, also ELIANA, ENSIGN und B2001X. Wir sind der Auffassung, dass wir in allen Analysen einen Effekt sehen, der groß genug ist, der nicht allein durch das Fehlen der Confounder erklärbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kulig, FB-Med bitte.

Herr Dr. Kulig: Danke schön. Es hat sich erledigt. Ich hätte nur übernommen, falls Herrn Bileks Audio nicht funktioniert hätte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar. Danke schön, Herr Kulig. – Herr Bilek hat noch eine Nachfrage.

Herr Bilek: Ich würde gerne wissen, ob Sie jetzt wirklich eine Propensity-Score-Gewichtung gemacht haben oder ob Sie die Propensity-Score-Stratification verwendet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Pisarenko.

Frau Pisarenko (Novartis Pharma GmbH): Vielen Dank für die Frage. – Wir haben die Propensity-Score-Methode der Fine-Stratification-Weights verwendet. Das bedeutet: Wir haben erst einmal zehn Strata gebildet und innerhalb der Strata eine Gewichtung vorgenommen. Wir haben letzten Endes den Average-Treatment-Effect-on-the-Treated geschätzt. Das heißt, die Tisagenlecleucel-Patienten haben kein Gewicht erhalten, und wir haben die Standard-of-Care-Patienten gewichtet, um diese entsprechend ähnlich zu den Tisagenlecleucel-Patienten zu bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nun haben wir jetzt die Verfahrens- und Vorgehensweise geklärt. Damit würde ich Frau Wernecke vom GKV-SV das Wort geben, die sich auch mit einer Frage gemeldet hatte. Bitte schön, Frau Wernecke.

Frau Wernecke (GKV-SV): Ich habe noch eine Rückfrage zu den alternativen Therapieoptionen. Das ist schon ein bisschen angeklungen. Welche anderen Therapieoptionen hätte man denn hier in dieser späten Linie, vielleicht auch in Abhängigkeit vom Alter, und welche Überlebensraten können und konnten damit dann erreicht werden? Das geht an die Kliniker. Wie ist Ihre Einschätzung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte darauf antworten? – Ich sehe jetzt keinen. Sprechen Sie einfach!

Herr Prof. Dr. Stelljes (DAG HSZT): Ich kann natürlich wieder nur für die Patienten über 18 Jahren sprechen. Die Optionen sind jetzt durchaus etwas vielfältiger geworden. Es sind zwei weitere Therapieoptionen hinzugekommen, immuntherapeutische Therapieoptionen, die zur Verfügung stehen: einmal das Inotuzumab, für die Patienten, die es noch nicht bekommen haben, entsprechend der INO-VATE-Studie und zum anderen das Blinatumomab entsprechend der TOWER-Studie. Das sind beides randomisierte Studien, die einen deutlichen Vorteil gegenüber Chemotherapie zeigen; zumindest sind auch die CR-Raten deutlich höher als bei konventioneller Chemotherapie. In der INO-VATE-Studie lag beispielsweise die Remissionsrate bei bis zu 80 Prozent mit relativ hoher MRD-Negativität, wobei beide Therapieoptionen nicht als Stand-alone-Therapien zu sehen sind. Bei beiden Therapien ist eigentlich eine konsolidierende allogene Stammzellentransplantation notwendig, um ein langfristiges Überleben zu sichern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Stelljes. – Herr Wörmann, haben Sie Ergänzungen, oder sagen Sie: „Haken dran“?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nicht ganz. Ich kann ergänzen. Der wichtige Punkt hierbei ist, dass bei den Pädiatern weder Blinatumomab noch Inotuzumab zugelassen waren, sondern nur im Off-Label-Use eingesetzt werden dürfen. In der Studie, die ich eben schon zitierte, ist es auch erwähnt. Da kam eben heraus, dass die 2-Jahres-Überlebensrate bei den pädiatrischen Patienten, auch bei den jungen und den jungen Erwachsenen, nur bei 36 Prozent lag. Es sind eben zweifach vorbehandelte Patienten, die intensivst mit Chemotherapien vorbehandelt wurden und dadurch diese sehr, sehr schlechte Prognose haben. Das ist in den Studien mit drin, und in den Studienvergleich, den ich eben zitiert hatte – Stichwort „Leukemia“ –, ist das mit eingegangen. Das heißt, das ist für die Pädiater ein ganz ungewöhnliches und sehr belastendes Patientenkollektiv. Sie haben vielleicht gesehen, dass auch in den Risikofaktoren unter anderem Down-Syndrom-Kinder mit aufgeführt wurden. Es ist schon eine schwierig zu behandelnde Gruppe mit einer sehr schlechten Prognose für die ALL.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Frau Wernecke, haben Sie eine Nachfrage?

Frau Wernecke (GKV-SV): Nein, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann stellen Frau Holtkamp, Patientenvertretung, und danach Frau Witt, GKV-SV, die nächsten Fragen. – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp (Patientenvertretung): Zunächst habe ich direkt dazu eine Rückfrage. Es ist ein bisschen ungünstig, dass die Pädiater nicht anwesend sind. Aber: Können die anderen Experten einschätzen, wie sehr dieser Off-Label-Use von Inotuzumab und Blinatumomab bei den Kindern als Standard angesehen wird?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann oder Herr Stelljes, können Sie da eine Prognose abgeben?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe keine wirklichen Zahlen. Ich weiß, dass Blinatumomab intensiv eingesetzt wird, aber exakte Zahl kann ich Ihnen dazu nicht geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Herr Prof. Dr. Stelljes (DAG HSZT): Ich würde genau das Gleiche sagen. Ich weiß, dass Kollegen das einsetzen, aber ob das Standard ist, kann ich nicht sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp (Patientenvertretung): Okay. Vielen Dank. – Dann die nächste Frage: Sie hatten in Ihrer Stellungnahme geschrieben, dass die Therapie mit CAR-T-Zellen perspektivisch noch stärker in die qualifizierte Leukämie-Therapie integriert werden muss, um geeignete Patienten frühzeitig zu identifizieren. Heißt das, dass Sie meinen, dass es sozusagen noch Luft nach oben gibt, was CAR-T-Zellen angeht? Und wenn ja, was sind die Gründe dafür? Und betrifft das alle Altersgruppen in gleicher Weise, also Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich sage das jetzt mit dem Hintergrund, den ich gerade angesprochen habe. Die ganz kritische Frage ist genau dieselbe wie bei dem DLBCL. Was ist der Stellenwert im ersten Rezidiv? Und welche Gruppe von Patienten, die man identifizieren kann – Stichwort Risikofaktoren –, ist für die Erstlinientherapie geeignet? Und wartet man wirklich wie hier bei dieser Gruppe von Patienten – gerade in der Pädiatrie – mit der sehr schlechten Überlebensprognose? Das ist das, worauf wir angespielt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Stelljes.

Herr Prof. Dr. Stelljes: Sie fragten gerade nach „Luft nach oben“. Im Endeffekt kennen wir ja einen relevanten Risikofaktor, der auch bei CAR-T-Zell-Therapie zum Tragen kommt: Das ist der Krankheitsstatus oder Leukämie-Burden direkt mit CAR-T-Zell-Therapie. Und wir wissen, dass die Patienten, die wenig haben oder vielleicht durch eine effektive Bridging-Therapie auf ein Niveau der Messbaren Resterkrankung zurückfallen, eine sehr gute Prognose haben, angesichts der man tatsächlich sagen kann: Das könnte eine Stand-alone-Therapie sein. – Aber das muss sicherlich noch weiter prospektiv untersucht werden.

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

Frau Dr. Holtkamp (Patientenvertretung): Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann stellt jetzt Frau Witt, GKV-SV, ihre Frage. Danach ist Frau Wenzel-Seifert, DKG, an der Reihe.

Frau Witt (GKV-SV): Vielen Dank. Ich habe noch einmal eine allgemeine Frage zum Sicherheitsprofil von CAR-T-Zell-Therapien. Da gab es Ende letzten Jahres die Meldung, dass die FDA eine Untersuchung hinsichtlich der Safety bzw. der Entwicklung neuer Maligntäten

eingeleitet hat. Vielleicht kann uns der pharmazeutische Unternehmer etwas zum Hintergrund sagen, was die FDA dazu veranlasst hat oder was sich dahinter genau verbirgt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer vom pU kann dazu etwas sagen?

Frau Dr. Gartner-Freyer (Novartis Pharma GmbH): Die Frage wird Frau Docter beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Docter.

Frau Dr. Docter (Novartis Pharma GmbH): Vielen Dank. – Ich möchte vorneweg sagen, dass die Sicherheit der Patienten natürlich für uns wirklich oberste Priorität hat. Ich möchte auch noch einmal erwähnen, was Frau Gartner-Freyer im Eingangsstatement gesagt hat: Seit der letzten Nutzenbewertung sind keine neuen, bisher nicht bekannten Sicherheitssignale aufgetreten – und das nach mehr als fünf Jahren Nachbeobachtungszeit und auch über alle Datenquellen, also die klinischen Studien, aber auch die Real-World-Analysen, die Spontanmeldungen für Safety-Ereignisse usw. hinweg.

Für die FDA-Untersuchung arbeiten wir natürlich eng mit der FDA zusammen und sind unbedingt daran interessiert, auch eine Aufklärung zu unterstützen, möchten aber auch ganz klar darauf hinweisen, dass bislang 10.000 Patienten in Studien oder im klinischen Setting mit Kymriah versorgt worden sind und bisher kein kausaler Zusammenhang zwischen der Therapie mit CAR-T oder Tisagenlecleucel und den T-Zell-Malignomen identifiziert werden konnten und wir deswegen auch weiterhin von diesem günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis von Kymriah überzeugt sind. Die Therapie stellt daher aus unserer Sicht eine sichere Therapieoption dar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Witt, haben Sie eine Nachfrage, oder nehmen Sie das zur Kenntnis?

Frau Witt (GKV-SV): Ich weiß jetzt immer noch nicht, was der Auslöser war; aber ich lebe mit der Antwort. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert (DKG): Ich habe eine Frage zum Versorgungskontext. Wir haben beim Fachaustausch zu Brexucabtagen bei ALL für Erwachsene gelernt, dass sich die Kostenübernahme, die üblicherweise von den Kliniken beim Medizinischen Dienst beantragt wird, sehr stark an den Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Zulassungsstudien orientiert und nicht an dem etwas weiter gefassten zugelassenen Anwendungsgebiet. Und wir hätten gerne gewusst, ob das hier bei den Kindern und jungen Erwachsenen auch so ist. Das ist vielleicht auch wieder eine Frage, die eher die Pädiater beantworten könnten; aber vielleicht können Sie auch etwas dazu sagen. Wenn da Informationen vorliegen, wäre das sehr interessant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Können Sie, Herr Stelljes, oder Sie, Herr Wörmann, irgendetwas berichten, was Sie vielleicht von den Pädiatern gehört haben?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Auch so, glaube ich. Wir haben schon 2019 eine feste Institution mit dem Medizinischen Dienst eingerichtet, die immer montags alle vier Wochen stattfindet und wo nur kritische CAR-T-Zell-Anträge besprochen werden. Da ging es ganz am Anfang darum, dass bestimmte Patienten zum Beispiel mit ZNS-Befall und Patienten mit Thrombozytopenie aus bestimmten Studien ausgeschlossen worden waren. Da hat es einen Konsensus dahin gehend gegeben, dass solche Fälle besprochen werden und diese Anträge regelhaft, wenn es Erfahrungen aus der Versorgung gibt, offensichtlich positiv beschieden werden. Das kann ich nicht in Zahlen belegen. Aber es gibt eine feste Institution mit dem Medizinischen Dienst, wo solche kritischen Fälle, die an der Grenze der Indikation bzw. der Indikationskriterien sind – das betrifft gerade das, was Sie angesprochen haben –, besprochen und in der Regel auch für beide Seiten zufriedenstellend gelöst werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, okay?

Frau Dr. Wenzel-Seifert (DKG): Die Frage bezog sich eher nicht auf kritische Fälle, sondern ganz allgemein auf die Kostenübernahme. Es war ja bei den Erwachsenen mit ALL so, dass wir

auch deswegen die Fallzahlen korrigieren mussten, weil offensichtlich viel weniger Patienten behandelt werden, als man aufgrund des Anwendungsgebietes, so wie es zugelassen ist, hätte annehmen können. Es war jetzt nur von Interesse, ob das hier bei Kindern und jungen Erwachsenen auch so ist. Aber wenn das jetzt keiner beantworten kann, dann ist es halt so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, aber ich meine, das müssten ja dann auch Fälle sein, die eigentlich in diesen kritischen Diskursen auf den Tisch des Hauses kommen. Wenn Sie sagen: „Das Anwendungsgebiet ist weiter als die Studienpopulation, und der MD boxt die immer raus“, dann wären das ja eigentlich die Fälle, die alle vier Wochen in diesem Kreis bei Herrn Wörmann diskutiert werden müssten.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Aber das war genau der Punkt, warum wir das eingerichtet haben. Es ging zum Beispiel darum, dass eben bestimmte – ich habe es gerade erwähnt – Laborparameter, Einschlusskriterien vorhanden sind. Wenn sich hinterher herausgestellt hat, dass sie nicht prognoserelevant, auch nicht nebenwirkungsrelevant sind, waren wir eigentlich ganz zufrieden, dass es diese Ebene der Diskussion gibt.

Aber Zahlen für die Pädiater habe ich dazu nicht. Ich höre aber auch keine Klagen, dass es im großen Stil nicht funktioniert. Aber das ist keine Zahl; das ist nur die Rückmeldung. Wenn etwas überhaupt nicht funktioniert, wissen wir es leider immer sofort. Wenn es gut funktioniert, wissen wir es in der Regel nicht. Jetzt mag ich positiv vom Letzteren ausgehen, aber es bleibt dabei, dass ich Ihnen keine Zahl dazu geben kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir bleiben auch im neuen Jahr dabei, dass wir grundsätzlich immer das Schlechtestmögliche unterstellen, Herr Wörmann. Damit sind wir in der Vergangenheit immer gut gefahren, und das ist dann scheinbar gut. Obwohl wir hier wichtige Indizien dafür haben, dass es vielleicht ganz gut ist. – Wir können es also nicht sagen, Frau Wenzel-Seifert.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Auch diese Diskrepanz zwischen dem klinischen Vorgehen und Ihrem Vorgehen akzeptiere ich im Moment als solches.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor. Ich bin sehr erfreut darüber. Jetzt hat sich Herr Bilek vom FB-Med gemeldet.

Herr Bilek: Ich habe noch eine Frage zum rezidivfreien Überleben, denn da haben Sie uns ja viele Auswertungen nachgereicht. Und zwar würde uns interessieren, inwieweit sich oder ob sich überhaupt die Erhebungssystematik zwischen der primären, sekundären Nachbeobachtungszeit und dem abschließenden Long-Term-Follow-Up voneinander unterscheidet. Und dann hätte ich noch eine Frage dazu, wie der Zensierungsgrund „adäquate Erhebung nicht länger verfügbar“ operationalisiert ist. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Pisarenko oder Herr Dreiseidler? – Hallo?

Frau Dr. Gartner-Freyer (Novartis Pharma GmbH): Wir sind noch da.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach, Sie sind noch am Überlegen.

Frau Dr. Gartner-Freyer (Novartis Pharma GmbH): Herr Dreiseidler bzw. Frau Pisarenko würden kurz darauf eingehen wollen. Aus unserer Sicht wäre es gut, wenn Sie die Frage wiederholen würden; denn es waren ja jetzt mehrere Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zwei waren es ja. – Herr Bilek, bitte.

Herr Bilek: Sie haben ja quasi rezidivfreies Überleben in der Studie erhoben. Ein Baustein der Studie ist es ja, dass man zwischen primärer und sekundärer Nachbeobachtungszeit unterscheidet. Das haben Sie ja auch, wie Sie in der Stellungnahme geschrieben haben, mit den regulatorischen Behörden abgesprochen. Für uns wäre es wichtig, zu wissen, ob es dort Unterschiede in der Erhebungssystematik gibt, in der primären, in der sekundären Nachbeobachtungszeit in den Studien, und dann auch, wie sich das im abschließenden Long-

Term-Follow-Up verändert gegenüber den vorherigen Studien oder ob es da überhaupt gar keine Unterschiede gibt.

Und dann haben Sie uns ja die Zensierungsgründe nachgereicht und die einzelnen Ergebnisse aufgelistet, also ob jetzt zum Beispiel ein Todesfall oder ein Rezidiv aufgetreten ist. Auch die Zensierungsereignisse haben Sie uns aufgelistet, was wir auch sehr gut finden. Wir würden gerne wissen, wie der Zensierungsgrund „adäquate Erhebung nicht länger verfügbar“ operationalisiert ist bzw. was damit gemeint ist.

Frau Dr. Gartner-Freyer (Novartis Pharma GmbH): Vielen Dank für die Wiederholung und die Aufspaltung. – Frau Docter wird zunächst etwas dazu sagen.

Frau Dr. Docter (Novartis Pharma GmbH): Es fällt uns aktuell schwer, direkt nachzuvollziehen, insbesondere zum ersten Teil der Frage, wie sich die Erhebungssystematiken in den Phasen in dieser Definition genau unterschieden haben.

Zum zweiten Punkt. Da war in den Studien immer ein Punkt, eine Definition im Protokoll, dass man die Patienten eben nach dieser Einmaltherapie, wenn sie mehr als, ich glaube, 105 Tage keinen Kontakt mehr hatten, zensiert hat.

Herr Bilek: Kann es auch sein, dass das, wenn man jetzt aus der Ursprungsstudie, zum Beispiel aus der Studie ELIANA, in das Langzeit-Follow-Up übergegangen ist, dann auch ein Grund gewesen ist, warum man die in der ELIANA-Studie zum Beispiel zensiert hat?

Frau Pisarenko (Novartis Pharma GmbH): Für das Gesamtüberleben wurden die Patienten dann tatsächlich als Lost-to-Follow-Up zensiert, wenn sie nach 105 Tagen nicht mehr erreichbar waren. Das heißt, auch wenn sie in die Langzeitnachbeobachtung gegangen sind, wurden sie für das Gesamtüberleben als Lost-to-Follow-Up zensiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Bilek, okay? Nehmen wir zur Kenntnis.

Herr Bilek: Ja, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann gibt es noch eine Wortmeldung von Herrn Jantschak. – Bitte fassen Sie sich kurz. Wir sind schon über die Zeit.

Herr Dr. Jantschak (KBV): Eine kurze Frage noch an die Vertreter der Fachgesellschaften bzw. Herrn Wörmann zum Stellenwert der MRD, also der Minimalen Resterkrankung, im Anwendungsgebiet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? Herr Wörmann oder Herr Stelljes?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das kann ich direkt beantworten. Wir halten das für extrem wichtig. Wir sehen es ja bei anderen Erkrankungen auch, aber der wirkliche Türöffner für die Relevanz von MRD war die akute lymphatische Leukämie. Das haben wir auch mit Ihnen hier bei der Zulassung vom Blinatumomab diskutiert, wo wir zum allerersten Mal eine Indikation haben, in der das Präparat eingesetzt wurde aufgrund des Wiedernachweises von Minimaler Resterkrankung bei vorher negativen Patienten. Insofern ist es prognostisch und inzwischen auch therapiesteuernd bei diesen Patienten, ganz spezifisch bei der ALL. Für andere sehen wir ähnliche Daten, aber noch nicht so überzeugend wie bei der ALL.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Sie sind zufrieden, Herr Jantschak?

Herr Dr. Jantschak (KBV): Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, sind Sie. Alles klar. – Dann würde ich jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zusammenzufassen. Machen Sie das wieder, Frau Dr. Gartner-Freyer?

Frau Dr. Gartner-Freyer (Novartis Pharma GmbH): Ganz genau. – Vielen Dank für die Möglichkeit, noch einmal zusammenzufassen. Bei der pädiatrischen ALL handelt es sich um

eine maligne, lebensbedrohliche Erkrankung. Unbehandelt führt sie innerhalb kürzester Zeit zum Tod des Patienten. Es konnte gezeigt werden: Tisagenlecleucel stellt eine sichere und wirksame potenziell kurative Therapie für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene bis einschließlich 25 Jahren mit ALL in späten Therapielinien mit fataler Prognose dar.

Zudem konnte mit dem eingereichten adjustierten indirekten Vergleich eine Halbierung des Sterberisikos und damit ein erheblicher Vorteil gegenüber der Standardtherapie, Standard of Care, gezeigt werden. Die Therapie mit Tisagenlecleucel bietet eine Chance auf Heilung, die es für viele Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene in der beschriebenen Therapiesituation vorher nicht gab.

Ich danke Ihnen sehr für die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank an die Vertreterinnen und Vertreter des pharmazeutischen Unternehmens, die beiden Klinikern für das Beantworten der Fragen und natürlich auch an die Fragesteller. Wir werden das, was jetzt diskutiert worden ist, selbstverständlich zu wägen haben.

Damit beende ich diese Anhörung und wünsche Ihnen, sofern Sie uns verlassen, noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 12:39 Uhr