



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

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

Tisagenlecleucel (akute lymphatische B-Zell-Leukämie)

Vom 7. März 2019

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekosten	27
4.	Verfahrensablauf	27
5.	Beschluss	29
6.	Anhang	45
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	45
B.	Bewertungsverfahren	56
1.	Bewertungsgrundlagen	56
2.	Bewertungsentscheidung	56
2.1	Nutzenbewertung	56
2.1.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	56
2.1.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	56
2.1.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	56
2.1.4	Therapiekosten	56
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	57
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	58
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	62
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	63
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	63
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	65
5.1	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH	65
5.2	Stellungnahme der Amgen GmbH	116
5.3	Stellungnahme der medac GmbH	130

5.4	Stellungnahme von Prof. Dr. Peter Bader (Universitätsklinikum Frankfurt am Main)	135
5.5	Stellungnahme der SERVIER Deutschland GmbH.....	144
5.6	Stellungnahme der bluebird bio Germany GmbH	153
5.7	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. 162	
5.8	Stellungnahme der Celgene GmbH	172
5.9	Stellungnahme des BPI - Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	186
5.10	Stellungnahme der Miltenyi Biotec GmbH	198
5.11	Stellungnahme der DGHO, DAG-KBT, GMALL, GPOH	203
D.	Anlagen	252
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	252

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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 einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Tisagenlecleucel ist der 15. September 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 14. September 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

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

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

Der 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 17. Dezember 2018 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 G18-11) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

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

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel (Kymriah®) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel wie folgt bewertet:

Der G-BA stuft das Ausmaß des allein aus rechtlicher Sicht nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V zu unterstellenden Zusatznutzens von Tisagenlecleucel als Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies derzeit nicht zulässt.

Begründung:

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel für die Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (r/r) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (B-Zell-ALL) stehen die Ergebnisse der pivotalen Phase II-Studie ELIANA, sowie der supportiven Phase II-Studie ENSIGN und der Phase I/II-Studie PEDICAR zur Verfügung. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer indirekte Vergleiche der Studienergebnisse gegenüber historischen Kontrollen vor.

Studie PEDICAR

Bei der supportiven Studie PEDICAR handelt es sich um eine einarmige Phase I/II-Studie, die Tisagenlecleucel bei Patienten im Alter zwischen 1 und 24 Jahren mit CD19-positiver Leukämie oder CD-19 positivem Lymphom, die refraktär oder chemoresistent sind, untersucht. Es ist unklar ob Patienten mit rezidivierter Erkrankung sich im primären oder späteren Rezidiv befanden. Somit ist unsicher, inwieweit die Patientenpopulation zum zugelassenen Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel passt. Zudem konnte Tisagenlecleucel über einen Zeitraum von 16 Tagen oder länger mehrfach per Infusion verabreicht werden. Eine Auswirkung auf die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte durch die nicht zulassungskonforme Gabe kann nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten wird die vorliegende Studie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Studie ELIANA und ENSIGN

Die pivotale Studie ELIANA und die supportive Studie ENSIGN sind einarmige, multizentrische Phase II-Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tisagenlecleucel bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen Patienten mit r/r B-Zell-ALL.

Da es sich bei den vorliegenden Studien um offene und nicht-randomisierte Phase II-Studien handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential für alle Endpunkte ausgegangen.

Zur Studie ELIANA

Die Studie wird an 25 Studienzentren in Amerika, Europa, Australien und Asien durchgeführt und ist derzeit noch laufend. Tisagenlecleucel wurde im Rahmen einer einmaligen intravenösen Infusion appliziert. Eine wiederholte Gabe von Tisagenlecleucel war in der Studie nicht vorgesehen. Die Patienten wurden nach Erhalt der Tisagenlecleucel-Infusion im Rahmen der primären, sekundären oder Überlebens-Nachbeobachtung monitoriert.

Der pharmazeutische Unternehmer legt insgesamt vier Datenschnitte der ELIANA-Studie vor (17. August 2016, 25. April 2017, 31. Dezember 2017 und 13. April 2018). Diese waren alle nicht a priori geplant. Ein Studienbericht ist nur für die ersten beiden Datenschnitte vorhanden. Die Daten der anderen beiden Datenschnitte werden als Zusatzanalysen im Dossier berichtet. Laut Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers in der mündlichen Anhörung wurden die Datenschnitte in Absprache mit der europäischen Zulassungsbehörde durchgeführt. Der Einschluss der Patienten in die ELIANA-Studie war erst zum Zeitpunkt der letzten beiden Datenschnitte abgeschlossen.

Jedoch fehlen für die aktuellen Datenschnitte vom 31. Dezember 2017 und 13. April 2018 wichtige Angaben zum Studienverlauf und zur Studiendurchführung. So war anhand der vorgelegten Zusatzanalysen kein ganzheitlicher Überblick über den Studienverlauf und den Patientenfluss zum jeweiligen Datenschnitt möglich. Darüber hinaus fehlen Angaben zur verabreichten Begleitmedikation (z.B. Brückenchemotherapie, Chemotherapie zur Lymphozytendepletion), Angaben zur Nachbeobachtungszeit der unerwünschten Ereignisse sowie eine Übersicht der Protokollverletzungen und Protokolländerungen zum jeweiligen Datenschnitt.

Der pharmazeutische Unternehmer reicht mit seiner schriftlichen Stellungnahme zwar den Patientenfluss vor der Gabe von Tisagenlecleucel für alle Datenschnitte nach. Allerdings sind für die Datenschnitte vom 31. Dezember 2017 und 13. April 2018 weiterhin keine Angaben zu Protokolländerungen und Protokollverletzungen, zum Studienverlauf nach Verabreichung von Tisagenlecleucel, zu verabreichten Begleitmedikationen, zur medianen Beobachtungsdauer der verschiedenen Nachbeobachtungsphasen der Studie und zur medianen Beobachtungsdauer der Nachbeobachtung für unerwünschte Ereignisse vorhanden.

Im Nachgang zur mündlichen Anhörung wurden weitere Angaben seitens des pharmazeutischen Unternehmers zum Datenschnitt vom 13. April 2018 gemacht (Protokolländerungen, Protokollverletzungen, mediane Dauer der Nachbeobachtung für unerwünschte Ereignisse). Es fehlen jedoch weiterhin Angaben zum Patientenfluss nach Verabreichung der Tisagenlecleucel-Infusion, zu verabreichten Begleitmedikationen und zur medianen Nachbeobachtungszeit nach Tisagenlecleucel-Infusion. Zu dem Datenschnitt vom 25. April 2017 wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine weiteren Unterlagen nach der mündlichen Anhörung nachgereicht.

Da der Studienverlauf und die Studiendurchführung der ELIANA-Studie zu den Datenschnitten vom 31. Dezember 2017 und 13. April 2018 nicht vollständig nachvollzogen werden kann, sind diese Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Für den Datenschnitt vom 25. April 2017 liegt ein Studienbericht vor. Es fehlen Angaben zur medianen Dauer der Nachbeobachtung für unerwünschte Ereignisse und zur medianen

Dauer der sekundären Nachbeobachtungsphase. Zudem sind diese Daten aufgrund der zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossenen Rekrutierung der Patienten in die ELIANA-Studie und der verhältnismäßig kurzen medianen Nachbeobachtung der infundierten Patienten von nur etwa 10 Monaten mit großen Unsicherheiten behaftet.

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 25. April 2017 waren 92 Patienten in die Studie eingeschlossen (ITT-Population (Enrolled Set)). Von den eingeschlossenen Patienten hatten 17 Patienten die Studie vor Erhalt von Tisagenlecleucel abgebrochen. Die Gründe hierfür waren Tod, technische Probleme bei der Herstellung von Tisagenlecleucel und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen vor der Infusion. Insgesamt wurden somit 75 Patienten mit Tisagenlecleucel behandelt. Alle Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben, werden in der ELIANA-Studie als „Full Analysis Set“ (FAS) bzw. Safety Set definiert und im Folgenden als FAS-Population bezeichnet. Die Zeit zwischen Studieneinschluss und Tisagenlecleucel-Infusion betrug im Median 45 Tage.

Nach Studieneinschluss folgte eine mehrwöchige Prä-Infusionsphase in der die Patienten zur Stabilisierung der Erkrankung eine oder mehrere Brückenchemotherapie(n) bis zur Fertigstellung und Infusion von Tisagenlecleucel erhalten konnten. Danach schloss sich die Lymphozytendepletionsphase an, in der den Patienten 2 bis 14 Tage vor der Infusion von Tisagenlecleucel eine lymphozytendepletierende Chemotherapie verabreicht wurde. Für die FAS-Population liegen nur zusammengefasste Informationen zur Brückenchemotherapie und anschließender Lymphozytendepletion vor. Bis auf einen Patienten erhielten alle Patienten der FAS-Population eine Brücken- und lymphozytendepletierende Chemotherapie. Die am häufigsten verwendeten antineoplastischen Wirkstoffe waren Cyclophosphamid, Fludarabin, Methotrexat, Cytarabin und Vincristin. Bezogen auf die ITT-Population erhielten 77 von 92 Patienten eine Brückenchemotherapie.

Zum Datenschnitt vom 25. April 2017 befanden sich 32 Patienten der FAS-Population in der primären Nachbeobachtung und 43 Patienten hatten diese vorzeitig abgebrochen. Von den 43 Patienten, die die primäre Nachbeobachtung abgebrochen hatten, traten 22 in die sekundäre Nachbeobachtung ein. Hauptgründe für den Abbruch der primären Nachbeobachtung waren mangelnde Wirksamkeit (n = 23) und Beginn einer neuen ALL-Therapie (n = 13). Ein Todesereignis trat bei 5 Patienten auf. Im weiteren Studienverlauf brachen 6 Patienten die sekundäre Nachbeobachtung aufgrund von Todesereignissen ab. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes befanden sich 14 Patienten in der Überlebensnachbeobachtung. Es waren keine Angaben für die ITT-Population zur medianen Nachbeobachtungsdauer insgesamt als auch bezogen auf die einzelnen Studienphasen ersichtlich. Insgesamt betrug die Beobachtungsdauer für die FAS-Population 9,9 Monate. Die primäre Nachbeobachtung dauert für diese Patienten im Median 7,2 Monate. Für die sekundäre Nachbeobachtungsphase liegen auch für die FAS-Population keine Angaben vor.

Antineoplastische Therapien nach Tisagenlecleucel-Infusion umfassten monoklonale Antikörper in 12 % der Patienten (Inotuzumab Ozogamicin und Blinatumomab) und verschiedene Chemotherapeutika. Der Anteil von Patienten mit einer Stammzelltransplantation (SZT) nach Tisagenlecleucel-Infusion ist im Studienbericht in den Patient Data Listings enthalten, welche jedoch nicht verfügbar waren. Als Zensierungsgrund im Rahmen der Analyse der Ansprechdauer wurde für 7 Patienten, die in Remission waren, eine SZT beschrieben. Weiterhin erhielten laut Studienbericht 4 Patienten eine weitere CAR-T-Zelltherapie während sie in Remission waren.

In der ELIANA-Studie sind 17 Patienten vor Erhalt der Tisagenlecleucel-Infusion ausgeschieden. Zusätzlich zu den großen Unsicherheiten des verwertbaren Datenschnittes vom 25. April 2017 aufgrund der nicht abgeschlossenen Rekrutierung und der

verhältnismäßig kurzen medianen Nachbeobachtungszeit der infundierten Patienten von nur etwa 10 Monaten liegen für diesen Datenschnitt keine Angaben zu Patientencharakteristika und zu medianen Nachbeobachtungszeiten unter Berücksichtigung der ITT-Population vor. Zwar sind in der Fachinformation zu Tisagenlecleucel Angaben zu den Patientencharakteristika der ITT-Population vorhanden, jedoch nur für selektive Aspekte (Alter, Altersgruppe, Geschlecht, Erkrankungsstatus und vorangegangene Stammzelltransplantation). Somit fehlen Angaben unter anderem zum Karnofsky/Lansky-Performance-Status, zum ZNS-Status, zur Anzahl vorheriger Therapielinien und zur Zeit zwischen der ALL-Diagnose und dem ersten Rezidiv.

Bezogen auf den Datenschnitt vom 25. April 2017 waren die Patienten der FAS-Population im Median 11 Jahre alt und wiesen überwiegend einen Karnofsky/Lansky Performance Status von 90 % - 100 % sowie einen ZNS-Status von ZNS-1 auf. Die meisten Patienten waren rezidiert und hatten im Median 3 Vortherapien erhalten. Davon war bei über der Hälfte der Patienten eine vorherige SZT umfasst. Da keine vollständigen Informationen zu den Patientencharakteristika der ITT-Population vorliegen, kann keine Einschätzung dazu erfolgen, inwieweit sich diese zwischen infundierten und nicht-infundierten Patienten unterscheiden. Ein Selektionseffekt zwischen ITT- und FAS-Population kann deshalb nicht ausgeschlossen werden.

Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich darüber hinaus keine Analysen zum Gesamtüberleben für die ITT-Population. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt nur Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten haben (FAS-Population). Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit des Produktes und die damit häufig verbundene Verabreichung einer Brückenchemotherapie als auch die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der ITT-Population adäquat abbilden. Im EPAR² ist eine Auswertung zum Gesamtüberleben der ITT-Population zum Datenschnitt vom 25. April 2017 aufgeführt. In dieser Auswertung werden nur die 7 Patienten berücksichtigt, die aufgrund von Todesereignissen die Infusion mit Tisagenlecleucel nicht erhalten konnten. Jedoch wird aus den Angaben der ELIANA-Studie im Rahmen der Sicherheit ersichtlich, dass von den 10 weiteren Patienten, die aufgrund anderer Gründe wie Herstellungsprobleme von Tisagenlecleucel oder unerwünschten Ereignissen keine Infusion erhielten, zusätzlich 7 weitere Patienten verstorben sind. Somit können die im EPAR²⁴ aufgeführten Daten für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. Zudem ergeben sich Unsicherheiten, da auch die Todesfälle der FAS-Population zu diesem Datenschnitt nicht mit den Angaben zum Patientenfluss nach Tisagenlecleucel-Infusion übereinstimmen. Nach Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers wurde im Patientenfluss nur der primäre Abbruchgrund angegeben.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zum Gesamtüberleben für die ITT-Population bezogen auf den Datenschnitt der ELIANA-Studie vom 13. April 2018 gepoolt mit den Daten der ENSIGN-Studie ein. Die Vergleichbarkeit der Studien ELIANA und ENSIGN für eine gepoolte Analyse wird vom pharmazeutischen Unternehmer nicht adressiert. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten der Studien sind basierend auf den gepoolten Auswertungen zum Gesamtüberleben keine validen Schlussfolgerungen möglich. Zudem sind keine Angaben zu Zensierungen und Zensierungsgründen vorhanden.

² European Public Assessment Report- Kymriah (19.09.2018)

Im Nachgang zur mündlichen Anhörung legte der pharmazeutische Unternehmer selektive Angaben zu den Patientencharakteristika der ITT-Population zum Datenschnitt vom 13. April 2018 vor (Alter, Geschlecht, Ethnie, Herkunft, Gewicht und Karnofsky/Lansky-Performance Status). Diese Angaben sind jedoch nicht ausreichend um die Vergleichbarkeit zwischen ITT- und FAS-Population beurteilen zu können. Weiterhin reichte der pharmazeutische Unternehmer eine Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben der ITT-Population der ELIANA-Studie nach. Die essentiellen Angaben der zugrundeliegenden Daten zur Anzahl der Todesfälle, zu Zensierungen und Zensierungsgründen sind jedoch nicht vorhanden. Angaben zu Patientencharakteristika und Überlebenszeitanalysen für die ITT-Population bezogen auf den für die Nutzenbewertung verwertbaren Datenschnitt vom 25. April 2017 reichte der pharmazeutische Unternehmer nicht nach.

Zu beanstanden ist, dass vom pharmazeutischen Unternehmer nicht alle als notwendig erachteten Informationen zu dem aktuellsten Datenschnitt vorgelegt wurden, obschon sowohl in der am 17. Dezember 2018 veröffentlichten Nutzenbewertung als auch in der mündlichen Anhörung am 29. Januar 2019 auf Defizite der vom pharmazeutischen Unternehmer aufbereiteten Datengrundlage hingewiesen worden ist. Insgesamt können aufgrund der defizitären Datenlage der ELIANA-Studie keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.

Zur Studie ENSIGN

Die Studie wird an 9 Studienzentren in den USA durchgeführt und ist derzeit noch laufend. Der pharmazeutische Unternehmer legt insgesamt zwei Datenschnitte der ENSIGN-Studie vor

(1. Februar 2016 und 6. Oktober 2017). Diese waren a priori nicht geplant. Ein Studienbericht ist nur für den Datenschnitt vom 1. Februar 2016 vorhanden, während die Daten des Datenschnittes vom 6. Oktober 2017 als Zusatzanalysen im Dossier berichtet werden. Laut Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers in der mündlichen Anhörung wurden die Datenschnitte in Absprache mit der europäischen Zulassungsbehörde durchgeführt. Der Einschluss der Patienten in die ENSIGN-Studie war erst zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes abgeschlossen.

Auch für diese Studien fehlen für den aktuellen Datenschnitt wichtige Angaben zum Studienverlauf und zur Studiendurchführung (unter anderem Patientenfluss nach Tisagenlecleucel-Infusion, verabreichte Begleitmedikation (z.B. Brückenchemotherapie, Chemotherapie zur Lymphozytendepletion), Angaben zur Nachbeobachtungszeit der unerwünschten Ereignisse, Protokollverletzungen, Protokolländerungen). Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer Angaben zum Patientenfluss der ENSIGN-Studie vor Verabreichung von Tisagenlecleucel für die beiden Datenschnitte nach, adressiert jedoch nicht die anderen fehlenden Angaben zum Studienverlauf und zur Studiendurchführung.

Im Nachgang zur mündlichen Anhörung werden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine weiteren Angaben zur ENSIGN-Studie eingereicht. Da der Studienverlauf und die Studiendurchführung der ENSIGN-Studie zu dem Datenschnitt vom 6. Oktober 2017 nicht vollständig nachvollzogen werden kann, ist dieser für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Für den Datenschnitt vom 1. Februar 2016 liegt ein Studienbericht vor. Das Design der ENSIGN-Studie entspricht größtenteils der ELIANA-Studie. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 1. Februar 2016 waren 35 Patienten in die Studie eingeschlossen (ITT-Population (Enrolled Set)). Von diesen hatten 6 Patienten die Studie vor Erhalt von Tisagenlecleucel abgebrochen. Die Gründe hierfür waren Tod und technische Probleme bei

der Herstellung von Tisagenlecleucel. Insgesamt erhielten daher 29 Patienten eine Infusion von Tisagenlecleucel (FAS-Population). Es liegen keine Angaben zum Zeitintervall zwischen Studieneinschluss und Tisagenlecleucel-Infusion vor.

In der mehrwöchigen Prä-Infusionsphase erhielten alle Patienten der FAS-Populationen eine Brückenchemotherapie. Die am häufigsten verwendeten Wirkstoffe waren Stickstofflost-Analoga, Purinanaloga, Methotrexat und Vinkaalkaloide bzw. deren Derivate. Eine lymphozytendepletierende Chemotherapie erhielten 27 Patienten der FAS-Population, wobei etwa 90 % der Patienten Fludarabin und Cyclophosphamid verabreicht wurde. Informationen für die ITT-Population liegen nicht vor.

Zum Datenschnitt vom 1. Februar 2016 befanden sich 6 Patienten der FAS-Population weiterhin in der primären Nachbeobachtungsphase und 19 hatten diese Studienphase hauptsächlich aufgrund mangelnder Wirksamkeit abgebrochen. In die sekundäre Nachbeobachtung traten zwei Patienten ein und befanden sich zum betrachteten Datenschnitt weiterhin in dieser Nachbeobachtungsphase. In der Nachbeobachtungsphase zum Gesamtüberleben waren 13 Patienten. Insgesamt betrug die mediane Beobachtungszeit für die FAS-Population 6,4 Monate. Die primäre Nachbeobachtung dauerte im Median 5,7 Monaten. Angaben zur Dauer der sekundären Nachbeobachtungsphase liegen nicht vor.

Antineoplastische Therapien nach Tisagenlecleucel-Infusion umfassten monoklonale Antikörper in 24,1 % der Patienten (u.a. Inotuzumab Ozogamicin und Blinatumomab) und verschiedene Chemotherapeutika. Der Anteil von Patienten mit einer SZT nach Tisagenlecleucel-Infusion ist im Studienbericht in den Patient Data Listings enthalten, welche jedoch nicht verfügbar waren.

Die Patientencharakteristika der FAS-Population sind vergleichbar zu denen der ELIANA-Studie. Für den Datenschnitt vom 1. Februar 2016 liegen keine Angaben zu Patientencharakteristika und zu medianen Nachbeobachtungszeiten als auch Analysen zum Gesamtüberleben unter Berücksichtigung der ITT-Population vor. Auch hier scheint im Patientenfluss nur der primäre Abbruchgrund dokumentiert worden zu sein, sodass sich Unsicherheiten ergeben, da die Anzahl der Todesfälle bei der Analyse zum Gesamtüberleben der FAS-Population nicht mit den Angaben zu Todesfällen im Patientenfluss der Studie übereinstimmt. In der Gesamtschau können basierend auf den vorliegenden defizitären Daten der ENSIGN-Studie gleichermaßen keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.

Historische Vergleiche

Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel für das vorliegende Anwendungsgebiet legt der pharmazeutische Unternehmer insgesamt sieben indirekte Vergleiche gegenüber historischen Vergleichspopulationen aus publizierten Studien vor.

Fünf der herangezogenen historischen Vergleichspopulationen passen nicht zum vorliegenden Anwendungsgebiet oder es liegen keine Informationen zur konkreten ALL-Diagnose und/oder zum Krankheitsstatus der Patienten vor. Aus der Publikation von Miano et al. von 2012 geht nicht hervor um welchen Subtyp der ALL es sich handelt (B- oder T-Zell-ALL). In den Studien von Locatelli et al. (2009), Jeha et al. (2006) und Stackelberg et al. (2011) liegt der Anteil von Patienten mit einer B-Zell-ALL teilweise weit unter 80 %. Eine getrennte Darstellung der Daten zu Patienten mit einer B-Zell-ALL ist nicht vorhanden. Darüber hinaus liegt für die Publikation von Stackelberg et al. von 2011 keine Information dazu vor, ob die Patienten rezidiert oder refraktär waren. In der Publikation von Hijjiya et al. von 2011 haben 84 % der Patienten eine B-Zell-ALL, allerdings sind die Angaben zum

Krankheitsstatus unvollständig, da ausschließlich Angaben zur Refraktärität der Patienten, aber nicht zum Rezidiv enthalten sind.

Bei der Vergleichspopulation von Locatelli et al. (2017) handelt es sich um ein Kongressabstract aus dem bedeutsame und prognostisch relevante Patientencharakteristika, wie das Geschlecht, der Karnofsky-Index, die Anzahl der Vortherapien, das Vorliegen einer extramedullären Erkrankung und die Zeit seit der ALL-Diagnose nicht hervorgehen. Darüber hinaus fehlen Angaben zum Studienverlauf und zur Operationalisierung der Endpunkte. Somit kann weder die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen noch der erhobenen Endpunkte beurteilt werden.

Die Studie von Stackelberg et al. von 2016, in der Blinatumomab in pädiatrischen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL untersucht wird, liegt größtenteils im zugelassenen Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel. Es fehlen jedoch weitergehende Angaben zu Patientencharakteristika wie dem Karnofsky-Index, dem Vorliegen einer extramedullären Erkrankung, der Anzahl der Vortherapien und dem Alter bei Erstdiagnose. Zudem scheint der Krankheitsstatus der Patienten, beispielsweise Refraktärität, zwischen der Studie von Stackelberg et al. und den Studien ELIANA und ENSIGN unterschiedlich definiert zu sein. Vor dem Hintergrund der oben angemerkten defizitären Datenlage zu den Studien ELIANA und ENSIGN kann daher deren Vergleichbarkeit mit der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studie von Stackelberg et al. von 2016 derzeit nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier einen Matched Adjusted Indirect Comparison (MAIC) vor, bei der Unterschiede zwischen den historischen Kontrollpopulationen und den Studien ELIANA und ENSIGN hinsichtlich einiger Charakteristika angepasst werden. Alle Unterschiede können aufgrund der limitierten Power eines MAIC nicht berücksichtigt werden. Zudem kann bei einer MAIC keine Anpassung für fehlende Informationen vorgenommen werden. Der pharmazeutische Unternehmer passt dabei die Charakteristika der ELIANA und ENSIGN-Studien denen der historischen Vergleichspopulation an und nicht umgekehrt, was das übliche methodische Vorgehen darstellen würde. Dies wird nicht als adäquat erachtet. Zudem bestehen trotz der durchgeführten Anpassungen mittels des MAIC Unterschiede zwischen der adjustierten Studienpopulation und der historischen Kontrollpopulation. Es konnte somit nicht überzeugend dargelegt werden, dass mittels des MAIC ein valider Vergleich zwischen der Studien- und der historischen Kontrollpopulation möglich ist.

In der Gesamtschau der vorgelegten indirekten Vergleiche liegen neben den beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der historischen Kontrollpopulationen auch auf der Seite der mit Tisagenlecleucel behandelten Patientenpopulation erhebliche Unsicherheiten aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus den Studien ELIANA und ENSIGN vor. Daher können keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel auf Grundlage der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche abgeleitet werden.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel für die Behandlung der rezidivierten oder refraktären B-Zell-ALL bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen Patienten liegen aus der pivotalen einarmigen Phase-II Studie ELIANA sowie der supportiven einarmigen Phase II-Studie ENSIGN Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Die vorgelegte Datenlage zu den Studien ELIANA und ENSIGN ist defizitär. Zu den aktuellen Datenschnitten fehlen elementare Informationen zur Studiendurchführung und zum Studienverlauf, sodass diese Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind. Die Daten der für die Nutzenbewertung verwertbaren Datenschnitte vom 25. April 2017 (ELIANA) und 1. Februar 2016 (ENSIGN) sind wegen der nicht abgeschlossenen Rekrutierung der Patienten und der kurzen medianen Nachbeobachtungszeit mit großen Unsicherheiten behaftet. Zudem liegen für diese Datenschnitte bezüglich der ITT-Population keine Patientencharakteristika und Auswertungen zum Gesamtüberleben vor. Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit des Produktes und die damit häufig verbundene Verabreichung einer Brückenchemotherapie als auch die Lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der ITT-Population adäquat abbilden. Insgesamt können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.

Für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel legt der pharmazeutische Unternehmer indirekte Vergleiche gegenüber verschiedenen historischen Kontrollen vor.

Auf Basis der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche können, aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus den Studien ELIANA und ENSIGN sowie weiterer Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien, derzeit keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel abgeleitet werden.

Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel allein aus rechtlicher Sicht auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

2.1.3 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

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

Auf Basis der vorliegenden defizitären Datenlage zur pivotalen einarmigen Phase II-Studie ELIANA und zur supportiven einarmigen Phase II-Studie ENSIGN ist können keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel getroffen werden. Mit der vorliegenden Befristung soll ermöglicht werden eine aussagekräftigere Datenlage, auch hinsichtlich potentiell weitergehender Erkenntnisse, insbesondere zu patientenrelevanten Endpunkten bei der Behandlung mit Tisagenlecleucel, in die Nutzenbewertung einzubeziehen.

Auflagen der Befristung

Für die erneute Nutzenbewertung soll ein Datenschnitt der ELIANA- und ENSIGN-Studie zum 1. Juli 2019 durchgeführt und für jede der beiden Studien ein separater Bericht über die Studienergebnisse zu diesem Datenschnitt vorgelegt werden. Dieser Bericht soll die zum

Datenschnitt verfügbaren Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten, zu Patientencharakteristika, zum Patientenfluss und zum Studienverlauf sowohl für die FAS- als auch die ITT-Population vollständig abbilden.

Darüber hinaus sollte geprüft und dargelegt werden, inwieweit für die erneute Nutzenbewertung eine über die Zulassungsbegründende Studie hinausgehende Evidenz vorliegt, z.B. auch aus Beobachtungsstudien, die zu einem relevanten weitergehenden Erkenntnisgewinn für die Nutzenbewertung beitragen könnte.

Hinsichtlich eines indirekten Vergleiches sollte geprüft und dargelegt werden, inwieweit eine sich gegebenenfalls zwischenzeitlich weiterentwickelte Daten- und Informationslage für einen indirekten Vergleich herangezogen werden kann, unter Berücksichtigung der in der vorliegenden Bewertung angebrachten Kritikpunkte zum vorgelegten indirekten Vergleich.

Hierfür erachtet der G-BA eine Befristung des Beschlusses bis zum 15. März 2020 als angemessen.

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

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Kymriah® mit dem neuen Wirkstoff Tisagenlecleucel. 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 zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierender (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL)“.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Studienergebnisse der einarmigen Phase II-Studien ELIANA und ENSIGN, der einarmigen Phase I/II-Studie PEDICAR sowie nicht-adjustierte indirekte Vergleiche gegenüber verschiedenen historischen Kontrollstudien vor.

Die Studie PEDICAR wird für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da unter anderem eine Verzerrung der Studienergebnisse aufgrund der multiplen Verabreichung von Tisagenlecleucel nicht ausgeschlossen werden kann.

Zur pivotalen einarmigen Studie ELIANA und der supportiven einarmigen Studie ENSIGN liegt eine defizitäre Datenlage vor. Für die aktuelleren Datenschnitte fehlen notwendige Informationen zum Studienverlauf und zur Studiendurchführung, sodass diese für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind. Bei den für die Nutzenbewertung verwertbaren Datenschnitte sind die Daten aufgrund der sehr kurzen medianen Nachbeobachtungszeit und der nicht abgeschlossenen Rekrutierung der Patienten mit starken Unsicherheiten behaftet. Zudem liegen für diese Datenschnitte bezüglich der ITT-Population keine Patientencharakteristika und Auswertungen zum Gesamtüberleben vor. Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit des Produktes und die damit häufig verbundene Verabreichung einer

Brückenchemotherapie als auch die Lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der ITT-Population adäquat abbilden. Insgesamt können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.

Auf Basis der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche können, aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus den Studien ELIANA und ENSIGN sowie weiterer Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien, derzeit keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel abgeleitet werden.

In der Gesamtschau wird allein aus rechtlicher Sicht ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

Der Beschluss ist bis zum 15. März 2020 befristet.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde.

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

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

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

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

A. Zulassungsrechtliche Anforderungen

Die Vorgaben der Fachinformation und des im Rahmen der Zulassung vereinbarten Risk Management Plans (RMP) sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation sowie die im Rahmen der Zulassung vereinbarten Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung von Kymriah® (Wirkstoff: Tisagenlecleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. Januar 2019):

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

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und eine Patienten-Notfallkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für sämtliches medizinisches Fachpersonal, welches Tisagenlecleucel verschreiben, abgeben und verabreichen soll, enthält Anweisungen zur Identifizierung, Behandlung und Überwachung des Zytokin-Freisetzungssyndroms und neurologischer Nebenwirkungen. Darüber hinaus beinhaltet es Anweisungen zum Auftauvorgang der Zellen, zur Verfügbarkeit von 4 Dosen Tocilizumab am Behandlungsort, zur Bereitstellung relevanter Informationen für die Patienten und zur vollständigen und angemessenen Berichterstattung von Nebenwirkungen.

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

B. Weitere Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Tisagenlecleucel in qualifizierten Behandlungseinrichtungen

Vor dem Hintergrund der hoch malignen und weit fortgeschrittenen Erkrankung der hier betrachteten Patienten, der notwendigen immunsupprimierenden Maßnahmen für die Anwendung von Tisagenlecleucel als auch der möglichen sehr schweren CAR-T-Zellspezifischen Nebenwirkungen wie CRS³ und CRES⁴ stellt die Behandlung mit Tisagenlecleucel eine hochspezialisierte und komplexe medizinische Leistung dar.

Entsprechend den Angaben der Fachinformation muss das Arzneimittel an einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden. Die Therapie sollte unter der Leitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal begonnen und überwacht werden, das Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Malignomen besitzt und für die Anwendung von Tisagenlecleucel und das Management von Patienten, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, geschult ist.

Für eine optimale Nutzen-Risiko-Abwägung für den jeweiligen Patienten und für die Gewährleistung der Patientensicherheit durch eine schnelle und sachgerechte Versorgung unter anderem bei einem Auftreten der CAR-T-Zell-spezifischen Nebenwirkungen wie CRS²⁶

³ Zytokin-Freisetzungssyndrom

⁴ CAR-T-bezogenes Enzephalopathie-Syndrom

und CRES²⁷ ist eine optimale Struktur- und Prozessqualität der Behandlungseinrichtung erforderlich. Darüber hinaus muss die Infrastruktur der Behandlungseinrichtung einen adäquaten Umgang mit dem finalen Zellprodukt gewährleisten, da eine falsche Handhabung die Viabilität der CAR-T-Zellen und damit die Wahrscheinlichkeit auf einen möglichen Therapieerfolg relevant einschränken kann.

Vor diesem Hintergrund ist es zur Gewährleistung einer in der Qualität gesicherten zweckmäßigen Versorgung mit dem Arzneimittel, insbesondere unter dem Gesichtspunkt der Gewährleistung hinreichender Patientensicherheit, sachgerecht, aber auch erforderlich nähergehende Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung des Arzneimittels, insbesondere im Hinblick auf die hinreichende Qualifikation einer Behandlungseinrichtung festzustellen.

Unter Berücksichtigung der übereinstimmenden Empfehlungen der sachverständigen Organisationen und Personen der medizinischen Wissenschaft und Praxis im Rahmen der Nutzenbewertung geht der G-BA davon aus, dass eine qualitätsgesicherte Versorgung mit dem Arzneimittel Tisagenlecleucel nach Maßgabe der nachfolgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung erfolgen kann. Danach darf Tisagenlecleucel nur an einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden, welche mindestens folgende Kriterien erfüllen muss.

1. Anforderungen an die Qualifikation der Behandlungseinrichtung

1.1 Umfangreiche Erfahrung in der Behandlung der jeweiligen malignen Grunderkrankung

- 1.1.1 Bei Erwachsenen dokumentiert durch die Behandlung von > 20 Fällen mit dieser Diagnose (C91.0 nach ICD-10-GM-2018) in der Behandlungseinrichtung innerhalb von 3 Jahren und die Teilnahme an Studien der German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) oder einer vergleichbaren multizentrischen Studiengruppe.

Begründung:

Die Festlegung einer Mindestmenge in Form von Krankheitsfallzahlen als Nachweis für eine hinreichende Erfahrung zur Versorgung mit dem Arzneimittel ist sachgerecht und begründet. Die Befugnis zur Festlegung von Mindestmengen findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs.1 Satz 3 Nr. 6 i.V.m Abs.3 SGB V. Danach soll der G-BA mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung auch Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung mit dem Arzneimittel festlegen. Aus der allgemein gehaltenen Befugnis ist zu schließen, dass der Gesetzgeber den Gestaltungsspielraum des G-BA nicht von vornherein auf einen abschließenden Katalog von Maßnahmen zur qualitätsgesicherten Anwendung beschränken wollte. Daraus, dass die Bestimmung von Mindestmengen in § 35a Abs.1 Satz 3 Nr.6 i.V.m. Abs.3 SGB V nicht ausdrücklich als Maßnahme zur qualitätsgesicherten Anwendung von Arzneimitteln erwähnt wird, kann daher nicht gefolgert werden, dass diese von der Befugnis nicht erfasst ist. Dem entspricht, dass nach der Rechtsprechung des BSG als Maßnahme der Qualitätssicherung generell auch geeignete Vorgaben zu Mindestmengen (z.B. in Form von Mindestpatientenzahlen) in Betracht kommen. Dass Mindestmengen grundsätzlich ein Instrument der Qualitätssicherung sein können, unterliege keinem Zweifel

(BSG, Urt. vom 29.11.2017 – B 6 KA 32/16 R, zit. nach juris, Rn.37 ff.). Ausgehend von der grundsätzlichen Eignung und sozialrechtlichen Anerkennung von Mindestmengen als Instrument der Qualitätssicherung kann daher aus im SGB V getroffenen speziellen Regelungen zu Mindestmengen als Voraussetzung für die Erbringung bestimmter Leistungen durch Krankenhäuser nicht gefolgert werden, dass Mindestmengen in allen anderen Bereichen als Instrument der Qualitätssicherung vollständig ausgeschlossen wären (Vgl. BSG, Urt. vom 29.11.2017 – B 6 KA 32/16 R, zit. nach juris, Rn.38). Im Lichte dieser Betrachtung eröffnen die Regelungen in § 35a Abs.1 Satz 3 Nr.6 i.V.m. Abs.3 SGB V dem G-BA einen entsprechend hinreichend weiten Gestaltungsspielraum zur Festlegung von Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Arzneimitteln, der auch die Bestimmung von Mindestmengen miteinschließt.

Die r/r B-Zell-ALL ist ein seltenes Leiden, welches in Deutschland jährlich weit weniger als 1.000 Patienten betrifft. Die Behandlung der r/r B-Zell-ALL stellt eine hochspezialisierte und komplexe Leistung dar, welche ein besonderes Maß an Übung und Erfahrung voraussetzt. Für eine medizinisch adäquate Indikationsstellung ist mangels vergleichender Studiendaten die individuelle Abwägung zwischen den verfügbaren Therapiealternativen notwendig. Eine hinreichende therapeutische Erfahrung in der Behandlung der B-Zell-ALL ist daher unerlässlich, um bei multiple vorbehandelten Patienten das Nutzen-Risiko-Verhältnis für den Einsatz von Tisagenlecleucel gegenüber anderen möglichen Therapiealternativen patientenindividuell adäquat abschätzen zu können. Studiendaten für den Zusammenhang zwischen Behandlungsmenge und Mortalität konkret für die Indikation r/r B-Zell-ALL liegen zwar nicht vor. Allerdings konnte für die Erkrankung akute myeloische Leukämie (AML), welche hinsichtlich ihrer Krankheitscharakteristika und des Therapieverlaufs eine ähnliche Komplexität aufweist, ein Zusammenhang zwischen Behandlungsmenge und Mortalität nachgewiesen werden⁵. Aus diesen Gesichtspunkten besteht die begründete Wahrscheinlichkeit, dass durch eine Mindestmenge für Krankheitsfallzahlen erhebliche Qualitätsvorteile im Hinblick auf die hier vorliegende hochspezialisierte und komplexe medizinische Leistung zu erwarten sind.

Die Dokumentation der Behandlungsfälle erfolgt nach Maßgabe der vom G-BA auf dem Gebiet der Qualitätssicherung beschlossenen Regelungen. Die Anwendung der vom G-BA beschlossenen Regelungen auf dem Gebiet der Qualitätssicherung bleibt nach Ziffer 3 der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung unberührt.

⁵ Giri et al. Impact of hospital volume on outcomes of patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia: a matched cohort study. Blood 2015 125:3359-3360

- 1.1.2 Bei Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr: Erfüllung der Anforderungen der Richtlinie zur Kinderonkologie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA).

1.2 Umfangreiche Erfahrung in der Zelltherapie

- 1.2.1 Bei Erwachsenen dokumentiert durch Meldung von > 120 allogenen Ersttransplantationen an das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen / European Bone Marrow Transplantation Registry (DRST/EBMTR) innerhalb der 3 letzten ausgewerteten Jahre.
- 1.2.2 Bei Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr dokumentiert durch Nachweis von allogenen Transplantationen in dieser Altersgruppe durch Meldung an DRST/EBMTR innerhalb der 3 letzten ausgewerteten Jahre.

Begründung:

Die Anwendung von Tisagenlecleucel stellt unter anderem aufgrund der dafür im überwiegenden Fall notwendigen immunsupprimierenden Maßnahmen und der möglichen schweren Nebenwirkungen einen hochkomplexen Behandlungsansatz dar. Aufgrund der Neuartigkeit des Therapieansatzes kann ein Zusammenhang zwischen Behandlungsmenge und Behandlungsqualität konkret für Tisagenlecleucel bzw. CAR-T-Zellen derzeit im Rahmen von Studien nicht nachgewiesen werden. Daher wird im vorliegenden Fall das medizinisch nächstliegende und für die vorliegende Indikation und Behandlungssituation etablierte Therapiekonzept der allogenen Stammzelltransplantation herangezogen. Analog zu den CAR-T-Zellen bedarf es bei einer allogenen Stammzelltransplantation die Gabe einer hochintensiven, konditionierenden Chemotherapie, die das Immunsystem des Patienten stark kompromittiert. Der Umgang mit stark immunsupprimierten Patienten einschließlich der frühzeitigen Diagnose und Behandlung schwerwiegender Infektionen ist daher für beide Therapieansätze entscheidend für die Rate schwerwiegender oder tödlicher Komplikationen. Zudem basieren die CAR-T-Zellen als auch die allogene Stammzelltransplantation auf immunogenen Eigenschaften menschlicher Zellen, die zur Auslösung einer Immunreaktion führen. Somit kann es bei beiden Therapieansätzen zu schwerwiegenden immunvermittelten Komplikationen kommen, welche multiple Organe betreffen und schlimmstenfalls zum Tod führen können. Für eine möglichst geringe Mortalität und Morbidität aufgrund akuter Therapiekomplikationen ist eine schnelle und qualifizierte Früherkennung der Komplikationen und eine sachgerechte Intervention maßgeblich. In Behandlungseinrichtungen mit einer ausreichenden Erfahrung in der allogenen Stammzelltransplantation ist gewährleistet, dass eine persönliche Erfahrung mit solchen Komplikationen vorliegt, die Schnittstelle zur Intensivmedizin adäquat definiert ist, Arbeitsabläufe standardisiert sind und hämato-onkologische Expertise auch im Bereich der Intensivmedizin einfließt. Hinzu kommt der Umgang mit langfristigen Komplikationen und der Nachsorge der Patienten. Während für die allogene Stammzelltransplantation die chronische Graft-versus-Host-Disease die weithin bekannte morbiditätsbestimmende langfristige Komplikation darstellt, sind mögliche langfristige Folgeschäden durch die Behandlung mit Tisagenlecleucel weitgehend ungeklärt. Seitens der europäischen Zulassungsbehörde werden als potentielle langfristige Komplikationen eine anhaltende Immunschwäche bzw. B-

Zell-Depletion, Sekundärtumore und Autoimmunerkrankungen aufgeführt. In Behandlungseinrichtungen mit einer ausreichenden Erfahrung in der allogenen Stammzelltransplantation oder bei den mit diesen Behandlungseinrichtungen zusammenarbeitenden ambulanten Fachärzten ist eine strukturierte Nachsorge zur Identifikation langfristiger Folgeschäden in der Regel implementiert. Für die allogene Stammzelltransplantation lässt sich aus Studiendaten ein Beleg für einen Kausalzusammenhang zwischen Behandlungsmenge und Mortalität als auch für den Therapieerfolg (Leukämiefreiheit, Rezidivfreiheit) ableiten^{6,7}. Da die beschriebenen gemeinsamen Charakteristika zwischen CAR-T-Zellen und der allogenen Stammzelltransplantation maßgeblich die Qualität und die Risiken der medizinischen Leistung bestimmen, sind auch für die CAR-T-Zellen durch die festgelegten Mindestmengen für die Durchführung bzw. den Nachweis allogener Stammzelltransplantation erhebliche Qualitätsvorteile zu erwarten. Die vorliegende Festsetzung der Mindestmengen über 3 Jahre gerechnet erlaubt zufällige Schwankung aus personellen oder organisatorischen Aspekten auszugleichen und verhindert zusätzlich, dass eine Behandlungseinrichtung durch eine medizinisch nicht begründete Mengenausweitung die Schwelle kurzfristig erreichen kann.

Die Dokumentation erfolgt durch die Meldung von >120 allogenen Ersttransplantationen an das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen /European Bone Marrow Transplantation Registry (DRST/EBMTR) innerhalb der 3 letzten ausgewerteten Jahre. Insoweit handelt es sich um eine spezielle Regelung, die abschließend die Dokumentationsanforderungen im Verhältnis zu anderen Regelungen des G-BA festlegt (vgl. Ziffer 3 der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung).

⁶ Giebel et al. The impact of center experience on results of reduced intensity: allogeneic hematopoietic SCT for AML. An analysis from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2013 Feb;48(2):238-42.

⁷ Loberiza et al. Transplant center characteristics and clinical outcomes after hematopoietic stem cell transplantation: what do we know. Bone Marrow Transplantation volume 31, pages 417–421 (2003)

1.3 Personelle und fachliche Anforderungen

- 1.3.1 Die für die Behandlungen von Erwachsenen mit Tisagenlecleucel ärztlich verantwortliche Leitung und ihre Stellvertretung müssen Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sein. Die ärztlich verantwortliche Leitung oder ihre Stellvertretung muss über eine mindestens zweijährige Berufserfahrung in einer Behandlungseinrichtung verfügen, in der allogene Stammzelltransplantationen nach den hier aufgeführten Kriterien unter Punkt 1.1 und 1.2 durchgeführt werden. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die auf der Station durchgeführten allogenen Stammzelltransplantationen anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.
- 1.3.2 Bei Behandlung von Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr müssen die für die Behandlungen mit Tisagenlecleucel ärztlich verantwortliche Leitung und ihre Stellvertretung Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie sein.
- 1.3.3 Anforderungen an die Qualifikation des Pflegedienstes:
- 1.3.3.1 Die Leitung und ihre Vertretung auf der Station für die Versorgung von Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt werden, sind Gesundheits- und Krankenpfleger mit onkologischer Fachweiterbildung oder sind mindestens 36 Monate in Vollzeit auf einer Station mit hämatologisch-onkologischem Schwerpunkt tätig gewesen, und haben an der einrichtungsinternen Schulung für die Behandlung von Patienten mit Tisagenlecleucel teilgenommen. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die entsprechenden Arbeitszeiten anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.
- 1.3.3.2 Jede Schicht wird geleitet von Gesundheits- und Krankenpflegern, die oder der mindestens 12 Monate in Vollzeit auf einer Station mit hämatologisch-onkologischem Schwerpunkt tätig gewesen ist, Erfahrungen in der intensiven Chemotherapie von Leukämie-/Lymphompatienten hat und an der einrichtungsinternen Schulung für die Behandlung von Patienten mit Tisagenlecleucel teilgenommen hat. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die entsprechenden Arbeitszeiten anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.
- 1.3.4 Ein ausreichendes Training und dokumentierte Erfahrung des beteiligten medizinischen Personals (Ärzeschaft, Pflegende) in der Behandlung mit zytotoxischen und immunsuppressiven Substanzen sowie kryokonservierten Zellen sind nachzuweisen.

2. Anforderungen an Infrastruktur und Organisation

2.1 Einrichtung eines Tumorboards:

- 2.1.1 Die Indikation für die Behandlung mit Tisagenlecleucel bei Erwachsenen muss im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz gestellt werden, an der mindestens Ärztinnen und Ärzte mit folgenden Qualifikationen teilnehmen:
- Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie
 - Strahlentherapie
 - Pathologie
 - diagnostische Radiologie

- 2.1.2 Bei Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr nehmen anstelle der Internisten Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie an der Tumorkonferenz teil.
- 2.1.3 Datum, Teilnehmer und Beratungsergebnisse der Tumorkonferenz sind schriftlich zu dokumentieren.
- 2.2 Die zuständige Apotheke muss in die Behandlungseinrichtung durch verbindliche Regelungen zur zeitgerechten Erfüllung der behördlichen Auflagen integriert sein.
- 2.3 Die Räumlichkeiten für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Tisagenlecleucel befinden sich in räumlicher Nachbarschaft zur Intensivstation. Die Behandlungseinrichtung verfügt über die erforderliche Ausstattung mit der jederzeitigen Möglichkeit zur Endoskopie einschließlich Bronchoskopie, invasiven Beatmung und Nierenersatztherapie, und über spezifische SOPs⁸ zum Umgang mit Komplikationen der CAR-T-Zelltherapie einschl. des Einsatzes und der jederzeit ausreichenden Verfügbarkeit von Tocilizumab vor Ort entsprechend der Fachinformation, und über eine verbindlich geregelte Festlegung der raschen und ungehinderten Aufnahme von intensivpflichtigen Patienten auf die Intensivstation.
- 2.4 Es bestehen SOPs³¹ für die klinische, apparative und laborchemische Überwachung zur Früherkennung von CRS²⁶ und CRES²⁷ sowie für den Ablauf zur Verlegung des Patienten auf die Intensivstation (Entscheidungsbefugnis, beteiligte Personen u.a.).
- 2.5 Eine ärztliche Betreuung gemäß Facharztstandard (Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie bzw. Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie) muss ununterbrochen für die stationäre Betreuung der Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, verfügbar sein, außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten ist mindestens eine Rufbereitschaft vorzuhalten. Die Rufbereitschaft bedeutet, dass ein angestellter Facharzt der Behandlungseinrichtung mit den entsprechenden Qualifikationsnachweisen jederzeit (24 Stunden an 7 Tagen pro Woche) innerhalb von maximal 30 Minuten am Patienten verfügbar ist.
- 2.6 Bei der Verlegung auf die Intensivstation muss sichergestellt sein, dass täglich eine Visite durch einen Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie bzw. bei Patienten im Alter bis zum vollendeten 18. Lebensjahr durch einen Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie auf der Intensivstation durchgeführt wird. Dieser Arzt muss über eigene Erfahrung in der Behandlung mit CAR-T-Zellen verfügen. Mit diesem Arzt ist das Behandlungskonzept auf Intensivstation abzusprechen.
- 2.7 Zusätzlich müssen folgende Fachdisziplinen ständig verfügbar sein, wobei die erforderlichen Untersuchungen und Behandlungen ohne Transport der Patienten möglich sein sollten (in alphabetischer Reihenfolge):
- Augenheilkunde
 - Gastroenterologie (Endoskopie des Gastrointestinaltraktes)
 - Gefäßchirurgie
 - HNO-Heilkunde
 - Kardiologie
 - Labormedizin
 - Mikrobiologie (Verfügbarkeit innerhalb von 24 Stunden ausreichend)
 - Nephrologie (Dialyse)

⁸ Standard Operating Procedure

- Neurochirurgie
- Neurologie (mit Nachweis der Teilnahme am einrichtungsinternen Schulungsprogramm)
- Pneumologie (Bronchoskopie)
- Psychiatrie
- Radiologie (mit CT und MRT)
- Thoraxchirurgie
- Urologie

Außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten ist mindestens eine Rufbereitschaft vorzuhalten. Die Rufbereitschaft bedeutet, dass ein angestellter Facharzt der Behandlungseinrichtung mit den entsprechenden Qualifikationsnachweisen jederzeit (24 Stunden an 7 Tagen pro Woche) innerhalb von maximal 30 Minuten am Patienten verfügbar ist.

2.8 Eine Unterbringung in spezifischen Räumlichkeiten für Patienten der Risikogruppen 2 oder 3 entsprechend den Richtlinien des Robert Koch-Institutes⁹ ist in der Regel nicht erforderlich. Allerdings muss gewährleistet sein, dass eine solche Unterbringung jederzeit möglich ist.

2.9 Ambulante Nachsorge

2.9.1 Eine ärztliche Betreuung gemäß Facharztstandard (Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie bzw. Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie) muss ununterbrochen für die ambulante Nachsorge der Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, verfügbar sein, außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten ist mindestens eine Rufbereitschaft vorzuhalten.

2.9.2 Die räumliche Ausstattung muss die ambulante Versorgung immunsupprimierter Patienten ermöglichen.

2.9.3 Die räumliche Ausstattung muss es ermöglichen, Patienten mit ansteckenden Infektionen getrennt zu untersuchen und zu behandeln. Eine geeignete Infrastruktur für die Behandlung mit Infusionen und die Transfusion von Blutprodukten muss verfügbar sein.

2.10 Weitere Maßnahmen zur Qualitätssicherung

Die Behandlungseinrichtung nimmt an einrichtungsübergreifenden Maßnahmen zur Qualitätssicherung und wissensgenerierenden Versorgung (Register, Qualitätszirkel, Analyse von Qualitätsindikatoren) teil, die von Fachorganisationen, pharmazeutischer Industrie und Aufsichtsbehörden national oder international angeboten werden.

2.11 Dokumentation

Die Dokumentation ist Bestandteil der Auflagen der europäischen Zulassungsbehörde an die pharmazeutischen Unternehmer. Die Behandlungseinrichtung muss die personellen und strukturellen Voraussetzungen für den Anschluss an die geplanten Registermodule für CAR-T-Zellen im Deutschen Register für Stammzelltransplantation (DRST), im Pädiatrischen Register für Stammzelltransplantation (PRST) oder im Register der European Society for Blood

⁹ Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut (RKI). Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten. Bundesgesundheitsbl 2010 53:357-388.

and Marrow Transplantation (EBMT) und für die zeitnahe Dokumentation vorhalten. Insbesondere sind zu dokumentieren:

- Vortherapien
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Art und Dauer des Ansprechens
- Folgetherapien
- Gesamtüberleben

3. Die Feststellungen nach Ziffer 1. und 2. regeln Mindestanforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Tisagenlecleucel. Die Geltung anderer Regelungen des G-BA bleibt unberührt, sofern diese den Mindestanforderungen nicht entgegenstehen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen, den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zum Abgabepreis aus Modul 3 des Dossiers sowie aus dessen schriftlicher Stellungnahme. Tisagenlecleucel ist zwar in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur an entsprechende qualifizierte, stationäre Behandlungseinrichtungen abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers zu Grunde gelegt.

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

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

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

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

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Für die Berechnung der benötigten Zellmenge für Patienten bis zu 50 kg wurde entsprechend als untere Spanne ein durchschnittliches Körpergewicht für Kinder unter einem Jahr von 7,6 kg angenommen¹⁰.

¹⁰ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 11.09.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ 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 – 3 Infusionsbeutel	1	1 – 3 Infusionsbeutel
	<u>Körpergewicht über 50 kg</u> 0,1 bis 2,5 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen	<u>Körpergewicht über 50 kg</u> 0,1 bis 2,5 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen	1 – 3 Infusionsbeutel	1	1 – 3 Infusionsbeutel

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Abgabepreis des pU) ¹¹	Mehrwertsteuer	Kosten
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tisagenlecleucel				
	1 bis 3 Infusionsbeutel (1,2 x 10 ⁶ bis 6 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen)	320.000 €	0 € ¹²	320.000 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

¹¹ Angaben des Unternehmers zum Abgabepreis aus Modul 3 des Dossiers.

¹² Entsprechend den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers in seiner Stellungnahme auf Basis einer Auskunft des Zentralfinanzamts Nürnberg gem. § 89 Abs.2 Abgabenordnung an den pharmazeutischen Unternehmer, wird die Lieferung von Tisagenlecleucel (Kymriah®) gem. Art. 132 Abs. 1 lit. d) der europäischen Mehrwertsteuersystemrichtlinie bzw. gem. § 4 Nr. 17 lit. a) Umsatzsteuergesetz als umsatzsteuerfrei qualifiziert.

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

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

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

Vor der Gabe der CAR-T-Zellen wird laut Fachinformation von Tisagenlecleucel die Gabe einer lymphozytendepletierenden Chemotherapie empfohlen, sofern die Anzahl der weißen Blutzellen eine Woche vor der Infusion nicht unter ≤ 1.000 Zellen/ μl liegt. Hierfür soll bevorzugt ein Schema aus Fludarabin (täglich 30 mg/ m^2 intravenös über 4 Tage) und Cyclophosphamid (täglich 500 mg/ m^2 intravenös über 2 Tage) verwendet werden. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Hierdurch ermittelt sich eine Spanne basierend auf der durchschnittlichen Körperoberfläche von Kinder unter 1 Jahr von 0,36 m^2 (durchschnittliche Körpergröße: 0,67 m, durchschnittliches Körpergewicht: 7,6 kg) und der durchschnittlichen Körperoberfläche junger, erwachsener Patienten mit 25 Jahren von 1,90 m^2 (durchschnittliche Körpergröße: 1,75 m, durchschnittliches Körpergewicht: 74,7 kg; Berechnung nach Du Bois 1916)¹⁰.

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^{13,14}	Kosten pro Leistung	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tisagenlecleucel					
Lymphozytendepletion					
Fludarabin (30 mg/ m^2 , i.v.)	118,20 € 1 x 50 mg	111,34 € (1,77 €, 5,09 €)	111,34 € - 222,68 €	4	445,36 € - 890,72 €
Cyclophosphamid (500 mg/ m^2 , i.v.)	22,80 € 1 x 500 mg	19,53 € (1,77 €, 1,50 €)	19,53 € - 26,95 €	2	39,06 € - 53,90 €
	29,76 € 1 x 1000 mg	26,95 € (1,77 €, 1,04 €)			

¹³ Rabatt nach § 130 SGB V

¹⁴ Rabatt nach § 130a SGB V

Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Am 14. September 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 17. Dezember 2018 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 7. Januar 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 29. Januar 2019 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. Februar 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. März 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Dezember 2018	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	15. Januar 2019	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	29. Januar 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. Februar 2019 19. Februar 2019	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Februar 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. März 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

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 – Tisagenlecleucel (akute lymphatische B-Zell- Leukämie)

Vom 7. März 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. März 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Februar 2019 (BAnz AT 20.03.2019 B3), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel in der Fassung des Beschlusses vom 7. März 2019 zu dem Anwendungsgebiet „Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie“ nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Tisagenlecleucel

Beschluss vom: 7. März 2019

In Kraft getreten am: 7. März 2019

BAnz AT 2. April 2019 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. August 2018):

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

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

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

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel:

Der G-BA stuft das Ausmaß des allein aus rechtlicher Sicht nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbsatz 1 SGB V zu unterstellenden Zusatznutzens von Tisagenlecleucel auf Basis der Kriterien in § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹⁵

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

Studie ELIANA: einarmige, multizentrische Phase II-Studie
(Datenschnitt 25. April 2017)

Studie ENSIGN: einarmige, multizentrische Phase II-Studie
(Datenschnitt 1. Februar 2016)

Mortalität

Endpunkt	ELIANA		ENSIGN	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten ^{a)} [95 %-KI] ^{c)} <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten ^{b)} [95 %-KI] ^{c)} <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Gesamtüberleben (OS)				
ITT-Population	92	k. A. 33 (35,9) ^{d)}	35	k. A. 14-16 (40,0 - 45,7) ^{e)}
FAS-Population	75	19,1 [15,2; n. b.] 19 (25,3)	29	n. b. [6,9; n. b.] 10 (34,5)

Morbidität

Endpunkt	ELIANA		ENSIGN	
	N	Ansprechrate in % ^{f)} [95 %-KI] ^{h)i)} <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Ansprechrate in % ^{g)} [98,95 %-KI] ^{h)i)} <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Ansprechen (CR/CRi) – ITT-Population				
Gesamt	92	k. A.	35	k. A.
CR	92	k. A.	35	k. A.
CRi	92	k. A.	35	k. A.

¹⁵ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 17. Dezember 2018), sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	ELIANA		ENSIGN	
	N	Ansprechrates in % ^{f)} [95 %-KI] ^{h)i)} <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Ansprechrates in % ^{g)} [98,95 %-KI] ^{h)i)} <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Ansprechen (CR/CRi) – FAS-Population				
Gesamt	75	81,3 [70,7; 89,4] 61 (81,3)	29	69,0 [43,6; 88,1] 20 (69,0)
CR	75	- 45 (60,0)	29	- 18 (62,1)
CRi	75	- 16 (21,3)	29	- 2 (6,9)
Endpunkt	ELIANA		ENSIGN	
	N	Median in Monaten ^{k)} [95 %-KI] ^{c)} <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten ^{l)} [95 %-KI] ^{c)} <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Rezidivfreies Überleben				
FAS-Population	61 ^{m)}	n. b. [8,6; n. b.] 17 (27,9) ^{o)}	20 ⁿ⁾	n. b. [5,4; n. b.] 8 (40,0) ^{o)}
Endpunkt	ELIANA		ENSIGN	
	N	Anteil Patienten mit MRD-negativem Status [95 %-KI] ^{h)} (%)	N	Anteil Patienten mit MRD-negativem Status [95 %-KI] ^{h)} (%)
MRD-negativ-Status ^{p)}				
FAS-Population	75	61 [70,7; 89,4] (81,3)	29	18 [42,3; 79,3] (62,1)
Endpunkt	ELIANA		ENSIGN	
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
EQ-5D VAS				
<i>Keine verwertbaren Daten^{q)}</i>				

Lebensqualität

Endpunkt	ELIANA		ENSIGN	
	N	Median in Monate [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
PedsQL				
<i>Keine verwertbaren Daten^{q)}</i>				

Nebenwirkungen

Endpunkt ^{r)}	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Tisagenlecleucel- Infusion bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienwoche 12	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
UE (Gesamt)						
ELIANA	73	58 (79,5)	75	74 (98,7)	70	65 (92,9)
ENSIGN	28	23 (82,1)	29	28 (96,6)	21	19 (90,5)
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4)						
ELIANA	73	30 (41,1)	75	62 (82,7)	70	31 (44,3)
ENSIGN	28	13 (46,4)	29	24 (82,8)	21	10 (47,6)
Schwerwiegende UE (SUE)						
ELIANA	73	8 (11,0)	75	51 (68,0)	70	22 (31,4)
ENSIGN	28	4 (14,3)	29	23 (79,3)	21	7 (33,3)
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4) mit Inzidenz \geq 5% auf SOC-Ebene						
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems						
ELIANA	73	11 (15,1)	75	37 (49,3)	70	4 (5,7)
ENSIGN	28	8 (28,6)	29	20 (69,0)	21	-
Herzerkrankungen						
ELIANA	73	-	75	8 (10,7)	70	-
ENSIGN	28	-	29	3 (10,3)	21	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes						
ELIANA	73	-	75	14 (18,7)	70	-
ENSIGN	28	-	29	7 (24,1)	21	2 (9,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
ELIANA	73	-	75	11 (14,7)	70	-
ENSIGN	28	-	29	5 (17,2)	21	-

Endpunkt ¹⁾	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Tisagenlecleucel- Infusion bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienwoche 12	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Leber- und Gallenerkrankungen						
ELIANA	73	-	75	4 (5,3)	70	-
ENSIGN	28	-	29	2 (6,9)	21	-
Erkrankungen des Immunsystems						
ELIANA	73	-	75	35 (50,7)	70	-
ENSIGN	28	-	29	12 (41,4)	21	-
Infektionen und Infestationen						
ELIANA	73	5 (6,8)	75	18 (24,0)	70	19 (27,1)
ENSIGN	28	3 (10,7)	29	3 (10,3)	21	5 (23,8)
Untersuchungen						
ELIANA	73	18 (24,7)	75	41 (54,7)	70	14 (20,0)
ENSIGN	28	8 (28,6)	29	18 (62,1)	21	6 (28,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
ELIANA	73	4 (5,5)	75	28 (37,3)	70	5 (7,1)
ENSIGN	28	6 (21,4)	29	14 (48,3)	21	2 (9,5)
Erkrankungen der Muskeln und des Bindegewebes						
ELIANA	73	-	75	5 (6,7)	70	-
Erkrankungen des Nervensystems						
ELIANA	73	-	75	10 (13,3)	70	-
Psychiatrische Erkrankungen						
ELIANA	73	-	75	6 (8,0)	70	-
Erkrankungen der Niere und Harnwege						
ELIANA	73	-	75	8 (10,7)	70	-
ENSIGN	28	-	29	5 (17,2)	21	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums						
ELIANA	73	-	75	21 (28,0)	70	6 (8,6)
ENSIGN	28	3 (10,7)	29	9 (31,0)	21	-
Gefäßkrankungen						
ELIANA	73	-	75	17 (22,7)	70	-
ENSIGN	28	3 (10,7)	29	9 (31,0)	21	-

Endpunkt ¹⁾	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Tisagenlecleucel- Infusion bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienwoche 12	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Schwerwiegende UE (SUE) mit Inzidenz ≥ 5%						
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (SOC)						
ELIANA	73	-	75	17 (22,7)	70	-
ENSIGN	28	3 (10,7)	29	11 (37,9)	21	-
<i>Febrile Neutropenie (PT)</i>						
ELIANA	73	-	75	13 (17,3)	70	-
ENSIGN	28	3 (10,7)	29	10 (34,5)	21	-
Herzkrankungen (SOC)						
ELIANA	73	-	75	5 (6,7)	70	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)						
ELIANA	73	-	75	5 (6,7)	70	-
ENSIGN	28	-	29	2 (6,9)	21	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)						
ELIANA	73	-	75	5 (6,7)	70	5 (7,1)
ENSIGN	28	-	29	2 (6,9)	21	-
<i>Pyrexie (PT)</i>						
ELIANA	73	-	75	-	70	4 (5,7)
ENSIGN	28	-	29	2 (6,9)	21	-
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)						
<i>Zytokin-Freisetzungssyndrom (PT)</i>						
ELIANA	73	-	75	47 (62,7)	70	-
ENSIGN	28	-	29	20 (69,0)	21	-
Infektionen und Infestationen (SOC)						
ELIANA	73	-	75	10 (13,3)	70	15 (21,4)
ENSIGN	28	3 (10,7)	29	5 (17,2)	21	5 (23,8)
<i>Clostridium-difficile-Kolitis (PT)</i>						
ENSIGN	28	-	29	2 (6,9)	21	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)						
ELIANA	73	-	75	4 (4,5)	70	-

Endpunkt ¹⁾	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Tisagenlecleucel- Infusion bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienwoche 12	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)						
ELIANA	73	-	75	5 (6,7)	70	-
ENSIGN	28	-	29	5 (17,2)	21	-
<i>Krampfanfall (PT)</i>						
ENSIGN	28	-	29	2 (6,9)	21	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)						
ELIANA	73	-	75	5 (6,7)	70	-
ENSIGN	28	-	29	2 (6,9)	21	-
<i>Akute Nierenverletzung (PT)</i>						
ELIANA	73	-	75	4 (5,3)	70	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums						
ELIANA	73	-	75	10 (13,3)	70	6 (8,6)
ENSIGN	28	-	29	4 (13,8)	21	-
<i>Hypoxie (PT)</i>						
ENSIGN	28	-	29	2 (6,9)	21	-
Vaskuläre Erkrankungen (SOC)						
<i>Hypotonie (PT)</i>						
ELIANA	73	-	75	8 (10,7)	70	-
ENSIGN	28	-	29	4 (13,8)	21	-

Endpunkt ¹⁾	Tisagenlecleucel-Infusion bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienwoche 12	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
UE von besonderem Interesse (Group Term)				
Zytokin-Freisetzungssyndrom				
ELIANA	75	58 (77,3)	70	k. A.
ENSIGN	29	26 (89,7)	21	k. A.
Febrile Neutropenie				
ELIANA	75	26 (34,7)	70	3 (4,3)
ENSIGN	29	10 (34,5)	21	k. A.

Endpunkt ^{a)}	Tisagenlecleucel-Infusion bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienwoche 12	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
UE von besonderem Interesse (Group Term)				
Hämatopoetische Zytopenien, mit Fortbestehen an Tag 28				
ELIANA	75	28 (37,3)	70	- ^{s)}
ENSIGN	29	9 (31,0)	21	- ^{s)}
Infektionen				
ELIANA	75	32 (42,7)	70	35 (50,0)
ENSIGN	29	14 (48,3)	21	k. A.
Transientes neurologisches Ereignis				
ELIANA	75	30 (40,0)	70	4 (5,7)
ENSIGN	29	9 (31,0)	21	k. A.
Tumor-Lyse-Syndrom				
ELIANA	75	3 (4,0)	70	1 (1,4)
ENSIGN	29	0 (0,0)	21	k. A.
<p>a) Die mediane Beobachtungszeit der FAS-Population beträgt 10,48 Monate. Es liegen keine Angaben für die ITT-Population vor.</p> <p>b) Die mediane Beobachtungszeit der FAS-Population beträgt 7,29 Monate. Es liegen keine Angaben für die ITT-Population vor.</p> <p>c) PROC LIFETEST nach der Methode von Brookmeyer and Crowley (1982).</p> <p>d) Todesfälle für Patienten, die keine Infusion mit Tisagenlecleucel erhielten, wurden im Rahmen der Sicherheit berichtet: Insgesamt verstarben 14 der 17 Patienten, die kein Tisagenlecleucel erhielten. Angaben zur Mortalität berechnet aus Anzahl der Todesfälle vor Infusion (N=14) und Anzahl der Todesfälle in der FAS (N=19).</p> <p>e) Eine genaue Angabe der Todesfälle in der ITT-Population ist aufgrund der fehlenden Angaben zu Todesfällen im Rahmen der Sicherheit nicht möglich. Berechnung anhand der Anzahl der Todesfälle in der FAS (n=10) sowie den Angaben zu Todesfällen im Studienverlauf (n=4) innerhalb der Patienten, die keine Infusion mit Tisagenlecleucel erhielten und der Differenz zwischen ITT- und FAS-Population (n=6).</p> <p>f) Ansprechen innerhalb von 3 Monaten nach Tisagenlecleucel-Infusion</p> <p>g) Ansprechen innerhalb von 6 Monaten nach Tisagenlecleucel-Infusion</p> <p>h) exakte Methode nach Clopper-Pearson</p> <p>i) gemäß Präspezifikationen im SAP sollte das Signifikanzniveau nach dem O'Brien-Fleming alpha-spending Ansatz von LanDeMet bestimmt werden. Es ist unklar, ob diese Anpassung des Signifikanzniveaus vorgenommen wurde.</p> <p>j) Das Signifikanzniveau wurde nach dem O'Brien-Fleming alpha-spending Ansatz von LanDeMet bestimmt, was jedoch im SAP der Studie ENSIGN (B2205J), der zu dem betrachteten Datenschnitt gültig war, nicht prä-spezifiziert war.</p> <p>k) Die mediane Beobachtungszeit beträgt 7,49 Monate. Laut Studienbericht wurden alle Rezidive, die als Ereignis gewertet wurden, durch das IRC bestätigt.</p> <p>l) Die mediane Beobachtungszeit beträgt 6,41 Monate. Laut Studienbericht der Studie ENSIGN handelte es sich bei allen Ereignissen um Rezidive. Bei keinem Patienten trat das Ereignis Tod vor dem Rezidiv auf.</p> <p>m) Alle Patienten die innerhalb von 3 Monaten ein Ansprechen (CR/CRi) hatten.</p> <p>n) Alle Patienten die innerhalb von 6 Monaten ein Ansprechen (CR/CRi) hatten.</p> <p>o) Angaben zur Anzahl der Zensierungen und der Zensierungsgrund waren in den vorgelegten Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers nicht verfügbar.</p> <p>p) Der MRD-Status wurde bei Patienten bestimmt, die ein Ansprechen (CR/CRi) nach Infusion mit Tisagenlecleucel zeigten (ELIANA n= 61; ENSIGN n= 20). Sofern ein Ansprechen zu Tag 28 vorlag, wurde der MRD-Status zu Tag 28 bestimmt. Falls zu diesem Zeitpunkt kein Ansprechen vorlag (CR/CRi), wurde der MRD-Status zum Zeitpunkt des Ansprechens, empfohlen zu Studienmonat 3 oder 6 bestimmt.</p> <p>q) Die Bestimmung der Rücklaufquoten in der ITT-Population ist weder zu Baseline noch zu den einzelnen Erhebungen während der Nachbeobachtung möglich. Es ist daher unklar, ob die Rücklaufquoten $\geq 70\%$ sind. Daher sind die Daten für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.</p> <p>r) Erhebung der UE erfolgte in der ENSIGN-Studie gemäß MedDRA Version 19.0 und in der ELIANA-Studie</p>				

gemäß MedDRA Version 20.0. Die Einteilung des Schweregrades wurde gemäß CTCAE Version 4.03 vorgenommen mit Ausnahme des Ereignisses Zytokin-Freisetzungssyndrom, welches gemäß PGS-CRS (Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrom) klassifiziert wurde. Gemäß der vorliegenden Operationalisierung wurde nur das Neuauftreten von oder die Verschlechterung von bereits bestehenden unerwünschten Ereignissen erfasst. Daher können UE die bis Studienwoche 8 aufgetreten sind auch nach Studienwoche 8 weiterbestehen. Angaben zur Nachbeobachtungsdauer der UE liegen nicht vor.

- s) UE war definiert als hämatopoetische Zytopenien mit einem Fortbestehen an Studientag 28 nach Tisagenlecleucelgabe, sodass der Endpunkt nur in der Nachbeobachtungsphase innerhalb der ersten 8 Wochen nach Behandlung berichtet wird.

CR = Komplette Remission; CRi = komplette Remission mit inkompletter hämatologischer Regeneration; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D VAS = European Quality of Life-5 Dimensions visual analogue scale; FAS = Full Analysis Set (alle Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben); IRC = unabhängiges Bewertungskomitee; ITT = Intention-to-treat (alle Patienten, die in die Studie ELIANA bzw. ENSIGN eingeschlossen wurden); k. A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; MRD = minimale Resterkrankung; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; PT = Preferred Term; SAP = statistischer Analyseplan; SOC = System Organ Class; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE= unerwünschtes Ereignis

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

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

ca. 50 – 65 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

A. Zulassungsrechtliche Anforderungen

Die Vorgaben der Fachinformation und des im Rahmen der Zulassung vereinbarten Risk Management Plans (RMP) sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation sowie die im Rahmen der Zulassung vereinbarten Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung von Kymriah® (Wirkstoff: Tisagenlecleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. Januar 2019):

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

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und eine Patienten-Notfallkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für sämtliches medizinisches Fachpersonal, welches Tisagenlecleucel verschreiben, abgeben und verabreichen soll, enthält Anweisungen zur Identifizierung, Behandlung und Überwachung des Zytokin-Freisetzungssyndroms und neurologischer Nebenwirkungen. Darüber hinaus beinhaltet es Anweisungen zum Auftauvorgang der Zellen, zur Verfügbarkeit von 4 Dosen Tocilizumab am Behandlungsort, zur Bereitstellung relevanter Informationen für die Patienten und zur vollständigen und angemessenen Berichterstattung von Nebenwirkungen.

Das Schulungsprogramm für Patienten soll über die Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen aufklären sowie die Notwendigkeit erklären, die Symptome sofort dem behandelnden Arzt zu melden,

für mindestens 4 Wochen nach der Infusion von Tisagenlecleucel in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

B. Weitere Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Tisagenlecleucel in qualifizierten Behandlungseinrichtungen

Unter Berücksichtigung der übereinstimmenden Empfehlungen der sachverständigen Organisationen und Personen der medizinischen Wissenschaft und Praxis im Rahmen der Nutzenbewertung geht der G-BA davon aus, dass eine qualitätsgesicherte Versorgung mit dem Arzneimittel Tisagenlecleucel nach Maßgabe der nachfolgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung erfolgen kann. Danach darf Tisagenlecleucel nur an einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden, welche mindestens folgende Kriterien erfüllen muss:

1. Anforderungen an die Qualifikation der Behandlungseinrichtung

1.1 Umfangreiche Erfahrung in der Behandlung der jeweiligen malignen Grunderkrankung

1.1.1 Bei Erwachsenen dokumentiert durch die Behandlung von > 20 Fällen mit dieser Diagnose (C91.0 nach ICD-10-GM-2018) in der Behandlungseinrichtung innerhalb von 3 Jahren und die Teilnahme an Studien der German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) oder einer vergleichbaren multizentrischen Studiengruppe.

1.1.2 Bei Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr: Erfüllung der Anforderungen der Richtlinie zur Kinderonkologie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA).

1.2 Umfangreiche Erfahrung in der Zelltherapie

1.2.1 Bei Erwachsenen dokumentiert durch Meldung von > 120 allogenen Ersttransplantationen an das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen / European Bone Marrow Transplantation Registry (DRST/EBMTR) innerhalb der 3 letzten ausgewerteten Jahre.

1.2.2 Bei Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr dokumentiert durch Nachweis von allogenen Transplantationen in dieser Altersgruppe durch Meldung an DRST/EBMTR innerhalb der 3 letzten ausgewerteten Jahre.

1.3 Personelle und fachliche Anforderungen

1.3.1 Die für die Behandlungen von Erwachsenen mit Tisagenlecleucel ärztlich verantwortliche Leitung und ihre Stellvertretung müssen Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sein. Die ärztlich verantwortliche Leitung oder ihre Stellvertretung muss über eine mindestens zweijährige Berufserfahrung in einer Behandlungseinrichtung verfügen, in der allogene Stammzelltransplantationen nach den hier aufgeführten Kriterien unter Punkt 1.1 und 1.2 durchgeführt werden. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die auf der Station durchgeführten allogenen Stammzelltransplantationen anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.

1.3.2 Bei Behandlung von Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr müssen die für die Behandlungen mit Tisagenlecleucel ärztlich verantwortliche Leitung und ihre Stellvertretung Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie sein.

1.3.3 Anforderungen an die Qualifikation des Pflegedienstes:

1.3.3.1 Die Leitung und ihre Vertretung auf der Station für die Versorgung von Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt werden, sind Gesundheits- und Krankenpfleger mit onkologischer Fachweiterbildung oder sind mindestens 36 Monate in Vollzeit auf einer Station mit hämatologisch-onkologischem Schwerpunkt tätig gewesen, und haben an der einrichtungsinternen Schulung für die Behandlung von Patienten mit Tisagenlecleucel teilgenommen. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die entsprechenden Arbeitszeiten anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.

1.3.3.2 Jede Schicht wird geleitet von Gesundheits- und Krankenpflegern, die oder der mindestens 12 Monate in Vollzeit auf einer Station mit hämatologisch-onkologischem Schwerpunkt tätig gewesen ist, Erfahrungen in der intensiven Chemotherapie von Leukämie-/Lymphompatienten hat und an der einrichtungsinternen Schulung für die Behandlung von Patienten mit Tisagenlecleucel teilgenommen hat. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die entsprechenden Arbeitszeiten anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.

1.3.4 Ein ausreichendes Training und dokumentierte Erfahrung des beteiligten medizinischen Personals (Ärzteschaft, Pflegende) in der Behandlung mit zytotoxischen und immunsuppressiven Substanzen sowie kryokonservierten Zellen sind nachzuweisen.

2. Anforderungen an Infrastruktur und Organisation

2.1 Einrichtung eines Tumorboards:

2.1.1 Die Indikation für die Behandlung mit Tisagenlecleucel bei Erwachsenen muss im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz gestellt werden, an der mindestens Ärzte mit folgenden Qualifikationen teilnehmen:

- Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie
- Strahlentherapie
- Pathologie
- diagnostische Radiologie

2.1.2 Bei Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr nehmen anstelle der Internisten Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie an der Tumorkonferenz teil.

2.1.3 Datum, Teilnehmer und Beratungsergebnisse der Tumorkonferenz sind schriftlich zu dokumentieren.

2.2 Die zuständige Apotheke muss in die Behandlungseinrichtung durch verbindliche Regelungen zur zeitgerechten Erfüllung der behördlichen Auflagen integriert sein.

2.3 Die Räumlichkeiten für die Behandlung von Patienten mit Tisagenlecleucel befinden sich in räumlicher Nachbarschaft zur Intensivstation. Die Behandlungseinrichtung verfügt über die erforderliche Ausstattung mit der jederzeitigen Möglichkeit zur Endoskopie einschließlich Bronchoskopie, invasiven Beatmung und Nierenersatztherapie, und über spezifische SOPs¹⁶ zum Umgang mit Komplikationen der CAR-T-Zelltherapie einschl. des Einsatzes und der jederzeit ausreichenden Verfügbarkeit von Tocilizumab vor Ort entsprechend der Fachinformation, und über eine verbindlich geregelte Festlegung der raschen und ungehinderten Aufnahme von intensivpflichtigen Patienten auf die Intensivstation.

2.4 Es bestehen SOPs³¹ für die klinische, apparative und laborchemische Überwachung zur Früherkennung von CRS¹⁷ und CRES¹⁸ sowie für den Ablauf zur Verlegung des Patienten auf die Intensivstation (Entscheidungsbefugnis, beteiligte Personen u.a.).

2.5 Eine ärztliche Betreuung gemäß Facharztstandard (Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie bzw. Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie) muss ununterbrochen für die stationäre Betreuung der Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, verfügbar sein, außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten ist mindestens eine Rufbereitschaft vorzuhalten.

2.6 Bei der Verlegung auf die Intensivstation muss sichergestellt sein, dass täglich eine Visite durch einen Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie bzw. bei Patienten bis zum vollendeten 18. Lebensjahr durch einen Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie auf der Intensivstation durchgeführt wird. Dieser Arzt muss über eigene Erfahrung in der Behandlung mit CAR-T-Zellen verfügen. Mit diesem Arzt ist das Behandlungskonzept auf Intensivstation abzusprechen.

2.7 Zusätzlich müssen folgende Fachdisziplinen ständig verfügbar sein, wobei die erforderlichen Untersuchungen und Behandlungen ohne Transport der Patienten möglich sein sollten (in alphabetischer Reihenfolge):

- Augenheilkunde
- Gastroenterologie (Endoskopie des Gastrointestinaltraktes)
- Gefäßchirurgie
- HNO-Heilkunde
- Kardiologie
- Labormedizin
- Mikrobiologie (Verfügbarkeit innerhalb von 24 Stunden ausreichend)
- Nephrologie (Dialyse)
- Neurochirurgie
- Neurologie (mit Nachweis der Teilnahme am einrichtungswissenschaftlichen Schulungsprogramm)
- Pneumologie (Bronchoskopie)
- Psychiatrie
- Radiologie (mit CT und MRT)

¹⁶ Standard Operating Procedure

¹⁷ Zytokin-Freisetzungssyndrom

¹⁸ CAR-T-bezogenes Enzephalopathie-Syndrom

- Thoraxchirurgie
- Urologie

Außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten ist mindestens eine Rufbereitschaft vorzuhalten.

2.8 Eine Unterbringung in spezifischen Räumlichkeiten für Patienten der Risikogruppen 2 oder 3 entsprechend den Richtlinien des Robert Koch-Institutes¹⁹ ist in der Regel nicht erforderlich. Allerdings muss gewährleistet sein, dass eine solche Unterbringung jederzeit möglich ist.

2.9 Ambulante Nachsorge

2.9.1 Eine ärztliche Betreuung gemäß Facharztstandard (Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie bzw. Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie) muss jederzeit für die ambulante Nachsorge der Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, verfügbar sein.

2.9.2 Die räumliche Ausstattung muss die ambulante Versorgung immunsupprimierter Patienten ermöglichen.

2.9.3 Die räumliche Ausstattung muss es ermöglichen, Patienten mit ansteckenden Infektionen getrennt zu untersuchen und zu behandeln. Eine geeignete Infrastruktur für die Behandlung mit Infusionen und die Transfusion von Blutprodukten muss verfügbar sein.

2.10 Weitere Maßnahmen zur Qualitätssicherung

Die Behandlungseinrichtung nimmt an einrichtungsübergreifenden Maßnahmen zur Qualitätssicherung und wissensgenerierenden Versorgung (Register, Qualitätszirkel, Analyse von Qualitätsindikatoren) teil, die von Fachorganisationen, pharmazeutischer Industrie und Aufsichtsbehörden national oder international angeboten werden.

2.11 Dokumentation

Die Dokumentation ist Bestandteil der Auflagen der europäischen Zulassungsbehörde an die pharmazeutischen Unternehmer. Die Behandlungseinrichtung muss die personellen und strukturellen Voraussetzungen für den Anschluss an die geplanten Registermodule für CAR-T-Zellen im Deutschen Register für Stammzelltransplantation (DRST), im Pädiatrischen Register für Stammzelltransplantation (PRST) oder im Register der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) und für die zeitnahe Dokumentation vorhalten. Insbesondere sind zu dokumentieren:

- Vortherapien
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Art und Dauer des Ansprechens
- Folgetherapien
- Gesamtüberleben

3. Die Feststellungen nach Ziffer 1. und 2. regeln Mindestanforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Tisagenlecleucel. Die Geltung anderer Regelungen des G-BA bleibt unberührt, sofern diese den Mindestanforderungen nicht entgegenstehen.

¹⁹ Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut (RKI). Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten. Bundesgesundheitsblatt 2010 53:357-388.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Tisagenlecleucel ^{20,21,22}	320.000,00 € ²³
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	
Lymphozytendepletion	484,42 € - 944,62 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2019

Sonstige GKV-Leistungen:

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

²⁰ Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zu seinem Abgabepreis aus Modul 3 des Dossiers.

²¹ Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel Kymriah®.

²² Da die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

²³ Entsprechend den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers in seiner Stellungnahme auf Basis einer Auskunft des Zentralfinanzamtes Nürnberg gem. § 89 Abs.2 der Abgabenordnung an den pharmazeutischen Unternehmer wird die Lieferung von Tisagenlecleucel (Kymriah®) gem. Art. 132 Abs. 1 lit. d) der europäischen Mehrwertsteuersystemrichtlinie bzw. gem. § 4 Nr. 17 lit. a) Umsatzsteuergesetz als umsatzsteuerfrei qualifiziert.

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 7. März 2019 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. März 2020 befristet.

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

Berlin, den 7. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 7. März 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. März 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Februar 2019 (BAnz AT 20.03.2019 B3), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel in der Fassung des Beschlusses vom 7. März 2019 zu dem Anwendungsgebiet „Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie“ nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Tisagenlecleucel

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. August 2018):

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

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

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

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutender Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel:

Der G-BA stuft das Ausmaß des allein aus rechtlicher Sicht nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbsatz 1 SGB V zu unterstellenden Zusatznutzens von Tisagenlecleucel auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Studie ELIANA: einarmige, multizentrische Phase II-Studie
(Datenschnitt 25. April 2017)

Studie ENSIGN: einarmige, multizentrische Phase II-Studie
(Datenschnitt 1. Februar 2016)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 17. Dezember 2018), sofern nicht anders indiziert.

**Mortalität**

Endpunkt	ELIANA		ENSIGN	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten ^a [95 %-KI] ^c Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten ^a [95 %-KI] ^c Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtüberleben (OS)				
ITT-Population	92	k. A. 33 (35,9) ^d	35	k. A. 14-16 (40,0 – 45,7) ^e
FAS-Population	75	19,1 [15,2; n. b.] 19 (25,3)	29	n. b. [6,9; n. b.] 10 (34,5)

Morbidität

Endpunkt	ELIANA		ENSIGN	
	N	Ansprechrate in % ^f [95 %-KI] ^h Patienten mit Ereignis n (%)	N	Ansprechrate in % ^g [98,95 %-KI] ⁱ Patienten mit Ereignis n (%)
Ansprechen (CR/CRi) – ITT-Population				
Gesamt	92	k. A.	35	k. A.
CR	92	k. A.	35	k. A.
CRi	92	k. A.	35	k. A.

Morbidität

Endpunkt	ELIANA		ENSIGN	
	N	Ansprechrate in % ^f [95 %-KI] ^h Patienten mit Ereignis n (%)	N	Ansprechrate in % ^g [98,95 %-KI] ⁱ Patienten mit Ereignis n (%)
Ansprechen (CR/CRi) – FAS-Population				
Gesamt	75	81,3 [70,7; 89,4] 61 (81,3)	29	69,0 [43,6; 88,1] 20 (69,0)
CR	75	– 45 (60,0)	29	– 18 (62,1)
CRi	75	– 16 (21,3)	29	– 2 (6,9)

Endpunkt	ELIANA		ENSIGN	
	N	Median in Monaten ^k [95 %-KI] ^c Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten ^l [95 %-KI] ^c Patienten mit Ereignis n (%)
Rezidivfreies Überleben				
FAS-Population	61 ^m	n. b. [8,6; n. b.] 17 (27,9) ^p	20 ⁿ	n. b. [5,4; n. b.] 8 (40,0) ^p

Endpunkt	ELIANA		ENSIGN	
	N	Anteil Patienten mit MRD- negativem Status [95 %-KI] ⁿ (%)	N	Anteil Patienten mit MRD- negativem Status [95 %-KI] ⁿ (%)
MRD-negativ-Status^p				
FAS-Population	75	61 [70,7; 89,4] (81,3)	29	18 [42,3; 79,3] (62,1)

Endpunkt	ELIANA		ENSIGN	
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)
EQ-5D VAS				

Keine verwertbaren Daten^q



Lebensqualität

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

PedsQL

Keine verwertbaren Daten^a

Nebenwirkungen

Endpunkt ^f	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Tisagenlecleucel-Infusion bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienwoche 12	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
UE (Gesamt)						
ELIANA	73	58 (79,5)	75	74 (98,7)	70	65 (92,9)
ENSIGN	28	23 (82,1)	29	28 (96,6)	21	19 (90,5)
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4)						
ELIANA	73	30 (41,1)	75	62 (82,7)	70	31 (44,3)
ENSIGN	28	13 (46,4)	29	24 (82,8)	21	10 (47,6)
Schwerwiegende UE (SUE)						
ELIANA	73	8 (11,0)	75	51 (68,0)	70	22 (31,4)
ENSIGN	28	4 (14,3)	29	23 (79,3)	21	7 (33,3)
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4) mit Inzidenz ≥ 5 % auf SOC-Ebene						
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems						
ELIANA	73	11 (15,1)	75	37 (49,3)	70	4 (5,7)
ENSIGN	28	8 (28,6)	29	20 (69,0)	21	–
Herzerkrankungen						
ELIANA	73	–	75	8 (10,7)	70	–
ENSIGN	28	–	29	3 (10,3)	21	–
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes						
ELIANA	73	–	75	14 (18,7)	70	–
ENSIGN	28	–	29	7 (24,1)	21	2 (9,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
ELIANA	73	–	75	11 (14,7)	70	–
ENSIGN	28	–	29	5 (17,2)	21	–
Leber- und Gallenerkrankungen						
ELIANA	73	–	75	4 (5,3)	70	–
ENSIGN	28	–	29	2 (6,9)	21	–
Erkrankungen des Immunsystems						
ELIANA	73	–	75	35 (50,7)	70	–
ENSIGN	28	–	29	12 (41,4)	21	–
Infektionen und Infestationen						
ELIANA	73	5 (6,8)	75	18 (24,0)	70	19 (27,1)
ENSIGN	28	3 (10,7)	29	3 (10,3)	21	5 (23,8)
Untersuchungen						
ELIANA	73	18 (24,7)	75	41 (54,7)	70	14 (20,0)
ENSIGN	28	8 (28,6)	29	18 (62,1)	21	6 (28,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
ELIANA	73	4 (5,5)	75	28 (37,3)	70	5 (7,1)
ENSIGN	28	6 (21,4)	29	14 (48,3)	21	2 (9,5)



Endpunkt ^f	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Tisagenlecleucel-Infusion bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienwoche 12	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Erkrankungen der Muskeln und des Bindegewebes						
ELIANA	73	–	75	5 (6,7)	70	–
Erkrankungen des Nervensystems						
ELIANA	73	–	75	10 (13,3)	70	–
Psychiatrische Erkrankungen						
ELIANA	73	–	75	6 (8,0)	70	–
Erkrankungen der Niere und Harnwege						
ELIANA	73	–	75	8 (10,7)	70	–
ENSIGN	28	–	29	5 (17,2)	21	–
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums						
ELIANA	73	–	75	21 (28,0)	70	6 (8,6)
ENSIGN	28	3 (10,7)	29	9 (31,0)	21	–
Gefäßerkrankungen						
ELIANA	73	–	75	17 (22,7)	70	–
ENSIGN	28	3 (10,7)	29	9 (31,0)	21	–
Endpunkt ^f	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Tisagenlecleucel-Infusion bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienwoche 12	
SOC PT	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Schwerwiegende UE (SUE) mit Inzidenz ≥ 5 %						
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (SOC)						
ELIANA	73	–	75	17 (22,7)	70	–
ENSIGN	28	3 (10,7)	29	11 (37,9)	21	–
Febrile Neutropenie (PT)						
ELIANA	73	–	75	13 (17,3)	70	–
ENSIGN	28	3 (10,7)	29	10 (34,5)	21	–
Herzkrankungen (SOC)						
ELIANA	73	–	75	5 (6,7)	70	–
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)						
ELIANA	73	–	75	5 (6,7)	70	–
ENSIGN	28	–	29	2 (6,9)	21	–
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)						
ELIANA	73	–	75	5 (6,7)	70	5 (7,1)
ENSIGN	28	–	29	2 (6,9)	21	–
Pyrexie (PT)						
ELIANA	73	–	75	–	70	4 (5,7)
ENSIGN	28	–	29	2 (6,9)	21	–
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)						
Zytokin-Freisetzungssyndrom (PT)						
ELIANA	73	–	75	47 (62,7)	70	–
ENSIGN	28	–	29	20 (69,0)	21	–
Infektionen und Infestationen (SOC)						
ELIANA	73	–	75	10 (13,3)	70	15 (21,4)
ENSIGN	28	3 (10,7)	29	5 (17,2)	21	5 (23,8)
Clostridium-difficile-Kolitis (PT)						
ENSIGN	28	–	29	2 (6,9)	21	–



Endpunkt ^f	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Tisagenlecleucel-Infusion bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienwoche 12	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)						
ELIANA	73	–	75	4 (4,5)	70	–
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)						
ELIANA	73	–	75	5 (6,7)	70	–
ENSIGN	28	–	29	5 (17,2)	21	–
Krampfanfall (PT)						
ENSIGN	28	–	29	2 (6,9)	21	–
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)						
ELIANA	73	–	75	5 (6,7)	70	–
ENSIGN	28	–	29	2 (6,9)	21	–
Akute Nierenverletzung (PT)						
ELIANA	73	–	75	4 (5,3)	70	–
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums						
ELIANA	73	–	75	10 (13,3)	70	6 (8,6)
ENSIGN	28	–	29	4 (13,8)	21	–
Hypoxie (PT)						
ENSIGN	28	–	29	2 (6,9)	21	–
Vaskuläre Erkrankungen (SOC)						
Hypotonie (PT)						
ELIANA	73	–	75	8 (10,7)	70	–
ENSIGN	28	–	29	4 (13,8)	21	–
Endpunkt ^f	Tisagenlecleucel-Infusion bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienwoche 12			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)		
UE von besonderem Interesse (Group Term)						
Zytokin-Freisetzungssyndrom						
ELIANA	75	58 (77,3)	70	k. A.		
ENSIGN	29	26 (89,7)	21	k. A.		
Febrile Neutropenie						
ELIANA	75	26 (34,7)	70	3 (4,3)		
ENSIGN	29	10 (34,5)	21	k. A.		
Hämatopoetische Zytopenien, mit Fortbestehen an Tag 28						
ELIANA	75	28 (37,3)	70	– ^s		
ENSIGN	29	9 (31,0)	21	– ^s		
Infektionen						
ELIANA	75	32 (42,7)	70	35 (50,0)		
ENSIGN	29	14 (48,3)	21	k. A.		



Endpunkt ^f	Tisagenlecleucel-Infusion bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienwoche 12	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Transientes neurologisches Ereignis				
ELIANA	75	30 (40,0)	70	4 (5,7)
ENSIGN	29	9 (31,0)	21	k. A.
Tumor-Lyse-Syndrom				
ELIANA	75	3 (4,0)	70	1 (1,4)
ENSIGN	29	0 (0,0)	21	k. A.

- a Die mediane Beobachtungszeit der FAS-Population beträgt 10,48 Monate. Es liegen keine Angaben für die ITT-Population vor.
- b Die mediane Beobachtungszeit der FAS-Population beträgt 7,29 Monate. Es liegen keine Angaben für die ITT-Population vor.
- c PROC LIFETEST nach der Methode von Brookmeyer and Crowley (1982).
- d Todesfälle für Patienten, die keine Infusion mit Tisagenlecleucel erhielten, wurden im Rahmen der Sicherheit berichtet: Insgesamt verstarben 14 der 17 Patienten, die kein Tisagenlecleucel erhielten. Angaben zur Mortalität berechnet aus Anzahl der Todesfälle vor Infusion (N=14) und Anzahl der Todesfälle in der FAS (N=19).
- e Eine genaue Angabe der Todesfälle in der ITT-Population ist aufgrund der fehlenden Angaben zu Todesfällen im Rahmen der Sicherheit nicht möglich. Berechnung anhand der Anzahl der Todesfälle in der FAS (n=10) sowie den Angaben zu Todesfällen im Studienverlauf (n=4) innerhalb der Patienten, die keine Infusion mit Tisagenlecleucel erhielten und der Differenz zwischen ITT- und FAS-Population (n=6).
- f Ansprechen innerhalb von 3 Monaten nach Tisagenlecleucel-Infusion.
- g Ansprechen innerhalb von 6 Monaten nach Tisagenlecleucel-Infusion.
- h Exakte Methode nach Clopper-Pearson.
- i Gemäß Präspezifikationen im SAP sollte das Signifikanzniveau nach dem O'Brien-Fleming alpha-spending-Ansatz von LanDeMet bestimmt werden. Es ist unklar, ob diese Anpassung des Signifikanzniveaus vorgenommen wurde.
- j Das Signifikanzniveau wurde nach dem O'Brien-Fleming alpha-spending-Ansatz von LanDeMet bestimmt, was jedoch im SAP der Studie ENSIGN (B2205J), der zu dem betrachteten Datenschnitt gültig war, nicht prä-spezifiziert war.
- k Die mediane Beobachtungszeit beträgt 7,49 Monate. Laut Studienbericht wurden alle Rezidive, die als Ereignis gewertet wurden, durch das IRC bestätigt.
- l Die mediane Beobachtungszeit beträgt 6,41 Monate. Laut Studienbericht der Studie ENSIGN handelte es sich bei allen Ereignissen um Rezidive. Bei keinem Patienten trat das Ereignis Tod vor dem Rezidiv auf.
- m Alle Patienten die innerhalb von 3 Monaten ein Ansprechen (CR/CRi) hatten.
- n Alle Patienten die innerhalb von 6 Monaten ein Ansprechen (CR/CRi) hatten.
- o Angaben zur Anzahl der Zensierungen und der Zensierungsgrund waren in den vorgelegten Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers nicht verfügbar.
- p Der MRD-Status wurde bei Patienten bestimmt, die ein Ansprechen (CR/CRi) nach Infusion mit Tisagenlecleucel zeigten (ELIANA n= 61; ENSIGN n= 20). Sofern ein Ansprechen zu Tag 28 vorlag, wurde der MRD-Status zu Tag 28 bestimmt. Falls zu diesem Zeitpunkt kein Ansprechen vorlag (CR/CRi), wurde der MRD-Status zum Zeitpunkt des Ansprechens, empfohlen zu Studienmonat 3 oder 6 bestimmt.
- q Die Bestimmung der Rücklaufquoten in der ITT-Population ist weder zu Baseline noch zu den einzelnen Erhebungen während der Nachbeobachtung möglich. Es ist daher unklar, ob die Rücklaufquoten $\geq 70\%$ sind. Daher sind die Daten für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.
- r Erhebung der UE erfolgte in der ENSIGN-Studie gemäß MedDRA Version 19.0 und in der ELIANA-Studie gemäß MedDRA Version 20.0. Die Einteilung des Schweregrades wurde gemäß CTCAE Version 4.03 vorgenommen mit Ausnahme des Ereignisses Zytokin-Freisetzungssyndrom, welches gemäß PGS-CRS (Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrom) klassifiziert wurde. Gemäß der vorliegenden Operationalisierung wurde nur das Neuauftreten von oder die Verschlechterung von bereits bestehenden unerwünschten Ereignissen erfasst. Daher können UE die bis Studienwoche 8 aufgetreten sind auch nach Studienwoche 8 weiterbestehen. Angaben zur Nachbeobachtungsdauer der UE liegen nicht vor.
- s UE war definiert als hämatopoetische Zytopenien mit einem Fortbestehen an Studientag 28 nach Tisagenlecleucelgabe, sodass der Endpunkt nur in der Nachbeobachtungsphase innerhalb der ersten 8 Wochen nach Behandlung berichtet wird.

CR = Komplette Remission; CRi = komplette Remission mit inkompletter hämatologischer Regeneration; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D VAS = European Quality of Life-5 Dimensions visual analogue scale; FAS = Full Analysis Set (alle Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben); IRC = unabhängiges Bewertungskomitee; ITT = Intention-to-treat (alle Patienten, die in die Studie ELIANA bzw. ENSIGN eingeschlossen wurden); k. A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; MRD = minimale Restkrankung; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; PT = Preferred Term; SAP = statistischer Analyseplan; SOC = System Organ Class; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE= unerwünschtes Ereignis



2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
Kinder, Jugendliche und junge erwachsene Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL)
ca. 50 bis 65 Patienten
3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
 - A. Zulassungsrechtliche Anforderungen
Die Vorgaben der Fachinformation und des im Rahmen der Zulassung vereinbarten Risk Management Plans (RMP) sind zu berücksichtigen. Die Europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation sowie die im Rahmen der Zulassung vereinbarten Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung von Kymriah® (Wirkstoff: Tisagenlecleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. Januar 2019):
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_de.pdf
Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und eine Patienten-Notfallkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für sämtliches medizinisches Fachpersonal, welches Tisagenlecleucel verschreiben, abgeben und verabreichen soll, enthält Anweisungen zur Identifizierung, Behandlung und Überwachung des Zytokin-Freisetzungssyndroms und neurologischer Nebenwirkungen. Darüber hinaus beinhaltet es Anweisungen zum Auftauvorgang der Zellen, zur Verfügbarkeit von 4 Dosen Tocilizumab am Behandlungsort, zur Bereitstellung relevanter Informationen für die Patienten und zur vollständigen und angemessenen Berichterstattung von Nebenwirkungen.
Das Schulungsprogramm für Patienten soll über die Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen aufklären sowie die Notwendigkeit erklären, die Symptome sofort dem behandelnden Arzt zu melden, für mindestens 4 Wochen nach der Infusion von Tisagenlecleucel in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.
 - B. Weitere Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Tisagenlecleucel in qualifizierten Behandlungseinrichtungen
Unter Berücksichtigung der übereinstimmenden Empfehlungen der sachverständigen Organisationen und Personen der medizinischen Wissenschaft und Praxis im Rahmen der Nutzenbewertung geht der G-BA davon aus, dass eine qualitätsgesicherte Versorgung mit dem Arzneimittel Tisagenlecleucel nach Maßgabe der nachfolgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung erfolgen kann. Danach darf Tisagenlecleucel nur an einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden, welche mindestens folgende Kriterien erfüllen muss:
 - 1 Anforderungen an die Qualifikation der Behandlungseinrichtung**
 - 1.1 Umfangreiche Erfahrung in der Behandlung der jeweiligen malignen Grunderkrankung
 - 1.1.1 Bei Erwachsenen dokumentiert durch die Behandlung von > 20 Fällen mit dieser Diagnose (C91.0 nach ICD-10-GM-2018) in der Behandlungseinrichtung innerhalb von 3 Jahren und die Teilnahme an Studien der German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) oder einer vergleichbaren multizentrischen Studiengruppe.
 - 1.1.2 Bei Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr: Erfüllung der Anforderungen der Richtlinie zur Kinderonkologie des G-BA.
 - 1.2 Umfangreiche Erfahrung in der Zelltherapie
 - 1.2.1 Bei Erwachsenen dokumentiert durch Meldung von > 120 allogenen Ersttransplantationen an das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen/European Bone Marrow Transplantation Registry (DRST/EBMTR) innerhalb der 3 letzten ausgewerteten Jahre.
 - 1.2.2 Bei Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr dokumentiert durch Nachweis von allogenen Transplantationen in dieser Altersgruppe durch Meldung an DRST/EBMTR innerhalb der 3 letzten ausgewerteten Jahre.
 - 1.3 Personelle und fachliche Anforderungen
 - 1.3.1 Die für die Behandlungen von Erwachsenen mit Tisagenlecleucel ärztlich verantwortliche Leitung und ihre Stellvertretung müssen Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sein. Die ärztlich verantwortliche Leitung oder ihre Stellvertretung muss über eine mindestens zweijährige Berufserfahrung in einer Behandlungseinrichtung verfügen, in der allogene Stammzelltransplantationen nach den hier aufgeführten Kriterien in den Nummern 1.1 und 1.2 durchgeführt werden. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die auf der Station durchgeführten allogenen Stammzelltransplantationen anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.
 - 1.3.2 Bei Behandlung von Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr müssen die für die Behandlungen mit Tisagenlecleucel ärztlich verantwortliche Leitung und ihre Stellvertretung Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie sein.
 - 1.3.3 Anforderungen an die Qualifikation des Pflegedienstes



1.3.3.1 Die Leitung und ihre Vertretung auf der Station für die Versorgung von Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt werden, sind Gesundheits- und Krankenpfleger mit onkologischer Fachweiterbildung oder sind mindestens 36 Monate in Vollzeit auf einer Station mit hämatologisch-onkologischem Schwerpunkt tätig gewesen, und haben an der einrichtungsinternen Schulung für die Behandlung von Patienten mit Tisagenlecleucel teilgenommen. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die entsprechenden Arbeitszeiten anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.

1.3.3.2 Jede Schicht wird geleitet von Gesundheits- und Krankenpflegern, die oder der mindestens 12 Monate in Vollzeit auf einer Station mit hämatologisch-onkologischem Schwerpunkt tätig gewesen ist, Erfahrungen in der intensiven Chemotherapie von Leukämie-/Lymphompatienten hat und an der einrichtungsinternen Schulung für die Behandlung von Patienten mit Tisagenlecleucel teilgenommen hat. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die entsprechenden Arbeitszeiten anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.

1.3.4 Ein ausreichendes Training und dokumentierte Erfahrung des beteiligten medizinischen Personals (Ärztenschaft, Pflegenden) in der Behandlung mit zytotoxischen und immunsuppressiven Substanzen sowie kryokonservierten Zellen sind nachzuweisen.

2 Anforderungen an Infrastruktur und Organisation

2.1 Einrichtung eines Tumorboards

2.1.1 Die Indikation für die Behandlung mit Tisagenlecleucel bei Erwachsenen muss im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz gestellt werden, an der mindestens Ärzte mit folgenden Qualifikationen teilnehmen:

- Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie
- Strahlentherapie
- Pathologie
- diagnostische Radiologie.

2.1.2 Bei Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr nehmen anstelle der Internisten Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie an der Tumorkonferenz teil.

2.1.3 Datum, Teilnehmer und Beratungsergebnisse der Tumorkonferenz sind schriftlich zu dokumentieren.

2.2 Die zuständige Apotheke muss in die Behandlungseinrichtung durch verbindliche Regelungen zur zeitgerechten Erfüllung der behördlichen Auflagen integriert sein.

2.3 Die Räumlichkeiten für die Behandlung von Patienten mit Tisagenlecleucel befinden sich in räumlicher Nachbarschaft zur Intensivstation. Die Behandlungseinrichtung verfügt über die erforderliche Ausstattung mit der jederzeitigen Möglichkeit zur Endoskopie einschließlich Bronchoskopie, invasiven Beatmung und Nierenersatztherapie, und über spezifische SOPs² zum Umgang mit Komplikationen der CAR-T-Zelltherapie einschließlich des Einsatzes und der jederzeit ausreichenden Verfügbarkeit von Tocilizumab vor Ort entsprechend der Fachinformation, und über eine verbindlich geregelte Festlegung der raschen und ungehinderten Aufnahme von intensivpflichtigen Patienten auf die Intensivstation.

2.4 Es bestehen SOPs² für die klinische, apparative und laborchemische Überwachung zur Früherkennung von CRS³ und CRES⁴ sowie für den Ablauf zur Verlegung des Patienten auf die Intensivstation (Entscheidungsbefugnis, beteiligte Personen u. a.).

2.5 Eine ärztliche Betreuung gemäß Facharztstandard (Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie bzw. Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie) muss ununterbrochen für die stationäre Betreuung der Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, verfügbar sein, außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten ist mindestens eine Rufbereitschaft vorzuhalten.

2.6 Bei der Verlegung auf die Intensivstation muss sichergestellt sein, dass täglich eine Visite durch einen Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie bzw. bei Patienten bis zum vollendeten 18. Lebensjahr durch einen Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie auf der Intensivstation durchgeführt wird. Dieser Arzt muss über eigene Erfahrung in der Behandlung mit CAR-T-Zellen verfügen. Mit diesem Arzt ist das Behandlungskonzept auf der Intensivstation abzusprechen.

2.7 Zusätzlich müssen folgende Fachdisziplinen ständig verfügbar sein, wobei die erforderlichen Untersuchungen und Behandlungen ohne Transport der Patienten möglich sein sollten (in alphabetischer Reihenfolge):

- Augenheilkunde
- Gastroenterologie (Endoskopie des Gastrointestinaltrakts)
- Gefäßchirurgie
- HNO-Heilkunde
- Kardiologie

² Standard Operating Procedure

³ Zytokin-Freisetzungssyndrom

⁴ CAR-T-bezogenes Enzephalopathie-Syndrom



- Labormedizin
- Mikrobiologie (Verfügbarkeit innerhalb von 24 Stunden ausreichend)
- Nephrologie (Dialyse)
- Neurochirurgie
- Neurologie (mit Nachweis der Teilnahme am einrichtungsinternen Schulungsprogramm)
- Pneumologie (Bronchoskopie)
- Psychiatrie
- Radiologie (mit CT und MRT)
- Thoraxchirurgie
- Urologie.

Außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten ist mindestens eine Rufbereitschaft vorzuhalten.

2.8 Eine Unterbringung in spezifischen Räumlichkeiten für Patienten der Risikogruppen 2 oder 3 entsprechend den Richtlinien des Robert Koch-Institutes⁵ ist in der Regel nicht erforderlich. Allerdings muss gewährleistet sein, dass eine solche Unterbringung jederzeit möglich ist.

2.9 Ambulante Nachsorge

2.9.1 Eine ärztliche Betreuung gemäß Facharztstandard (Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie bzw. Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie) muss jederzeit für die ambulante Nachsorge der Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, verfügbar sein.

2.9.2 Die räumliche Ausstattung muss die ambulante Versorgung immunsupprimierter Patienten ermöglichen.

2.9.3 Die räumliche Ausstattung muss es ermöglichen, Patienten mit ansteckenden Infektionen getrennt zu untersuchen und zu behandeln. Eine geeignete Infrastruktur für die Behandlung mit Infusionen und die Transfusion von Blutprodukten muss verfügbar sein.

2.10 Weitere Maßnahmen zur Qualitätssicherung

Die Behandlungseinrichtung nimmt an einrichtungsübergreifenden Maßnahmen zur Qualitätssicherung und wissenschaftlicher Versorgung (Register, Qualitätszirkel, Analyse von Qualitätsindikatoren) teil, die von Fachorganisationen, pharmazeutischer Industrie und Aufsichtsbehörden national oder international angeboten werden.

2.11 Dokumentation

Die Dokumentation ist Bestandteil der Auflagen der europäischen Zulassungsbehörde an die pharmazeutischen Unternehmer. Die Behandlungseinrichtung muss die personellen und strukturellen Voraussetzungen für den Anschluss an die geplanten Registermodule für CAR-T-Zellen im Deutschen Register für Stammzelltransplantation (DRST), im Pädiatrischen Register für Stammzelltransplantation (PRST) oder im Register der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) und für die zeitnahe Dokumentation vorhalten. Insbesondere sind zu dokumentieren:

- Vortherapien
- unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Art und Dauer des Ansprechens
- Folgetherapien
- Gesamtüberleben.

3 Die Feststellungen nach den Nummern 1 und 2 regeln Mindestanforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Tisagenlecleucel. Die Geltung anderer Regelungen des G-BA bleibt unberührt, sofern diese den Mindestanforderungen nicht entgegenstehen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Tisagenlecleucel ^{6,7,8}	320 000,00 € ⁹

⁵ Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut (RKI). Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten. Bundesgesundheitsblatt 2010 53:357-388.

⁶ Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zu seinem Abgabepreis aus Modul 3 des Dossiers.

⁷ Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel Kymriah[®].

⁸ Da die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Absatz 14 des Arzneimittelgesetzes ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

⁹ Entsprechend den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers in seiner Stellungnahme auf Basis einer Auskunft des Zentralfinanzamts Nürnberg gemäß § 89 Absatz 2 der Abgabenordnung an den pharmazeutischen Unternehmer wird die Lieferung von Tisagenlecleucel (Kymriah[®]) gemäß Artikel 132 Absatz 1 Buchstabe d der europäischen Mehrwertsteuersystemrichtlinie bzw. gemäß § 4 Nummer 17 Buchstabe a des Umsatzsteuergesetzes als umsatzsteuerfrei qualifiziert.



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	
Lymphozytendepletion	484,42 € – 944,62 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2019
Sonstige GKV-Leistungen:

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

II.

Inkrafttreten

- Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 7. März 2019 in Kraft.
 - Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. März 2020 befristet.
- Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

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

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. September 2018 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 17. Dezember 2018 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:

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

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

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

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

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.1.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (akute lymphatische B-Zell-Leukämie)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (akute lymphatische B-Zell-Leukämie)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.09.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.12.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.01.2019
- **Beschlussfassung:** Anfang März 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-09-15-D-376)

- [Modul 1 \(296,0 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2564/2018-09-12_Modul1_Tisagenlecleucel.pdf)
- [Modul 2 \(225,8 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2565/2018-09-12_Modul2_Tisagenlecleucel.pdf)
- [Modul 3 \(518,9 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2566/2018-09-12_Modul3A_Tisagenlecleucel.pdf)

- [Modul 4 \(4,8 MB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2567/2018-09-12_Modul4A_Tisagenlecleucel.pdf)

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 17.12.2018 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(2,5 MB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2568/2018-09-15_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_ALL-D-376.pdf)

- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG \(133,6 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2569/2018-09-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Tisagenlecleucel-ALL-D-376.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.01.2019

- Mündliche Anhörung: 29.01.2019

Bitte melden Sie sich bis zum 21.01.2019 [per E-Mail](#)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

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 Unternehmen, 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 **07.01.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Tisagenlecleucel%20-%202018-09-15-D-376>) mit Betreffzeile

Stellungnahme - Tisagenlecleucel - 2018-09-15-D-376). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/386/>

17.12.2018

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (akute lymphatische B-Zell-Leukämie) - Gemeinsamer Bundesausschuss
Dokumentation § 5 Abs.4 VerIO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 29.01.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 21.01.2019 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang März 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 15.09.2018 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/385/>)

Inhalte drucken [Letzte Änderungen](#) (als RSS-Feed)

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 29.01.2019 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	07.01.2019
Amgen GmbH	19.12.2018
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	21.12.2018
Prof. Dr. Bader (Universitätsklinikum Frankfurt am Main)	30.12.2018
Servier Deutschland GmbH	03.01.2019
bluebird bio Germany GmbH	07.01.2019
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	07.01.2019
Celgene GmbH	07.01.2019
BPI - Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	07.01.2019
Miltenyi Biotec GmbH	07.01.2019
DGHO, DAG-KBT, GMALL, GPOH	07.01.2019

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novartis Pharma GmbH						
Schmidt, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Skorupa, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schwenke, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Schwarz, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Amgen GmbH						
Schill, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Voss, Hr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Erdmann, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Reim, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. Bader (Universitätsklinikum Frankfurt am Main)						
Bader, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein
Servier Deutschland GmbH						
Glaser, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Tober, Fr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
bluebird bio Germany GmbH						
Haeger, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Rancea, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Celgene GmbH						
Wunderle, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
BPI - Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Anton, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Eisen, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Miltenyi Biotec GmbH						
Overstijns, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Preußner, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO (Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie)						
Borchmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DAG-KBT (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation)						
Kröger, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Dreger, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia						
Gökbuget, Fr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	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	04. Januar 2019
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel/Kymriah®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Zusammenfassung zum Zusatznutzen von Tisagenlecleucel</u></p> <p>Besondere Fallkonstellation</p> <p>Die Patienten im Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel sind in einer dramatischen, in der Regel ausweglosen, palliativen Therapiesituation. Die Lebenserwartung beträgt nur wenige Monate, der Bedarf an einer Therapie ist erheblich.</p> <p>Tisagenlecleucel ist eine völlig neuartige Therapieform, die für die hier relevante Therapiesituation einen noch nicht gesehenen Behandlungserfolg zeigt. Für die meisten Patienten ist es die letzte Chance auf ein langfristiges Überleben und auf Heilung.</p> <p>Man kann aufgrund der besonderen Patientenpopulation und der Neuartigkeit der Therapieform von einer besonderen Fallkonstellation sprechen. Die im Modul 4A des Dossiers dargestellten Daten sind für die Nutzenbewertung in dieser Fallkonstellation adäquat und zeigen das außerordentliche Potenzial von Tisagenlecleucel.</p>	<p>Die vorgelegte Datenlage zu den Studien ELIANA und ENSIGN ist defizitär. Zu den aktuellen Datenschnitten fehlen elementare Informationen zur Studiendurchführung und zum Studienverlauf, sodass diese Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind. Die Daten der für die Nutzenbewertung verwertbaren Datenschnitte vom 25. April 2017 (ELIANA) und 1. Februar 2016 (ENSIGN) sind wegen der nicht abgeschlossenen Rekrutierung der Patienten und der kurzen medianen Nachbeobachtungszeit mit großen Unsicherheiten behaftet. Zudem liegen für diese Datenschnitte bezüglich der ITT-Population keine Patientencharakteristika und Auswertungen zum Gesamtüberleben vor. Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit des Produktes und die damit häufig verbundene Verabreichung einer Brückenchemotherapie als auch die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der ITT-Population adäquat abbilden. Insgesamt können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.</p> <p>Für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel legt der pharmazeutische Unternehmer indirekte</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleiche gegenüber verschiedenen historischen Kontrollen vor.</p> <p>Auf Basis der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche können, aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus den Studien ELIANA und ENSIGN sowie weiterer Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien, derzeit keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel abgeleitet werden.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel allein aus rechtlicher Sicht auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p>
<p>Der Zulassung von Tisagenlecleucel in der Indikation der pädiatrischen ALL liegen die drei einarmigen Studien ELIANA, ENSIGN und PEDICAR zugrunde. Bei den Studien ELIANA und ENSIGN handelt es sich um multizentrische Studien, wobei die ELIANA-Studie international angelegt war und die ENSIGN-Studie ausschließlich in den USA durchgeführt wurde. Die Studie PEDICAR war eine monozentrische US-Studie. Zu allen drei Studien liegen Auswertungen zu mehreren Datenschnitten vor.</p> <p>In der aktuellsten Auswertung der Studie ELIANA zum Gesamtüberleben (Datenschnitt vom 13. April 2018) zeigt sich ein Einjahresüberleben von 76,4 % (95%-KI [65,2; 84,5]) bzw.</p>	

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

Zweijahresüberleben von 66,3 (95%-KI [53,6; 76,2]) im Full Analysis Set (FAS), welches wie unten dargelegt die relevante Analysepopulation repräsentiert. Der Kurvenverlauf (Abbildung 1) tendiert gegen ein Plateau, was ein Indiz für das kurative Potenzial von Tisagenlecleucel ist.

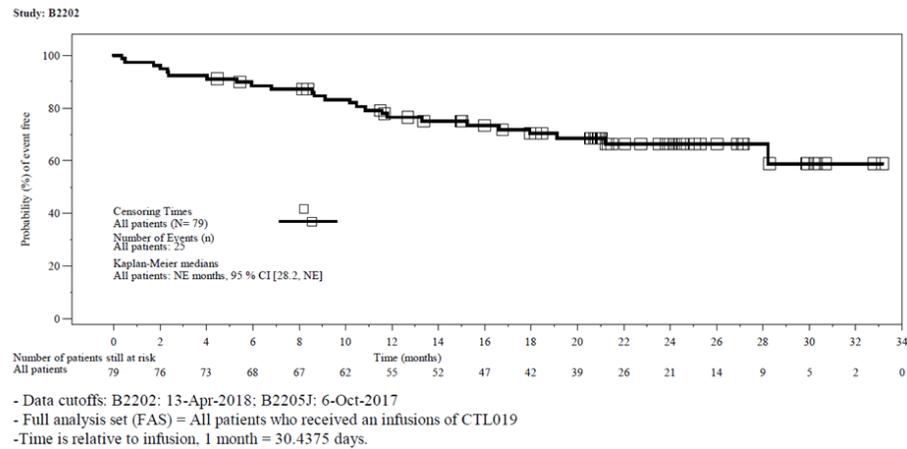


Abbildung 1: Gesamtüberleben aus Studie ELIANA (Datenschnitt vom 13. April 2018)

Verwendung neuer Datenschnitte

Die Auswertung auf Basis des aktuellsten Datenschnitts bietet hierbei die aussagekräftigste Einschätzung zum Behandlungseffekt von Tisagenlecleucel und kann zur Bewertung herangezogen werden. Sie war Teil des Zulassungsverfahrens und basiert auf dem gleichen Analyseplan wie die Auswertungen, die dem Studienbericht zugrunde

Der pharmazeutische Unternehmer legt insgesamt vier Datenschnitte der ELIANA-Studie vor (17. August 2016, 25. April 2017, 31. Dezember 2017 und 13. April 2018). Diese waren alle nicht a priori geplant. Ein Studienbericht ist nur für die ersten beiden Datenschnitte vorhanden.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>liegen. Die aktuelleren Datenschnitte umfassen alle Patienten der Studien, da die Rekrutierung zu diesem Zeitpunkt abgeschlossen war und keine Infusionen mehr ausständig waren (ELIANA: April 2017 N=75 versus April 2018 N=79; ENSIGN: Februar 2016 N=29 vs. Oktober 2017 N=58). Die mediane Beobachtungsdauer im Datenschnitt, der vom G-BA zur Bewertung herangezogen wurde, liegt bei 13 Monaten (ELIANA, April 2017) bzw. bei 12 Monaten (ENSIGN, Februar 2016). Die aktuelleren Auswertungen umfassen einen substanziell längeren Beobachtungszeitraum. Die mediane Beobachtungsdauer liegt für die ELIANA-Studie zum Datenschnitt April 2018 bei 24 Monaten und für die ENSIGN-Studie zum Datenschnitt Oktober 2017 bei 20 Monaten.</p> <p>Der aktuellste Datenschnitt (ELIANA 13. April 2018; ENSIGN 6. Oktober 2017) ermöglicht daher eine hinsichtlich der Auswertungsdefinitionen mit dem Studienbericht konsistente Bewertung des Zusatznutzens jedoch über einen deutlich längeren Zeitraum als die Analysen des Studienberichts. Angaben zum Patientenfluss sind im Anhang der Stellungnahme ergänzt (Tabelle 1), sodass dieser Datenschnitt herangezogen werden kann.</p>	<p>Die Daten der anderen beiden Datenschnitte werden als Zusatzanalysen im Dossier berichtet. Laut Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers in der mündlichen Anhörung wurden die Datenschnitte in Absprache mit der europäischen Zulassungsbehörde durchgeführt. Der Einschluss der Patienten in die ELIANA-Studie war erst zum Zeitpunkt der letzten beiden Datenschnitte abgeschlossen.</p> <p>Jedoch fehlen für die aktuellen Datenschnitte vom 31. Dezember 2017 und 13. April 2018 wichtige Angaben zum Studienverlauf und zur Studiendurchführung. So war anhand der vorgelegten Zusatzanalysen kein ganzheitlicher Überblick über den Studienverlauf und den Patientenfluss zum jeweiligen Datenschnitt möglich. Darüber hinaus fehlen Angaben zur verabreichten Begleitmedikation (z.B. Brückenchemotherapie, Chemotherapie zur Lymphozytendepletion), Angaben zur Nachbeobachtungszeit der unerwünschten Ereignisse sowie eine Übersicht der Protokollverletzungen und Protokolländerungen zum jeweiligen Datenschnitt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer reicht mit seiner schriftlichen Stellungnahme zwar den Patientenfluss vor der Gabe von Tisagenlecleucel für alle Datenschnitte nach. Allerdings sind für die Datenschnitte vom 31. Dezember 2017 und 13. April 2018 weiterhin keine Angaben zu Protokolländerungen und Protokollverletzungen, zum Studienverlauf nach Verabreichung von Tisagenlecleucel, zu verabreichten Begleitmedikationen, zur medianen Beobachtungsdauer der verschiedenen Nachbeobachtungsphasen der Studie und zur medianen Beobachtungsdauer der Nachbeobachtung für unerwünschte</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ereignisse vorhanden.</p> <p>Im Nachgang zur mündlichen Anhörung wurden weitere Angaben seitens des pharmazeutischen Unternehmers zum Datenschnitt vom 13. April 2018 gemacht (Protokolländerungen, Protokollverletzungen, mediane Dauer der Nachbeobachtung für unerwünschte Ereignisse). Es fehlen jedoch weiterhin Angaben zum Patientenfluss nach Verabreichung der Tisagenlecleucel-Infusion, zu verabreichten Begleitmedikationen und zur medianen Nachbeobachtungszeit nach Tisagenlecleucel-Infusion. Zu dem Datenschnitt vom 25. April 2017 wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine weiteren Unterlagen nach der mündlichen Anhörung nachgereicht.</p> <p>Da der Studienverlauf und die Studiendurchführung der ELIANA-Studie zu den Datenschnitten vom 31. Dezember 2017 und 13. April 2018 nicht vollständig nachvollzogen werden kann, sind diese Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.</p> <p>Auch für die ENSIGN-Studie fehlen für den aktuellen Datenschnitt wichtige Angaben zum Studienverlauf und zur Studiendurchführung (unter anderem Patientenfluss nach Tisagenlecleucel-Infusion, verabreichte Begleitmedikation (z.B. Brückenchemotherapie, Chemotherapie zur Lymphozytendepletion), Angaben zur Nachbeobachtungszeit der unerwünschten Ereignisse, Protokollverletzungen, Protokolländerungen). Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer Angaben zum Patientenfluss der ENSIGN-Studie vor Verabreichung von Tisagenlecleucel für die beiden Datenschnitte nach, adressiert jedoch</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beherrschbares Sicherheitsprofil</p> <p>Tisagenlecleucel ist das einzige Arzneimittel, das für die betroffenen Patienten eine Chance auf Heilung bietet. Die für die fragliche Patientenpopulation, also in späteren Therapielinien, zur Verfügung stehenden Chemotherapien sind nicht kurativ. Sie ermöglichen für Patienten mit Rezidiv mitunter eine anschließende allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) und darüber in seltenen Fällen auch eine Heilung. Für refraktäre Patienten steht diese Option nicht zur Verfügung. Die alloSZT ist selbst jedoch mit schweren, teils langanhaltenden bzw. chronischen Nebenwirkungen und einer hohen transplantationsbedingten Mortalitätsrate (10 bis 20 %) assoziiert (1-3). Unter den schweren akuten Nebenwirkungen sind dabei vor allem Transplantat-gegen-Wirt-Reaktionen, Infektionen oder Blutungen zu nennen (1). Nebenwirkungen können auch weit nach der Transplantation noch auftreten. Zu den Spätfolgen nach alloSZT gehören (4): chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktionen, Lungenschäden, Niereninsuffizienz bis zum kompletten Nierenversagen mit Dialysepflicht, hormonelle Störungen (z. B. Diabetes mellitus, Wachstumsverzögerung, Schilddrüsenfunktionsstörungen, gestörter</p>	<p>nicht die anderen fehlenden Angaben zum Studienverlauf und zur Studiendurchführung.</p> <p>Im Nachgang zur mündlichen Anhörung werden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine weiteren Angaben zur ENSIGN-Studie eingereicht. Da der Studienverlauf und die Studiendurchführung der ENSIGN-Studie zu dem Datenschnitt vom 6. Oktober 2017 nicht vollständig nachvollzogen werden kann, ist dieser für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Knochenstoffwechsel, Infertilität), dentale Komplikationen (z. B. verzögerter Zahnwechsel, erhöhte Kariesneigung), Entwicklung eines Katarakts und ein erhöhtes Risiko für maligne Zweiterkrankungen. Diese Nebenwirkungen können eine nicht nur akute Beeinträchtigung der Lebensqualität bedeuten, sondern auch möglicherweise lebenslange Einschränkungen mit sich bringen (4). Und auch die SZT selbst sowie die Vorbereitungszeit auf diese ist insbesondere für Kinder eine traumatische Extremsituation, die hohe psychische, körperliche und soziale Belastungen mit sich bringen (5).</p> <p>Diese Therapiesituation ist für die Bewertung von Tisagenlecleucel entscheidend. Es geht um den Vergleich einer potenziell kurativen Therapie mit Alternativen, die den Weg zur Heilung nur in seltenen Fällen eröffnen und dabei mit schweren Nebenwirkungen assoziiert sind.</p> <p>Auswertungen zur Sicherheit von Tisagenlecleucel zeigen im Anwendungsgebiet erwartete Nebenwirkungen wie hämatologische Veränderungen (Zytopenien, fiebrige Neutropenien) und Infektionen. Mit dem Management dieser Ereignisse sind behandelnde Hämatologen und Onkologen vertraut. Für Tisagenlecleucel-spezifische Ereignisse wie das Zytokinfreisetzungssyndrom, neurologische Ereignisse sowie die B-Zell-Aplasie bzw. die daraus möglicherweise resultierende Hypogammaglobulinämie existieren klare Behandlungsvorgaben in der Fachinformation bzw. symptomorientierte Therapieoptionen.</p> <p>Die Nebenwirkungen von Tisagenlecleucel sind im Allgemeinen von begrenzter Dauer, reversibel und beherrschbar. Es traten keine behandlungsassoziierten Todesfälle auf. Verglichen mit einer therapiebedingten Mortalitätsrate von 10 bis 20 % durch alloSZT werden unter Tisagenlecleucel somit schwerwiegende, hier letale, Nebenwirkungen vermieden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fazit</p> <p>Zusammenfassend zeigt sich für Tisagenlecleucel in der rezidivierten/refraktären pädiatrischen ALL eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV, insbesondere eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer und eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist außerdem zu berücksichtigen, dass es sich um einen potenziell kurativen Behandlungseffekt handelt (Heilung). Dies stellt im Anwendungsgebiet eine Sprunginnovation dar und ist ein Durchbruch in der (ziel)gerichteten Zelltherapie. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels ist der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel im Anwendungsgebiet als erheblich einzustufen.</p>	<p>keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach § 35a SGB V.</p> <p>Die vorgelegte Datenlage zu den Studien ELIANA und ENSIGN ist defizitär. Zu den aktuellen Datenschnitten fehlen elementare Informationen zur Studiendurchführung und zum Studienverlauf, sodass diese Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind. Die Daten der für die Nutzenbewertung verwertbaren Datenschnitte vom 25. April 2017 (ELIANA) und 1. Februar 2016 (ENSIGN) sind wegen der nicht abgeschlossenen Rekrutierung der Patienten und der kurzen medianen Nachbeobachtungszeit mit großen Unsicherheiten behaftet. Zudem liegen für diese Datenschnitte bezüglich der ITT-Population keine Patientencharakteristika und Auswertungen zum Gesamtüberleben vor. Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit des Produktes und die damit häufig verbundene Verabreichung einer Brückenchemotherapie als auch die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der ITT-Population adäquat abbilden. Insgesamt können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.</p> <p>Für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel legt der pharmazeutische Unternehmer indirekte</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleiche gegenüber verschiedenen historischen Kontrollen vor.</p> <p>Auf Basis der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche können, aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus den Studien ELIANA und ENSIGN sowie weiterer Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien, derzeit keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel abgeleitet werden.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel allein aus rechtlicher Sicht auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p>
<p>Full Analysis Set und Intention-to-Treat Population in einer nicht-randomisierten Studie</p> <p>Im gegebenen Kontext ist die Betrachtung des Full Analysis Set (FAS) adäquat.</p> <p>Das Intent-to-Treat (ITT) Prinzip wird in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien angewandt, um die primäre Analysepopulation für die Wirksamkeit zu definieren. Das Prinzip sieht dabei vor, dass alle Patienten in die Analyse eingeschlossen werden, die randomisiert wurden. Die ITT-Population bedingt sich also auf Basis einer Randomisierung. Die vorliegenden Studien sind einarmige klinische Studien, in denen keine Randomisierung durchgeführt wurde. Daher</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kann eine ITT-Population im Sinne der Leitlinie ICH-E9 nicht gebildet werden (6). Wegen des Fehlens der Randomisierung als Trigger für die Bildung der Auswertungspopulation definiert man in der Praxis das FAS. Hierbei werden z. B. Patienten bei Nicht-Behandlung ausgeschlossen (6). In aller Regel wird in solchen Fällen der Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation als Trigger für die Analysepopulation verwendet. Im Fall von Tisagenlecleucel ist dies die Gabe der Infusion. Das FAS in den Studien ELIANA, ENSIGN und PEDICAR entspricht den Patienten, die die Infusion erhalten hatten. Sie werden als <i>Infused</i>-Population bezeichnet. Andere für diese Population verwendete Beschreibungen in Nutzendossiers verschiedener Hersteller waren z. B. "Efficacy-evaluable-Population" (Vismodegib) (7), "Gesamtpopulation" (Nivolumab im Urothelkarzinom und im Hodgkin Lymphom) (8, 9), "All subjects as treated" (Pembrolizumab im Hodgkin-Lymphom) (10) oder "All-Treated-Population" (Daratumumab) (11). Hier wurde jeweils das FAS für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Enrolled-Populationen und Infused-Populationen</p> <p>Die <i>Infused</i>-Population entspricht der FAS und ist im gegebenen Kontext die adäquate Auswertungspopulation.</p> <p>Im aktuellen Versorgungskontext liegt der Zeitbedarf zur Herstellung von Tisagenlecleucel entsprechend der Fachinformation bei drei bis vier Wochen (12). Aufgrund dieses dem Prozess immanenten Zeitbedarfs kommen Patienten mit sehr geringer Lebenserwartung nicht für eine Therapie in Frage.</p> <p>Die <i>Enrolled</i>-Populationen in den Studien zu Tisagenlecleucel bei pädiatrischer ALL umfassen jedoch auch Patienten, bei denen die Bereitstellung von Tisagenlecleucel mehr als drei bis vier Wochen in</p>	<p>Bezogen auf den Datenschnitt vom 25. April 2017 waren die Patienten der FAS-Population im Median 11 Jahre alt und wiesen überwiegend einen Karnofsky/Lansky Performance Status von 90 % - 100 % sowie einen ZNS-Status von ZNS-1 auf. Die meisten Patienten waren rezidiert und hatten im Median 3 Vortherapien erhalten. Davon war bei über der Hälfte der Patienten eine vorherige SZT umfasst. Da keine vollständigen Informationen zu den Patientencharakteristika der ITT-Population vorliegen, kann keine Einschätzung dazu erfolgen, inwieweit sich diese zwischen infundierten und nicht-infundierten Patienten</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anspruch genommen hat. Die mediane Zeit zwischen der Feststellung der Eignung für die Studie (Einschluss) und der Infusion des CART-Produktes lag in der ELIANA-Studie bei 45 Tagen. Insgesamt konnten von den 97 eingeschlossenen Patienten in der ELIANA-Studie 79 behandelt werden. Gründe für die Nichtbehandlung waren: unzureichende Zellvermehrung bei der Herstellung, unerwünschte Ereignisse, Versterben von Patienten (Tabelle 1).</p> <p>Die <i>Enrolled</i>-Population entspricht jedoch nicht dem Versorgungskontext. Möglicherweise hätten einige der nicht behandelten Patienten bei geringerer Wartezeit, wie sie dem Versorgungskontext entspricht, behandelt werden können. Die Betrachtung der <i>Enrolled</i>-Population ist daher nicht adäquat. Eine deutliche Unterschätzung des Therapieeffekts ist in dieser Population anzunehmen.</p> <p>Trotz Unterschätzung zeigt selbst die Auswertung der <i>Enrolled</i>-Population eine Überlebenswahrscheinlichkeit, wie sie für das schwerkranke Patientenkollektiv unter bisheriger Therapie nicht möglich war. Das Gesamtüberleben liegt über dem für die Patientenpopulation Erwarteten. Darüber hinaus zeichnet sich auch bei Auswertung auf Basis der <i>Enrolled</i>-Population ein Plateaufeffekt ab (Abbildung 2).</p>	<p>unterscheiden. Ein Selektionseffekt zwischen ITT- und FAS-Population kann deshalb nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich darüber hinaus keine Analysen zum Gesamtüberleben für die ITT-Population. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt nur Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten haben (FAS-Population). Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit des Produktes und die damit häufig verbundene Verabreichung einer Brückenchemotherapie als auch die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der ITT-Population adäquat abbilden. Im EPAR²⁴ ist eine Auswertung zum Gesamtüberleben der ITT-Population zum Datenschnitt vom 25. April 2017 aufgeführt. In dieser Auswertung werden nur die 7 Patienten berücksichtigt, die aufgrund von Todesereignissen die Infusion mit Tisagenlecleucel nicht erhalten konnten. Jedoch wird aus den Angaben der ELIANA-Studie im Rahmen der Sicherheit ersichtlich, dass von den 10 weiteren Patienten, die aufgrund anderer Gründe wie Herstellungsprobleme von Tisagenlecleucel oder unerwünschten Ereignissen keine Infusion erhielten, zusätzlich 7 weitere Patienten verstorben sind. Somit können die im EPAR²⁴ aufgeführten Daten für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. Zudem ergeben sich Unsicherheiten, da auch die Todesfälle der FAS-Population zu diesem</p>

²⁴ European Public Assessment Report- Kymriah (19.09.2018)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Datenschnitt nicht mit den Angaben zum Patientenfluss nach Tisagenlecleucel-Infusion übereinstimmen. Nach Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers wurde im Patientenfluss nur der primäre Abbruchgrund angegeben.</p> <p>Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zum Gesamtüberleben für die ITT-Population bezogen auf den Datenschnitt der ELIANA-Studie vom 13. April 2018 gepoolt mit den Daten der ENSIGN-Studie ein. Die Vergleichbarkeit der Studien ELIANA und ENSIGN für eine gepoolte Analyse wird vom pharmazeutischen Unternehmer nicht adressiert. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten der Studien sind basierend auf den gepoolten Auswertungen zum Gesamtüberleben keine validen Schlussfolgerungen möglich. Zudem sind keine Angaben zu Zensierungen und Zensierungsgründen vorhanden.</p> <p>Im Nachgang zur mündlichen Anhörung legte der pharmazeutische Unternehmer selektive Angaben zu den Patientencharakteristika der ITT-Population zum Datenschnitt vom 13. April 2018 vor (Alter, Geschlecht, Ethnie, Herkunft, Gewicht und Karnofsky/Lansky-Performance Status). Diese Angaben sind jedoch nicht ausreichend um die Vergleichbarkeit zwischen ITT- und FAS-Population beurteilen zu können. Weiterhin reichte der pharmazeutische Unternehmer eine Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben der ITT-Population der ELIANA-Studie nach. Die essentiellen Angaben der zugrundeliegenden Daten zur Anzahl der Todesfälle, zu Zensierungen und Zensierungsgründen sind jedoch nicht vorhanden. Angaben zu Patientencharakteristika und Überlebenszeitanalysen für die ITT-</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Population bezogen auf den für die Nutzenbewertung verwertbaren Datenschnitt vom 25. April 2017 reichte der pharmazeutische Unternehmer nicht nach.</p> <p>Auf Basis der vorliegenden defizitären Datenlage zur pivotalen einarmigen Phase II-Studie ELIANA und zur supportiven einarmigen Phase II-Studie ENSIGN ist können keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel getroffen werden. Mit der vorliegenden Befristung soll ermöglicht werden eine aussagekräftigere Datenlage, auch hinsichtlich potentiell weitergehender Erkenntnisse, insbesondere zu patientenrelevanten Endpunkten bei der Behandlung mit Tisagenlecleucel, in die Nutzenbewertung einzubeziehen.</p> <p>Für die erneute Nutzenbewertung soll unter anderem ein Datenschnitt der ELIANA- und ENSIGN-Studie zum 1. Juli 2019 durchgeführt und für jede der beiden Studien ein separater Bericht über die Studienergebnisse zu diesem Datenschnitt vorgelegt werden. Dieser Bericht soll die zum Datenschnitt verfügbaren Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten, zu Patientencharakteristika, zum Patientenfluss und zum Studienverlauf sowohl für die FAS- als auch die ITT-Population vollständig abbilden.</p>
<p>Historischer Vergleich</p> <p>Angesichts der dramatischen Ausgangssituation der Patienten zeigen die verfügbaren Daten aus einarmigen Studien und aus dem Vergleich mit historischen Kontrollen eindrucksvoll und ausreichend belastbar, dass durch Tisagenlecleucel eine erhebliche Verbesserung des Therapieergebnisses erreicht wird.</p>	

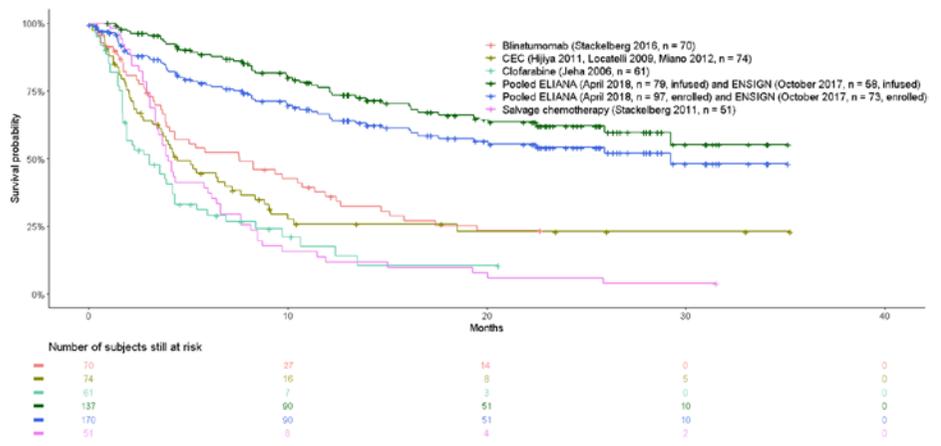
Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für Patienten, die keine bzw. nur noch Therapien mit geringer Erfolgswahrscheinlichkeit zur Auswahl haben, steht mit Tisagenlecleucel ein vielversprechender Therapieansatz mit Chance auf Heilung zur Verfügung. Eine vergleichende Studie ist hier nicht vertretbar, da den Patienten im Vergleichsarm eine potenziell aussichtsreichere Therapie mit kurativem Ansatz vorenthalten würde, insbesondere da sich bereits in der frühen Phase-I-Studie Hinweise auf eine dramatische Wirksamkeit abzeichneten (13). Aus diesem Grund wurden die Wirksamkeit und Sicherheit in einarmigen Studien untersucht. Historische Kontrollen sind für einen Vergleich adäquat. Daher war ein Vergleich von Tisagenlecleucel mit historischen Kontrollen sowohl Teil des Zulassungsverfahrens bei der EMA als auch des Dossiers zur Nutzenbewertung. Um den richtigen Studienpool sicherzustellen, wurde für das Nutzenbewertungsverfahren eine aktuelle Recherche mit breiten Suchkriterien durchgeführt, wie sie für das AMNOG-Verfahren gefordert wird. Insgesamt wurden rund 5.000 Publikationen gescreent.</p> <p>Die Selektion der historischen Kontrollen war darauf ausgerichtet, Studien mit Patienten innerhalb des Anwendungsgebiets zu identifizieren, deren Behandlungsregime auch dem bisherigen Standard und dem Versorgungskontext entsprechen. Durch die Selektionskriterien werden Unterschiede in den Studienbedingungen und -populationen zwischen den historischen Kontrollen und der Studie zur zu vergleichenden Therapie minimiert. Die historischen Kontrollen für Tisagenlecleucel waren Studien mit Patienten im relevanten Alterssegment und Krankheitsstatus (rezidiert bzw. refraktär) und untersuchten Therapien, die im Versorgungskontext relevant sind. Die Kontrollen wurden somit adäquat gewählt und sind zur Bewertung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel geeignet.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Darüber hinaus zeigt der Vergleich eine Verlängerung der Überlebensdauer von im Median drei bis acht Monaten auf über 24 Monate (medianes Gesamtüberleben unter Tisagenlecleucel bei einer Beobachtungsdauer von 24 Monaten noch nicht erreicht;</p> <p>Tabelle 6). Es zeigt sich eine frühe Trennung der Kurvenverläufe von Tisagenlecleucel und den Vergleichstherapien, wobei die Vergleichstherapien allesamt durch einen starken Abfall in den ersten 20 Monaten gekennzeichnet sind. Kaplan-Meier-Kurven, die eine frühzeitige Trennung und ein deutliches und langanhaltendes Delta aufweisen, gelten als besonders belastbar in der Aussage. Wie oben bereits beschrieben deutet sich unter Tisagenlecleucel außerdem ein Plateauverlauf an, der typisch für kurative Therapien ist. Ein solches Plateau ist in den Vergleichskurven nicht bzw. nur auf sehr niedrigem Niveau zu erkennen. Das bedeutet, dass unter den Vergleichstherapien nur ein sehr geringer Anteil der Patienten eine Heilung erfahren konnte.</p> <p>Der beobachtete Effekt von Tisagenlecleucel gegenüber den Komparatoren ist also so groß, dass er nicht allein durch Unterschiede in der Patientenpopulation hervorgerufen worden sein kann. Er ist überdies unabhängig davon, ob die <i>Infused-</i> oder die <i>Enrolled-</i> Population betrachtet wird. Die Ergebnisse des historischen Vergleichs können als robust und aussagekräftig betrachtet werden (Abbildung 2).</p> <p>Hervorzuheben ist an dieser Stelle der Vergleich mit einer neuen Therapie im Anwendungsgebiet, nämlich Blinatumomab, das im Nutzenbewertungsverfahren (Anwendung bei erwachsenen Patienten) einen beträchtlichen Zusatznutzen attestiert bekam. Die Blinatumomab-Studie ist zum einen sehr aktuell und ist außerdem in ihren Einschlusskriterien der ELIANA- bzw. der ENSIGN-Studie nahezu identisch (14). So werden insbesondere dieselben Kriterien für eine</p>	<p>Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel für das vorliegende Anwendungsgebiet legt der pharmazeutische Unternehmer insgesamt sieben indirekte Vergleiche gegenüber historischen Vergleichspopulationen aus publizierten Studien vor.</p> <p>Fünf der herangezogenen historischen Vergleichspopulationen passen nicht zum vorliegenden Anwendungsgebiet oder es liegen keine Informationen zur konkreten ALL-Diagnose und/oder zum Krankheitsstatus der Patienten vor. Aus der Publikation von Miano et al. von 2012 geht nicht hervor um welchen Subtyp der ALL es sich handelt (B- oder T-Zell-ALL). In den Studien von Locatelli et al. (2009), Jeha et al. (2006) und Stackelberg et al. (2011) liegt der Anteil von Patienten</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>rezidierte bzw. refraktäre Erkrankung angewendet und in beiden Fällen ein Karnofsky/Lansky-Status von mindestens 50 gefordert. Die Patienten dieser Blinatumomab-Studie sind den Patienten der Studien ELIANA und ENSIGN in ihren Baseline-Charakteristika daher auch sehr ähnlich (Tabelle 5). Die im Folgenden dargestellten Analysen beziehen auf Seiten der ELIANA- und der ENSIGN-Studie Auswertungen des jeweils aktuellsten Datenschnitts ein (ELIANA Datenschnitt 13. April 2018 und ENSIGN Datenschnitt 6. Oktober 2017), die wie oben dargelegt die umfangreichste Datenbasis darstellen. Ergebnisse auf Basis der Studienberichts-Datenschnitte (ELIANA Datenschnitt 25. April 2017 und ENSIGN Datenschnitt 1. Februar 2016) sind der Stellungnahme beigelegt (15).</p> <p>Die Überlebenswahrscheinlichkeit ist unter Tisagenlecleucel nach zwölf Monaten mehr als doppelt so hoch wie unter Blinatumomab, das Mortalitätsrisiko wird um 65 % reduziert (HR 0,35; 95%-KI [0,226; 0,529]; $p < 0,0001$). Unter Tisagenlecleucel wurde das mediane Gesamtüberleben bei einer medianen Beobachtungsdauer von rund 24 Monaten noch nicht erreicht, während das mediane Überleben in der Studie zu Blinatumomab bei 7,5 Monaten lag. Dies spricht für eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer durch Tisagenlecleucel. Die Therapie der Vergleichsstudie umfasste in relevantem Umfang auch eine nachfolgende alloSZT, so dass der Behandlungsvergleich mit Tisagenlecleucel auch den kurativen Ansatz der alloSZT für dafür geeignete Patienten abdeckt.</p>	<p>mit einer B-Zell-ALL teilweise weit unter 80 %. Eine getrennte Darstellung der Daten zu Patienten mit einer B-Zell-ALL ist nicht vorhanden. Darüber hinaus liegt für die Publikation von Stackelberg et al. von 2011 keine Information dazu vor, ob die Patienten rezidiert oder refraktär waren. In der Publikation von Hijjiya et al. von 2011 haben 84 % der Patienten eine B-Zell-ALL, allerdings sind die Angaben zum Krankheitsstatus unvollständig, da ausschließlich Angaben zur Refraktärität der Patienten, aber nicht zum Rezidiv enthalten sind.</p> <p>Bei der Vergleichspopulation von Locatelli et al. (2017) handelt es sich um ein Kongressabstract aus dem bedeutsame und prognostisch relevante Patientencharakteristika, wie das Geschlecht, der Karnofsky-Index, die Anzahl der Vortherapien, das Vorliegen einer extramedullären Erkrankung und die Zeit seit der ALL-Diagnose nicht hervorgehen. Darüber hinaus fehlen Angaben zum Studienverlauf und zur Operationalisierung der Endpunkte. Somit kann weder die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen noch der erhobenen Endpunkte beurteilt werden.</p> <p>Die Studie von Stackelberg et al. von 2016, in der Blinatumomab in pädiatrischen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL untersucht wird, liegt größtenteils im zugelassenen Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel. Es fehlen jedoch weitergehende Angaben zu Patientencharakteristika wie dem Karnofsky-Index, dem Vorliegen einer extramedullären Erkrankung, der Anzahl der Vortherapien und dem Alter bei Erstdiagnose. Zudem scheint der Krankheitsstatus der Patienten, beispielsweise Refraktärität, zwischen der Studie von Stackelberg et al. und den Studien ELIANA und ENSIGN unterschiedlich definiert zu sein. Vor dem Hintergrund der oben</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 <p>Abbildung 2: Gesamtüberleben im Vergleich mit historischen Kontrollen</p>	<p>angemerkten defizitären Datenlage zu den Studien ELIANA und ENSIGN kann daher deren Vergleichbarkeit mit der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studie von Stackelberg et al. von 2016 derzeit nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilt werden.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier einen Matched Adjusted Indirect Comparison (MAIC) vor, bei der Unterschiede zwischen den historischen Kontrollpopulationen und den Studien ELIANA und ENSIGN hinsichtlich einiger Charakteristika angepasst werden. Alle Unterschiede können aufgrund der limitierten Power eines MAIC nicht berücksichtigt werden. Zudem kann bei einer MAIC keine Anpassung für fehlende Informationen vorgenommen werden. Der pharmazeutische Unternehmer passt dabei die Charakteristika der ELIANA und ENSIGN-Studien denen der historischen Vergleichspopulation an und nicht umgekehrt, was das übliche methodische Vorgehen darstellen würde. Dies wird nicht als adäquat erachtet. Zudem bestehen trotz der durchgeführten Anpassungen mittels des MAIC Unterschiede zwischen der adjustierten Studienpopulation und der historischen Kontrollpopulation. Es konnte somit nicht überzeugend dargelegt werden, dass mittels des MAIC ein valider Vergleich zwischen der Studien- und der historischen Kontrollpopulation möglich ist.</p> <p>In der Gesamtschau der vorgelegten indirekten Vergleiche liegen neben den beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der historischen Kontrollpopulationen auch auf der Seite der mit Tisagenlecleucel behandelten Patientenpopulation erhebliche Unsicherheiten aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus den Studien ELIANA und</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ENSIGN vor. Daher können keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel auf Grundlage der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche abgeleitet werden.
<p>Patientenrelevanz von EFS und RFS</p> <p>Die Patientenrelevanz der Endpunkte Ereignisfreies Überleben (Zeit von der Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Rezidiv, bis zum Tod jedweder Ursache nach Remission oder bis zum Therapieversagen) und Rezidivfreies Überleben (Zeit von Remission bis zum Rezidiv oder bis zum Tod jedweder Ursache in Remission) wurde laut Nutzenbewertungsbericht als unklar eingestuft. Im Dossier war das Rezidivfreie Überleben nicht dargestellt, da der Aspekt des Rezidivs über das Ereignisfreie Überleben abgedeckt war.</p> <p>Zur Relevanz des Rezidivs und damit der beiden Endpunkte ist anzumerken, dass gemäß IQWiG-Methodenpapier (16) patientenrelevant ist, was das Gefühl, die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten oder das Überleben des Patienten betrifft. Im Speziellen zählt die Morbidität zu den patientenrelevanten Zielgrößen.</p> <p>Im Vorbericht zur Bewertung der alloSZT bei aggressivem B-NHL und T-NHL stellt das IQWiG aufgrund des kurativen Ansatzes der Therapie fest, dass „für Patientinnen und Patienten mit der vorliegenden Erkrankung [...] davon auszugehen (ist), dass ein Rezidiv oder Progress eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als ‚diagnostischer Schock‘ erlebt wird“ (17). Die damit verbundenen Endpunkte (Ansprechrate, Remissionsdauer, Ereignisfreies Überleben) werden daher als patientenrelevant betrachtet (17). Auch der G-BA hat</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>im Nutzenbewertungsverfahren nach §35a SGB V von Pertuzumab zur neoadjuvanten Behandlung des Brustkrebs festgestellt, dass „Rezidive [...] als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit des Versuchs der Heilung der Erkrankung in der bewertungsgegenständlichen Indikation patientenrelevant (sind)“ (18). Da auch die Therapie der pedALL mit kurativer Intention erfolgt, sind die genannten progressions- bzw. rezidivbezogenen Endpunkte aus Sicht der Novartis Pharma GmbH auch für das vorliegende Verfahren als patientenrelevant eingestuft worden. Die Bedeutung im klinischen Alltag unterstützt diese Einstufung. So wird beispielsweise die Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens gemäß S1-Leitlinie als prognostischer Faktor eingestuft (19). Hinzu kommt, dass Patienten mit akuten Leukämien in der Regel zuerst durch die Symptome in der Klinik auffallen. Sie haben beispielsweise Blutungen (aufgrund einer Thrombopenie) oder Infektionen bzw. Fieber (aufgrund einer Granulopenie). Blutwerte werden dann im Nachhinein bestimmt und eine Neuerkrankung bzw. ein Rezidiv dadurch bestätigt. Die Feststellung eines Rezidivs vor dem Auftreten von Symptomen stellt in der Praxis eine Ausnahme dar (19). Es ist daher davon auszugehen, dass ein laborbasiert bestätigtes Rezidiv oder ein Progress in der Regel auch mit spürbaren Symptomen einhergegangen ist und damit patientenrelevant ist.</p> <p>Vor allem aber ist die Relevanz des EFS als Mittel zur Therapieentscheidung hervorzuheben, da sich im Anschluss an ein Rezidiv weitere Behandlungen anschließen, die das Gesamtüberleben beeinflussen können.</p> <p>Die Endpunkte Ereignisfreies Überleben und Rezidivfreies Überleben werden daher als patientenrelevant eingestuft.</p>	<p>Die vorgelegte Datenlage zu den Studien ELIANA und ENSIGN ist defizitär. Zu den aktuellen Datenschnitten fehlen elementare Informationen zur Studiendurchführung und zum Studienverlauf, sodass diese Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind. Die Daten der für die Nutzenbewertung verwertbaren Datenschnitte vom 25. April 2017 (ELIANA) und 1. Februar 2016 (ENSIGN) sind wegen der nicht abgeschlossenen Rekrutierung der Patienten und der kurzen medianen Nachbeobachtungszeit mit großen Unsicherheiten behaftet. Zudem liegen für diese Datenschnitte bezüglich der ITT-Population keine Patientencharakteristika und Auswertungen zum Gesamtüberleben vor. Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit des Produktes und die damit häufig verbundene Verabreichung einer Brückenchemotherapie als auch die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der ITT-Population adäquat abbilden. Insgesamt können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 8, Zeile 31	<p>Entfall der Umsatzsteuer</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Im Bewertungsbericht des IQWiG ist vermerkt: Der pU ermittelt die Kosten auf Basis des Herstellerabgabepreises in Höhe von 320 000 € plus 19% Umsatzsteuer.</p> <p>Im eingereichten Dossier wurde auch eine Umsatzsteuer für Kymriah ausgewiesen. Mittlerweile wurde bestätigt, dass die Lieferung von Kymriah gem. Art. 132 Abs. 1 lit. d) der europäischen Mehrwertsteuersystemrichtlinie bzw. gem. § 4 Nr. 17 lit. a) Umsatzsteuergesetz als umsatzsteuerfrei zu qualifizieren ist. Grund dafür ist, dass es sich hierbei um einen zellulären Blutbestandteil handelt, der für einen unmittelbaren therapeutischen Zweck bestimmt ist. Diese verbindliche Auskunft wurde vom zuständigen Zentralfinanzamt Nürnberg gem. § 89 Abs. 2 der Abgabenordnung erteilt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der pU ermittelt die Kosten auf Basis des Herstellerabgabepreises in Höhe von 320 000 € (umsatzsteuerfrei).</p>	<p>Entsprechend den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers in seiner Stellungnahme auf Basis einer Auskunft des Zentralfinanzamts Nürnberg gem. § 89 Abs.2 Abgabenordnung an den pharmazeutischen Unternehmer, wird die Lieferung von Tisagenlecleucel (Kymriah®) gem. Art. 132 Abs. 1 lit. d) der</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

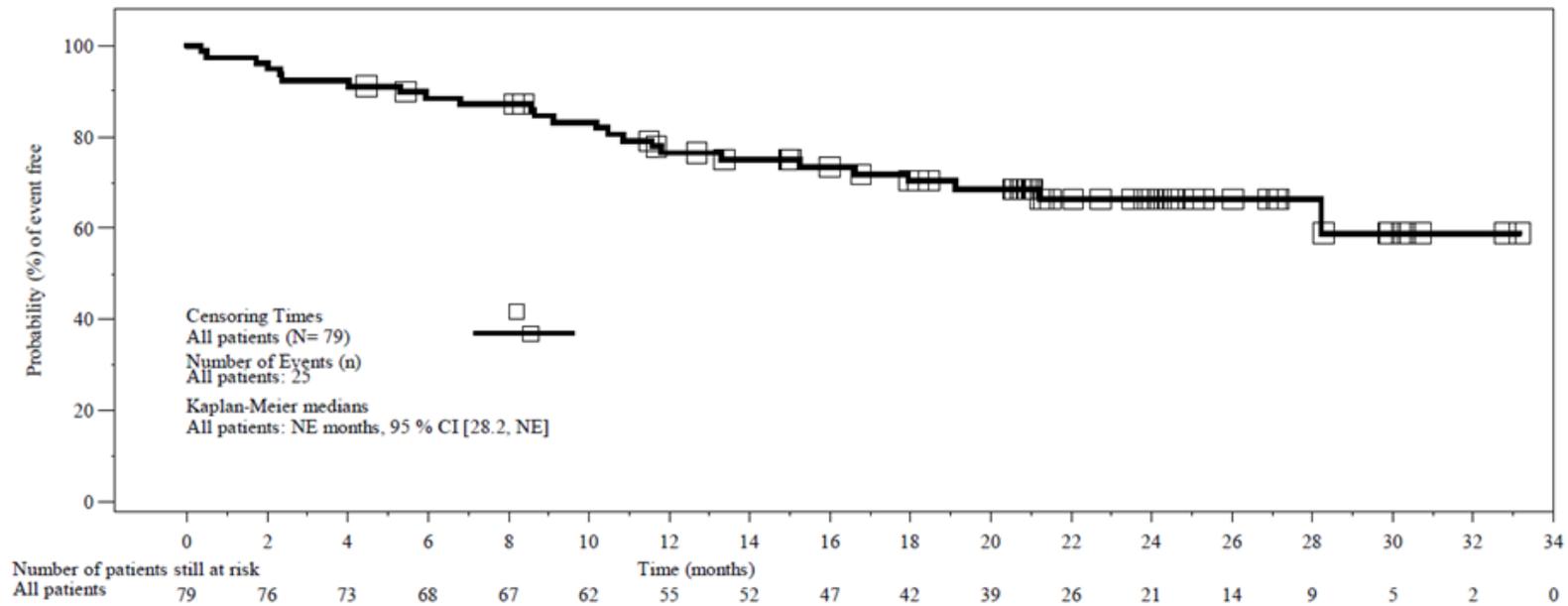
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		europäischen Mehrwertsteuersystemrichtlinie bzw. gem. § 4 Nr. 17 lit. a) Umsatzsteuergesetz als umsatzsteuerfrei qualifiziert.
Seite 77, Zeile 7ff.	<p>Anmerkung: Im Bewertungsbericht ist zu lesen: „Die für die Nutzenbewertung vorliegenden Studien rekrutierten Patienten im Alter zwischen 3 und 23 Jahren. Die eingeschlossenen Studienpopulationen entsprechen der Altersvorgabe der Zulassungspopulation, bilden jedoch jüngere Patienten (< 3 Jahre) und Patienten zwischen 23 und 25 Jahren nicht ab, welche ebenfalls von der Zulassung umfasst sind.“</p> <p>Die Einschlusskriterien der ELIANA- und der ENSIGN-Studie fordern ein Mindestalter von drei Jahren zum Screening-Zeitpunkt und ein maximales Diagnosealter von 21 Jahren. Dies bedeutet, dass Patienten maximal 21 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnose waren aber zum Zeitpunkt des Einschlusses über 21 Jahre sein konnten. Der älteste Patient in den Studien zu Tisagenlecleucel war 25 Jahre zum Zeitpunkt des Einschlusses (nicht zur Diagnose). In der Studie PEDICAR war als Mindestalter ein Jahr gefordert. Das erlaubte Höchstalter lag bei 24 Jahren. Die Studien zu Tisagenlecleucel umfassen also Patienten im Alter von einem bis 25 Jahre.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der Abschnitt sollte wie folgt umformuliert werden. „Die für die Nutzenbewertung vorliegenden Studien ELIANA rekrutierte Patienten im Alter zwischen 3 und 23 Jahren, in 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)
	Studie ENSIGN wurden Patienten im Alter zwischen 3 und 25 Jahren eingeschlossen. Die eingeschlossenen Studienpopulationen entsprechen der Altersvorgabe der Zulassungspopulation. Jüngere Patienten (< 3 Jahre) wurden in der Studie PEDICAR untersucht.“	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach § 35a SGB V.

Anhang

Study: B2202



- Data cutoffs: B2202: 13-Apr-2018; B2205J: 6-Oct-2017
- Full analysis set (FAS) = All patients who received an infusions of CTL019
- Time is relative to infusion, 1 month = 30.4375 days.

Abbildung 1: Gesamtüberleben aus Studie ELIANA (Datenschnitt vom 13. April 2018)

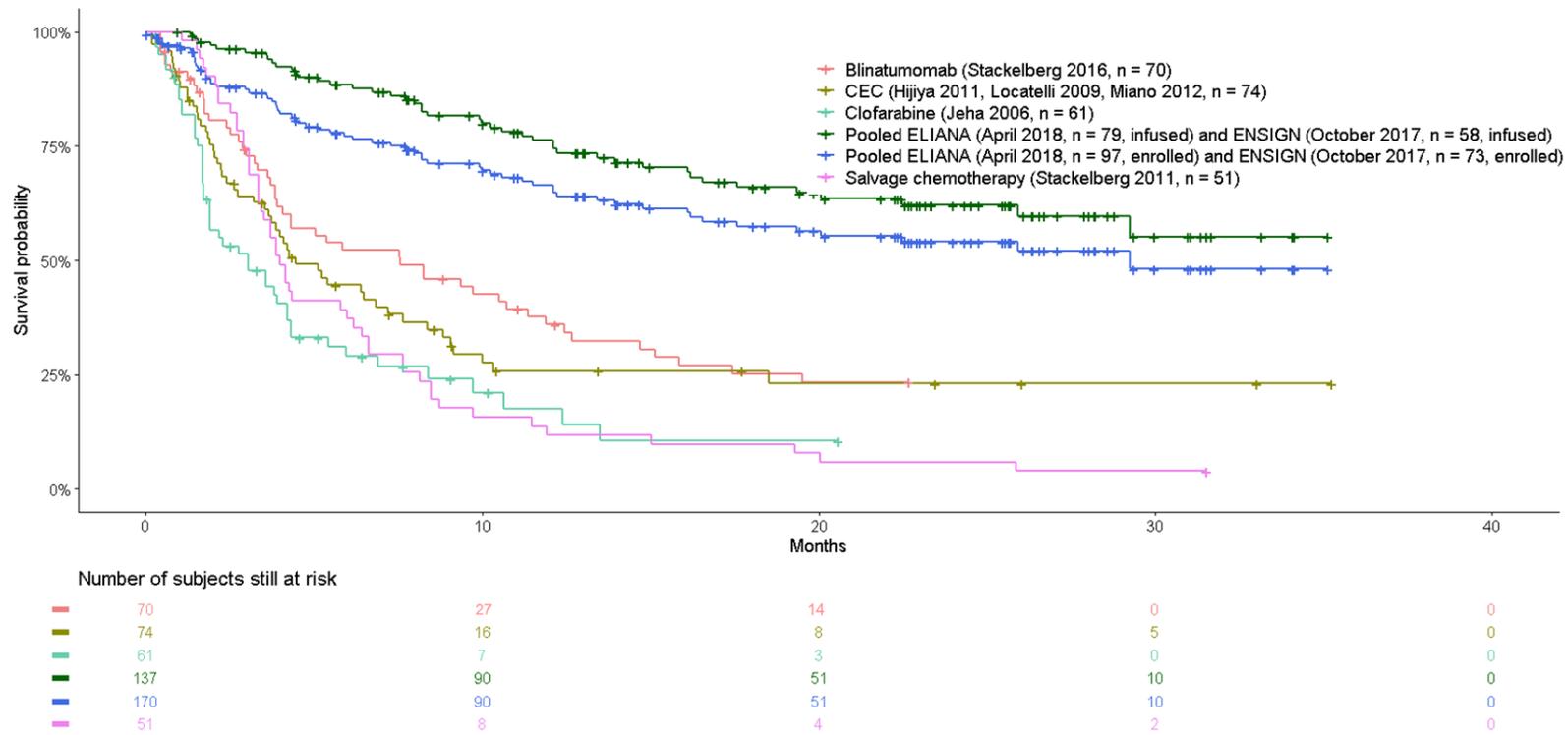


Abbildung 2: Gesamtüberleben im Vergleich mit historischen Kontrollen

Tabelle 1: Patientenfluss der Studie ELIANA

Studie ELIANA (CCTL019B2202)	Datenschnitt 17. August 2016	Datenschnitt 25. April 2017	Datenschnitt 31. Dezember 2017	Datenschnitt 13. April 2018
	N=62 (FAS)	N=75 (FAS)	N=79 (FAS)	N=79 (FAS)
Auf Eignung geprüft	98 (100,0)	107 (100,0)	113 (100,0)	113 (100,0)
Eignungsprüfung noch nicht abgeschlossen	1 (1,0)	0	0	0
Vor Einschluss abgebrochen				
Nicht geeignet	12 (12,2)	11 (10,3)	12 (10,6)	12 (10,6)
Arztentscheidung	1 (1,0)	1 (0,9)	1 (0,9)	1 (0,9)
Tod	2 (2,0)	2 (1,9)	2 (1,8)	2 (1,8)
Technische Gründe	1 (1,0)	1 (0,9)	1 (0,9)	1 (0,9)
Eingeschlossen	81 (100,0)	92 (100,0)	97 (100,0)	97 (100,0)
CTL019 infundiert	62 (76,5)	75 (81,5)	79 (81,4)	79 (81,4)
Infusion ausstehend	5 (6,2)	0	0	0
Vor Infusion abgebrochen	14 (17,3)	17 (18,5)	18 (18,6)	18 (18,6)
Tod	6 (7,4)	7 (7,6)	7 (7,2)	7 (7,2)
Produktbezogene Gründe	5 (6,2)	7 (7,6)	8 (8,2)	8 (8,2)
Unerwünschte Ereignisse	3 (3,7)	3 (3,3)	3 (3,1)	3 (3,1)
Quelle: Zusatzauswertungen Tabellen (20).				

Tabelle 2: Patientenfluss der Studie ENSIGN

Studie ENSIGN (CCTL019B2205J)	Datenschnitt 1. Februar 2016	Datenschnitt 6. Oktober 2017
	N=29 (FAS)	N=58 (FAS)
Auf Eignung geprüft	39 (100,0)	85 (100,0)
Eignungsprüfung noch nicht abgeschlossen	0	2 (2,4)
Vor Einschluss abgebrochen		
Nicht geeignet	3 (7,7)	9 (10,6)
Arztentscheidung	1 (2,6)	1 (1,2)
Eingeschlossen	35 (100,0)	73 (100,0)
CTL019 infundiert	29 (82,9)	58 (79,5)
Infusion ausstehend	0	4 (5,5)
Vor Infusion abgebrochen	6 (17,1)	11 (15,1)
Tod	4 (11,4)	6 (8,2)
Produktbezogene Gründe	2 (5,7)	5 (6,8)
Quelle: Zusatzauswertungen (20).		

Tabelle 3: Patientenfluss der Studie PEDICAR

Studie PEDICAR (CCTL019B2101J)	Datenschnitt November 2015	Datenschnitt 30. Januar 2017
	N= 55 (FAS)	N= 56 (FAS)
Auf Eignung geprüft	73 (100,0)	75 (100,0)
Vor Einschluss abgebrochen		
Nicht geeignet	2 (2,7)	2 (2,7)
Eingeschlossen (Non-CNS3 ALL)	65 (100,0)	66 (100,0)
CTL019 infundiert	55 (84,6)	56 (84,8)
Infusion ausstehend	1 (1,5)	0
Vor Infusion abgebrochen	9 (13,8)	10 (15,2)
Tod	1 (1,5)	1 (1,5)
Produktbezogene Gründe	1 (1,5)	1 (1,5)
Unerwünschte Ereignisse	2 (3,1)	3 (4,5)
Andere	5 (7,7)	5 (7,6)
Quelle: Zusatzauswertungen (20).		

Tabelle 4: Gesamtüberleben Studie ELIANA (FAS)

Studie ELIANA	Datenschnitt 17. August 2016 N=62	Datenschnitt 25. April 2017 N=75	Datenschnitt 31. Dezember 2017 N=79	Datenschnitt 13. April 2018 N=79
Ereignisse– n (%)	9 (14,5)	19 (25,3)	23 (29,1)	25 (31,6)
Maximale Beobachtungsdauer (Monate)	14,8	20,9	30,1	33,1
Mediane Beobachtungsdauer (Monate)	4,17	10,48	17,61	19,12
Zensierungen; n (%)	53 (85,5) ^a	56 (74,7) ^b	56 (70,9) ^c	54 (68,4) ^d
Gesamtüberleben Median in Monaten; [95%-KI]	n. b. [8,6; n.b.]	19,1 [15,2; n. b.]	n. b.	n. b. [28,2; n. b.]
Gesamtüberleben Monat 3 (KM-Schätzer, [95%-KI])	91,1 [79,9; 96,2]	93,3 [84,6; 97,2]	92,3 [83,7; 96,5]	92,4 [83,9; 96,5]
Gesamtüberleben Monat 6 (KM-Schätzer, [95%-KI])	88,5 [75,7; 94,7]	90,3 [80,7; 95,3]	88,4 [78,8; 93,8]	88,6 [79,2; 93,9]
Gesamtüberleben Monat 9 (KM-Schätzer, [95%-KI])	72,4 [49,7; 86,1]	85,3 [74,3; 91,9]	84,4 [74,1; 90,8]	84,6 [74,4; 90,9]
Gesamtüberleben Monat 12 (KM-Schätzer, [95%-KI])	72,4 [49,7; 86,1]	76,4 [62,7; 85,5]	75,9 [64,5; 84,1]	76,4 [65,2; 84,5]
Gesamtüberleben Monat 15 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	72,7 [57,5; 83,2]	74,3 [62,7; 82,8]	75,0 [63,6; 83,3]
Gesamtüberleben Monat 18 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	55,0 [33,2; 72,4]	69,0 [56,5; 78,5]	70,3 [58,4; 79,4]
Gesamtüberleben Monat 21 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	k. A.	66,2 [52,9; 76,5]	68,6 [56,4; 78,0]
Gesamtüberleben Monat 24 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	k. A.	66,2 [52,9; 76,5]	66,3 [53,6; 76,2]
Gesamtüberleben Monat 27 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	k. A.	66,2 [52,9; 76,5]	66,3 [53,6; 76,2]
Gesamtüberleben Monat 30 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	k. A.	66,2 [52,9; 76,5]	58,9 [40,2; 73,5]
Gesamtüberleben Monat 33 (KM-Schätzer, [95%-KI])	k. A.	k. A.	n. b.	58,9 [40,2; 73,5]

k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; n. b.: nicht bestimmbar.

a: Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben n=53.

b: Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben n=55; keine Nachbeobachtung möglich n=1.

c: Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben n=52; keine Nachbeobachtung möglich n=4.

d: Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben n=49; keine Nachbeobachtung möglich n=5.

Quelle: Dossier Tisagenlecleucel Modul 4A (21).

Tabelle 5: Patientencharakteristika der Studien ELIANA, ENSIGN und von Stackelberg 2016

Studie	Tisagenlecleucel		Blinatumomab
	ELIANA 13. April 2018	ENSIGN 6. Oktober 2017	Von Stackelberg 2016
	N=79 (FAS)	N=58 (FAS)	N=70
Alter (Jahre)			
Median (Min; Max)	11,0 (3; 24)	12,0 (3; 25)	8 (<1; 17)
Geschlecht – n (%)			
Weiblich	34 (43,0)	31 (53,4)	23 (33)
Männlich	45 (57,0)	27 (46,6)	47 (67)
Krankheitsdiagnose – n (%)			
B-Zell-ALL	79 (100,0)	58 (100,0)	70 (100,0)
Vorausgegangene alloSZT – n (%)			
Ja	48 (60,76)	26 (44,8)	40 (57)
Nein	31 (39,24)	32 (55,2)	30 (43)
Blastenanteil – n (%)			
>= 50%	54 (68,4)	40 (69,0)	52 (74)
Krankheitsstatus – n (%)			
Refraktär	6 (7,60)	5 (8,6)	39 (56)
Rezidiert	73 (92,41)	53 (91,4)	68 (97)
Anzahl der Rezidive – %			
0		8	3
1		18,2	44
2		34,3	41
≥3		39,4	11
Zeit seit letztem Rezidiv in Monaten			
Median (Min; Max)	3,5 (1,5; 13,8)	2,7 (1,3; 9,8)	2,9 (0,4-49,8)
N: Patienten gesamt; n: Anzahl der Patienten mit entsprechendem Merkmal; SZT: Stammzelltransplantation. Quelle: Dossier Tisagenlecleucel Modul 4A (21), Evidera 2018 (22), Von Stackelberg 2016 (14).			

Tabelle 6: Gesamtüberleben im Vergleich mit historischen Kontrollen (Gesamtüberleben nach 12 Monaten)

	Tisagenlecleucel	Komparator	Tisagenlecleucel vs. Komparator
Vergleich mit	Gesamtüberleben nach 12 Monaten, [95%-KI] ^{a,b}	Gesamtüberleben nach 12 Monaten, [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^a
Blinatumomab mit oder ohne nachfolgende alloSZT			
Von Stackelberg 2016	N=137	N=70	
	71,4 [62,3; 78,7]	36,9 [26,3; 51,7]	0,346 [0,226; 0,529] <0,0001
Locatelli 2017	N=137	N=40	
	71,4 [62,3; 78,7]	41,2 [26; 65,3]	0,397 [0,226; 0,7] 0,0014
CEC mit oder ohne nachfolgende alloSZT			
gepoolt	N=137	N=74	
	71,4 [62,3; 78,7]	32,1 [22,3; 46,1]	0,268 [0,177; 0,406] <0,0001

<i>Clofarabin-Monotherapie mit oder ohne nachfolgende alloSZT</i>			
Jeha 2006	N=137	N=61	
	71,4 [62,3; 78,7]	24,6 [15,8; 38,2]	0,207 [0,136; 0,313] <0,0001
<i>Salvage-Therapie mit oder ohne alloSZT</i>			
Von Stackelberg 2011	N=137	N=51	
	71,4 [62,3; 78,7]	11,8 [5,5; 24,9]	0,177 [0,116; 0,27] <0,0001
KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bestimmbar; RR: Relatives Risiko a: Ergebnisse des naiven Vergleichs b: Angaben zu Tisagenlecleucel basieren auf der gepoolten Analyse der Studien ELIANA (Datenschnitt 13. April 2018) und ENSIGN (Datenschnitt 6. Oktober 2017). Quelle: Dossier Tisagenlecleucel M4A (21); Novartis 2018 (23).			

Literaturverzeichnis

1. Dini G, Zecca M, Balduzzi A, Messina C, Masetti R, Fagioli F, Favre C, Rabusin M, Porta F, Biral E, Ripaldi M, Iori AP, Rognoni C, Prete A, Locatelli F, Associazione Italiana Ematologia ed Oncologia Pediatrica-Hematopoietic Stem Cell Transplantation G. No difference in outcome between children and adolescents transplanted for acute lymphoblastic leukemia in second remission. *Blood*. 2011;118(25):6683-90.
2. Jacobsohn DA, Hewlett B, Ranalli M, Seshadri R, Duerst R, Kletzel M. Outcomes of unrelated cord blood transplants and allogeneic-related hematopoietic stem cell transplants in children with high-risk acute lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2004;34(10):901-7.
3. Mateos MK, O'Brien TA, Oswald C, Gabriel M, Ziegler DS, Cohn RJ, Russell SJ, Barbaric D, Marshall GM, Trahair TN. 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.
4. Frangoul H, Najjar J, Simmons J, Domm J. Long-term follow-up and management guidelines in pediatric patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Hematol*. 2012;49(1):94-103.
5. Griessmeier B. [Between heaven and hell - children's emotional perception of stemcell transplantation]. *Klin Padiatr*. 2001;213(4):255-7. Zwischen Himmel und Holle - wie Kinder die Extremsituation der Stammzelltransplantation erleben.
6. ICH Expert Working Group. ICH Harmonised Tripartite Guideline Statistical Principles for Clinical Trials E9. 1998.
7. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Vismodegib Modul 4A (Vorgangsnummer 2016-02-15-D-213). 2016. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1350/2016-02-12_Modul4A_Vismodegib.pdf.
8. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Nivolumab Modul 4F (Vorgangsnummer 2017-01-01-D-267). 2016. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1765/2016-12-16_Modul4F_Nivolumab.pdf.
9. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Nivolumab Modul 4H (Vorgangsnummer 2017-07-01-D-293). 2017. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1984/2017-06-30_Modul4H_Nivolumab.pdf.
10. MSD Sharp & Dohme GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Pembrolizumab Modul 4A (Vorgangsnummer 2017-06-01-D-288). 2017. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1956/2017-05-26_Modul4A_Pembrolizumab.pdf.
11. Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Daratumumab Modul 4B (Vorgangsnummer 2017-08-15-D-310). 2017. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2045/2017-08-15_Modul4B_Daratumumab.pdf.
12. Novartis. Fachinformation Kymriah. 2018.
13. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, Chew A, Gonzalez VE, Zheng Z, Lacey SF, Mahnke YD, Melenhorst JJ, Rheingold SR, Shen A, Teachey DT, Levine BL, June CH, Porter DL, Grupp SA. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(16):1507-17.
14. von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R, Trippett TM, Rizzari C, Bader P, O'Brien MM, Brethon B, Bhojwani D, Schlegel PG, Borkhardt A, Rheingold SR, Cooper TM, Zwaan CM, Barnette P, Messina C, Michel G, DuBois SG, Hu K, Zhu M, Whitlock JA, Gore L. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2016;34(36):4381-9.

15. Evidera, PPD. Indirect Treatment Comparison in Relapsed/Refractory Pediatric Acute Lymphocytic Leukemia (r/r pALL) [Technical Report]. 2017.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017. 2017. Abrufbar unter: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen. 2018. Abrufbar unter: <https://www.iqwig.de/download/N17-02-Allogene-Stammzelltransplantation-bei-aggressivem-B-NHL-und-T-NHL-Vorbericht-V1-0.pdf>.
18. 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 – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet) 2016. Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3610/2016-02-18-AM-TL-XII-Pertuzumab-nAWG-2015-09-01-D-177-TrG.pdf>.
19. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. S1-Leitlinie 025/014: Akute lymphoblastische- (ALL) Leukämie im Kindesalter. 2016. Abrufbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-014l-S1-Akute-lymphoblastische-Leukaemie-ALL-2016-04.pdf.
20. Novartis. Zusatzauswertungen für die Stellungnahme zum Bewertungsbericht zu Tisagenlecleucel (Indikation pedALL). 2019.
21. Novartis. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Tisagenlecleucel Modul 4A (Vorgangsnummer 2018-09-15-D-376). 2018. Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2567/2018-09-12-Modul4A-Tisagenlecleucel.pdf>.
22. Evidera, PPD. Indirect Treatment Comparison in Relapsed/Refractory Pediatric Acute Lymphocytic Leukemia (r/r pALL). [Technical Report]. 2018.
23. Novartis. Brief summary of MAIC results based on B2202 Apr 2018 cutoff. 2018.

Datum	01. Februar 2019
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel/Kymriah®
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

Am 15.09.2018 hat für Tisagenlecleucel aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V begonnen. Grundlage der Bewertung ist das von der Novartis Pharma GmbH am 14.09.2018 für Tisagenlecleucel eingereichte Dossier zur Nutzenbewertung.

Am 17.12.2018 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.

Am 4.1.2019 (am 7.01.2019 dem GBA vorgelegt) hat die Novartis Pharma GmbH als pharmazeutischer Unternehmer des bewerteten Produkts gemäß Kap. 5 § 19 VerfO G-BA zu allgemeinen und spezifischen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung genommen.

Am 29.1.2019 fand die Anhörung zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel. Im Nachgang zu der Anhörung reicht die Novartis Pharma GmbH als pharmazeutischer Unternehmer des bewerteten Produkts auf Anfrage des GBAs weitere Informationen ein.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Weitere Informationen zur ELIANA-Studie:</u></p> <p>Für das Anwendungsgebiet r/r B-Zell-ALL (D-376) wurde im Rahmen der Anhörung weitere Informationen zu der ELIANA Studie sowie zur ENSIGN Studie angefragt. Bei den Studien ELIANA und ENSIGN handelt es sich um multizentrische Studien, wobei einzig die ELIANA-Studie international angelegt war und die ENSIGN-Studie ausschließlich in den USA durchgeführt wurde. Die Studie ELIANA wurde auch in Europa durchgeführt, darunter waren auch deutsche Prüfzentren und schloss ebenfalls Patienten des deutschen Versorgungskontextes ein. Daher wird hier auf Informationen aus der ELIANA Studie fokussiert. Die Auswertung auf Basis des aktuellsten Datenschnitts vom 13. April 2018 bietet hierbei die aussagekräftigste Einschätzung zum Behandlungseffekt von Tisagenlecleucel und kann zur Bewertung herangezogen werden. Sie war Teil des Zulassungsverfahrens und basiert auf dem gleichen Analyseplan wie die Auswertungen, die dem Studienbericht zugrunde liegen. Dieser aktuelle Datenschnitt umfasst alle Patienten, da die Rekrutierung zu diesem Zeitpunkt abgeschlossen war und keine Infusionen mehr ausständig waren und repräsentiert die längste Nachverfolgung der behandelten Patienten. Er stellt somit die aktuellsten Informationen dar.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Angaben zu Protokolländerungen zwischen den Datenschnitten 25. April 2017 bis zum Datenschnitt vom 13. April 2018</u></p> <p>Zwischen dem Datenschnitt vom 25. April 2017 bis zum Datenschnitt vom 13. April 2018 wurde eine Protokolländerung vorgenommenen, die den Einschluss von 5 weiteren japanischen Patienten beinhaltet, um eine repräsentative Anzahl von Patienten aus Japan zu gewährleisten. Die Protokolländerung stellt die vergleichbare Internationalität der Studienpopulation sicher, was die Daten valide und robust macht und dem jeweiligen Versorgungskontext gerecht wird. Von einer Auswirkung auf die Interpretation der Studienergebnisse ist nicht auszugehen.</p> <p><u>Angaben zu vorhandenen Protokollverletzungen</u></p> <p>Angaben zu Protokollverletzungen der Patienten in der Studie ELIANA zum Datenschnitt 13. April 2018 sind der Tabelle 1 zu entnehmen.</p> <p><u>Nachbeobachtung für unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Anbei übermitteln wir Ihnen die uns zum jetzigen Zeitpunkt vorliegenden Informationen der globalen Auswertung.</p> <p>Alle Patienten werden nach Abstimmung mit den Zulassungsbehörden wie im Protokoll festgeschrieben bis zu 15 Jahre nach Infusion nachbeobachtet.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Phase der Nachbeobachtung nach Infusion wurde in eine primäre Phase und eine sekundäre Phase unterteilt. Die primäre Phase umfasst die Dauer ab Infusionszeitpunkt bis 60 Monate (5 Jahre) mit allen geplanten Visiten. Wenn ein Patient vorzeitig aus der primären Nachbeobachtungsphase ausscheidet wird dieser in der sekundären Nachbeobachtungsphase nachverfolgt, um die behördlich geforderten unerwünschten Ereignisse bis zu 5 Jahre nach Infusion zu dokumentieren. Gründe für ein frühzeitiges Ausscheiden aus der primären Nachbeobachtung konnten das Fortschreiten der Grunderkrankung, Versagen der Behandlung, Fortschreiten der Erkrankung nach Remission, sich anschließende Stammzelltransplantation in Remission und auf Entscheidung des Patienten sein.</p> <p>Darüber hinaus wurden für Patienten nach Infusion halbjährlich und jährlich Daten zur Überprüfung der Sicherheit des lentiviralen Vektors in einem weiteren Langzeit-Nachbeobachtungsprotokoll nach behördlichen Auflagen erhoben. Nach Beendigung der Studie oder bei frühzeitigem Verlassen der Studie wurden die Patienten in die Langzeit-Nachbeobachtung überführt.</p> <p>Wie im Dossier dargestellt nimmt die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse, auch der Schwerwiegenden, nach den ersten 8 Wochen nach Infusion ab. Die beschriebenen Nebenwirkungen sind mit den existierenden geeigneten Behandlungen besonders bei frühzeitiger Erkennung und Intervention in der Regel therapierbar und gut beherrschbar.</p> <p>.</p>	<p>Im Nachgang zur mündlichen Anhörung wurden weitere Angaben seitens des pharmazeutischen Unternehmers zum Datenschnitt vom 13. April 2018 gemacht (Protokolländerungen, Protokollverletzungen, mediane Dauer der Nachbeobachtung für unerwünschte Ereignisse). Es fehlen jedoch weiterhin Angaben zum Patientenfluss nach Verabreichung der Tisagenlecleucel-Infusion, zu verabreichten Begleitmedikationen und zur medianen Nachbeobachtungszeit nach Tisagenlecleucel-Infusion. Zu dem Datenschnitt vom 25. April 2017 wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine weiteren Unterlagen nach der mündlichen Anhörung nachgereicht.</p> <p>Da der Studienverlauf und die Studiendurchführung der ELIANA-Studie zu den Datenschnitten vom 31. Dezember 2017 und 13. April 2018 nicht vollständig nachvollzogen werden kann, sind diese Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.</p> <p>Im Nachgang zur mündlichen Anhörung werden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine weiteren Angaben zur ENSIGN-Studie eingereicht. Da der Studienverlauf und die Studiendurchführung der ENSIGN-Studie zu dem Datenschnitt vom 6. Oktober 2017 nicht vollständig nachvollzogen werden kann, ist dieser für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Angaben zur ITT-Populationen bezüglich Patientencharakteristika</u></p> <p>Angaben zur ITT Population der Studie ELIANA zum Datenschnitt 13. April 2018 bezüglich Patientencharakteristika sowie Studienverlauf nach Infusion sind der Tabelle 1 sowie Abbildung 2 zu entnehmen.</p> <p><u>Angaben zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie ELIANA</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben sind separate Analysen bezogen auf die ITT-Population/Enrolled sowie die FAS/Infundierte Patientenpopulation in Abbildung 1 zu finden.</p> <p>Die Ergebnisse zeigen das bekannte konsistente Bild. Die Tisagenlecleucel-Kurven verbleiben über dem Median. Das Überleben ist um das mindestens 5-Fache gegenüber den Kontrollen verlängert. Somit zeigt sich ein dramatischer Effekt im Vergleich zu den historischen Kontrollen unabhängig davon, welche Population man betrachtet.</p>	

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

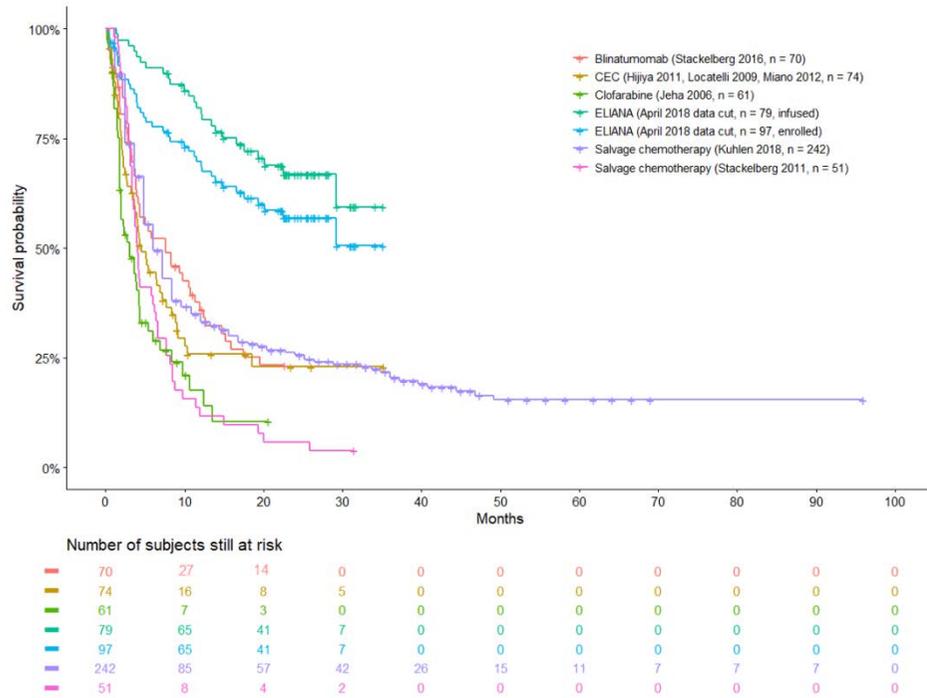


Abbildung 1: Gesamtüberleben ELIANA ITT und FAS im Vergleich mit historischen Kontrollen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Angaben zum Endpunkt Lebensqualität (Fragebögen EQ-5D und PedsQL):</u></p> <p>Zum Endpunkt Lebensqualität und den Fragebögen EQ-5D und PedsQL wurden von Patienten über 8 Jahren die Fragebögen ausgefüllt. Der Fragebogen EQ-5D wurde von 65 Patienten, welche eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhielten ausgefüllt sowie von 3 Patienten, die keine Infusion erhielten. Der Fragebogen PedsQL Für Patienten wurde von 64 Patienten, welche eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhielten ausgefüllt sowie von 3 Patienten, die keine Infusion erhielten.</p> <p>Mittelwert für die infundierten Patienten zu Baseline liegt bei PedsQL bei 62 Punkten, für die nicht-infundierten bei 64 Punkten.</p> <p>Mittelwert für die infundierten Patienten zu Baseline liegt bei EQ-5D bei 69 Punkten, für die nicht-infundierten bei 60 Punkten.</p> <p>Auf Grund der geringen Fallzahl sind hier vergleichende Aussagen nur eingeschränkt möglich.</p> <p><u>Angaben bezüglich angemerakter Inkonsistenzen im Patientenfluss</u></p> <p>Sie berichten von Inkonsistenzen zwischen Tabelle 11 der Nutzenbewertung (ELIANA-Studie, Seite 46) in Zusammenhang mit den Mortalitätsangaben zur ELIANA-Studie in Tabelle 15 der Nutzenbewertung (Seite 54).</p> <p>In Tabelle 11 ist der Patientenablauf der ELIANA zum Datenschnitt 25. April 2017 aufgetragen. Hier sind alle Daten korrekt dargestellt. Die Zeile „Patienten mit Infusion mit Tisagenlecleucel (FAS)“ umfasst alle infundierten Patienten. In den folgenden beiden Zeilen trennen Sie dies</p>	<p>Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich keine Analysen zum Gesamtüberleben für die ITT-Population. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt nur Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten haben (FAS-Population). Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit des Produktes und die damit häufig verbundene Verabreichung einer Brückenchemotherapie als auch die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auf für Patienten, die in die primäre bzw. sekundäre Nachbeobachtung eingetreten sind. Diese beiden Zeilen stellen eine Unterteilung der darüberstehenden dar. Somit ist die korrekt dargestellte Anzahl der Todesfälle im FAS (11 Todesfälle) ebenfalls in der Darstellung der Patienten in der primären und sekundären Nachbeobachtung repräsentiert – 5 Todesfälle in der primären und 6 in der sekundären Nachbeobachtungsphase.</p> <p>Im Rahmen der ELIANA Studie sind zum Datenschnitt 25.April 2017 insgesamt 11 Patienten nach Infusion mit Tisagenlecleucel verstorben und 7 Patienten vor einer Infusion. Somit traten in der ITT Population 18 Todesfälle zum Datenschnitt 25. April 2017 auf. Da uns die Rohdaten, welche der GB-A zur Berechnung von Tabelle 15 herangezogen hat, nicht vorliegen sind die Diskrepanzen im Detail für uns nicht nachvollziehbar. Es ist durchaus möglich, dass Patienten im weiteren Therapieverlauf sind, die allerdings aus anderen Gründen aus der ELIANA ausgeschieden sind (z.B. Mangelnde Wirksamkeit, Neue Therapie, Entscheidung des Patienten/Vormundes). Diese Fälle sind nicht zu den Todesfällen innerhalb der Studie zu zählen.</p> <p>Somit ist die korrekte Anzahl an Todesfällen im FAS n=11 und die im ITT Set n=18, wie bereits berichtet.</p> <p>Gerne können wir uns bei weitere Fragen hierzu erneut austauschen.</p> <p>Ergänzend hierzu möchten wir noch den Patientenfluss zum aktuellsten Datenschnitt – 13. April 2018 – in Abbildung 2 darstellen.</p>	<p>Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der ITT-Population adäquat abbilden. Im EPAR²⁵ ist eine Auswertung zum Gesamtüberleben der ITT-Population zum Datenschnitt vom 25. April 2017 aufgeführt. In dieser Auswertung werden nur die 7 Patienten berücksichtigt, die aufgrund von Todesereignissen die Infusion mit Tisagenlecleucel nicht erhalten konnten. Jedoch wird aus den Angaben der ELIANA-Studie im Rahmen der Sicherheit ersichtlich, dass von den 10 weiteren Patienten, die aufgrund anderer Gründe wie Herstellungsprobleme von Tisagenlecleucel oder unerwünschten Ereignissen keine Infusion erhielten, zusätzlich 7 weitere Patienten verstorben sind. Somit können die im EPAR²⁴ aufgeführten Daten für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. Zudem ergeben sich Unsicherheiten, da auch die Todesfälle der FAS-Population zu diesem Datenschnitt nicht mit den Angaben zum Patientenfluss nach Tisagenlecleucel-Infusion übereinstimmen. Nach Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers wurde im Patientenfluss nur der primäre Abbruchgrund angegeben.</p> <p>Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zum Gesamtüberleben für die ITT-Population bezogen auf den Datenschnitt der ELIANA-Studie vom 13. April 2018 gepoolt mit den Daten der ENSIGN-Studie ein. Die Vergleichbarkeit der Studien ELIANA und ENSIGN für eine gepoolte Analyse wird vom pharmazeutischen Unternehmer nicht adressiert. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten der Studien sind</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<div style="display: flex; flex-direction: column;"> <div style="margin-bottom: 20px;"> <p>Einschluss</p> </div> <div style="margin-bottom: 20px;"> <p>Zuordnung</p> </div> <div style="margin-bottom: 20px;"> <p>Follow-Up</p> </div> <div> <p>Analyse</p> </div> </div> <pre> graph TD A[Geprüft auf Eignung (n= 113)] --> B[Eingeschlossen (n= 97)] A --> C[Ausgeschlossen (n= 16) ♦ Einschlusskriterien nicht erfüllt (n= 12) ♦ Tod (n= 2) ♦ Entscheidung des Arztes (n= 1) ♦ Technische Probleme / Aphaese Produkt nicht akzeptiert (n= 1)] B --> D[Intervention zugeteilt (n= 97) ♦ Zugewiesene Intervention erhalten (n= 79) ♦ Zugewiesene Intervention nicht erhalten (n= 18) (Tod [n= 7]; Herstellungsprobleme [n= 8]; AEs vor Infusion [n= 3])] D --> E[Lost to follow-up (n= 0) Behandlung abgebrochen (n= 34) (Tod nach Tisagenlecleucel Infusion [n=16]; Mangelnde Wirksamkeit [n=9]; Neue Krebstherapie [n=7]; Entscheidung des Patienten/Vormundes [n=2])] E --> F[Analysiert (n= 79) ♦ Von der Analyse ausgeschlossen (n= 0)] </pre> <p>Abbildung 2: Patientenfluss ELIANA (Datenschnitt 13.April 2018)</p>	<p>basierend auf den gepoolten Auswertungen zum Gesamtüberleben keine validen Schlussfolgerungen möglich. Zudem sind keine Angaben zu Zensierungen und Zensierungsgründen vorhanden.</p> <p>Im Nachgang zur mündlichen Anhörung legte der pharmazeutische Unternehmer selektive Angaben zu den Patientencharakteristika der ITT-Population zum Datenschnitt vom 13. April 2018 vor (Alter, Geschlecht, Ethnie, Herkunft, Gewicht und Karnofsky/Lansky-Performance Status). Diese Angaben sind jedoch nicht ausreichend um die Vergleichbarkeit zwischen ITT- und FAS-Population beurteilen zu können. Weiterhin reichte der pharmazeutische Unternehmer eine Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben der ITT-Population der ELIANA-Studie nach. Die essentiellen Angaben der zugrundeliegenden Daten zur Anzahl der Todesfälle, zu Zensierungen und Zensierungsgründen sind jedoch nicht vorhanden. Angaben zu Patientencharakteristika und Überlebenszeitanalysen für die ITT-Population bezogen auf den für die Nutzenbewertung verwertbaren Datenschnitt vom 25. April 2017 reichte der pharmazeutische Unternehmer nicht nach.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Weitere Informationen zu dem indirekten Vergleich gegenüber der Studie von Stackelberg et al.:</u></p> <p>Alle der Veröffentlichung Stackelberg et al. 2016 (6) zu entnehmenden Patientencharakteristika sind in die Auswertungen mit eingeflossen. Angefragte Daten zu Karnofsky-Index, Vorliegen einer extramedullären Erkrankung, Anzahl der Vortherapien, Alter bei Erstdiagnose und Angaben zum Krankheitsverlauf sind nicht öffentlich zugänglich. Auf Grund der direkten Konkurrenzsituation ist eine Anfrage bei der Firma AMGEN nicht möglich.</p> <p>Jedoch wurde im Rahmen der Anhörung von dem an der Studie teilnehmenden Prüfarzt (Prof. Bader [Frankfurt]) bestätigt, dass die im Rahmen der Studie Stackelberg et al. 2016 (6), eingeschlossenen Patienten identisch zum Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel sind. Die Patienten dieser Blinatumomab-Studie sind mit den Patienten der Studie ELIANA in ihren Baseline-Charakteristika daher auch hinreichend vergleichbar (vgl. Stellungnahme Novartis vom 4.1.2019 - Tabelle 5). Dies wird auch durch den Vergleich der Ein-Ausschlusskriterien beider Studien deutlich (vgl. ELIANA Studienprotokoll und NCT01471782. Die im Folgenden dargestellten Analysen beziehen auf Seiten der ELIANA-Studie Auswertungen des jeweils aktuellsten Datenschnitts ein (Datenschnitt 13. April 2018), die wie oben dargelegt die umfangreichste Datenbasis darstellen.</p> <p>Die separate Analysen für das Gesamtüberleben für die Studie ELIANA unter Berücksichtigung der ITT-Population/Enrolled-Population im Vergleich zu den historischen Kontrollpopulationen sind in Abbildung 1 dargestellt. Die Überlebenswahrscheinlichkeit ist unter Tisagenlecleucel nach zwölf Monaten mehr als doppelt so hoch wie unter Blinatumomab, das Mortalitätsrisiko wird um 72 % reduziert (HR 0,28; 95%-KI [0,167;</p>	<p>Die Studie von Stackelberg et al. von 2016, in der Blinatumomab in pädiatrischen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL untersucht wird, liegt größtenteils im zugelassenen Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel. Es fehlen jedoch weitergehende Angaben zu Patientencharakteristika wie dem Karnofsky-Index, dem Vorliegen einer extramedullären Erkrankung, der Anzahl der Vortherapien und dem</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>0,459]; $p < 0,0001$). Unter Tisagenlecleucel wurde das mediane Gesamtüberleben bei einer medianen Beobachtungsdauer von rund 24 Monaten noch nicht erreicht, während das mediane Überleben in der Studie zu Blinatumomab bei 7,5 Monaten lag. Dies spricht für eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer durch Tisagenlecleucel. Die Therapie der Vergleichsstudie umfasste in relevantem Umfang auch eine nachfolgende alloSZT, so dass der Behandlungsvergleich mit Tisagenlecleucel auch den kurativen Ansatz der alloSZT für dafür geeignete Patienten abdeckt.</p> <p><u>Weitere Information bezüglich deutscher Registerdaten:</u></p> <p>Im Rahmen des Dossiers wurden umfangreiche Literaturrecherchen für den historischen Vergleich durchgeführt. Bei den Selektionskriterien wurde sichergestellt, dass die für das Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel relevanten Studien ausgewählt wurden.</p> <p>Die im Rahmen der Anhörung von Prof. Bader erwähnte Publikation (Stackelberg et al., 2011 (7)) wurde von Novartis im Rahmen des historischen Vergleichs vorgelegt. Da Prof. Bader diese Publikation als sehr relevant eingeschätzt hat, möchten wir dementsprechend die Ergebnisse aus dem Dossier hier aufgreifen und darstellen.</p> <p>Die Analyse für das Gesamtüberleben für die Studie ELIANA unter Berücksichtigung der Infused-Population im Vergleich zur historischen Kontrollpopulation Stackelberg et al. 2011 (7) ist in Abbildung 3 dargestellt. Das Mortalitätsrisiko wird unter Tisagenlecleucel im Vergleich zur Behandlung mit Salvage-Chemotherapie um 86 % reduziert (HR 0,14; 95%-KI [0,084; 0,23]; $p < 0,0001$). Unter Tisagenlecleucel wurde das mediane Gesamtüberleben bei einer medianen Beobachtungsdauer von rund 24 Monaten noch nicht</p>	<p>Alter bei Erstdiagnose. Zudem scheint der Krankheitsstatus der Patienten, beispielsweise Refraktärität, zwischen der Studie von Stackelberg et al. und den Studien ELIANA und ENSIGN unterschiedlich definiert zu sein. Vor dem Hintergrund der oben angemerkten defizitären Datenlage zu den Studien ELIANA und ENSIGN kann daher deren Vergleichbarkeit mit der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studie von Stackelberg et al. von 2016 derzeit nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilt werden.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung

erreicht, während das mediane Überleben mit Salvage Chemotherapie bei 4 Monaten lag. Dies spricht für eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer durch Tisagenlecleucel.

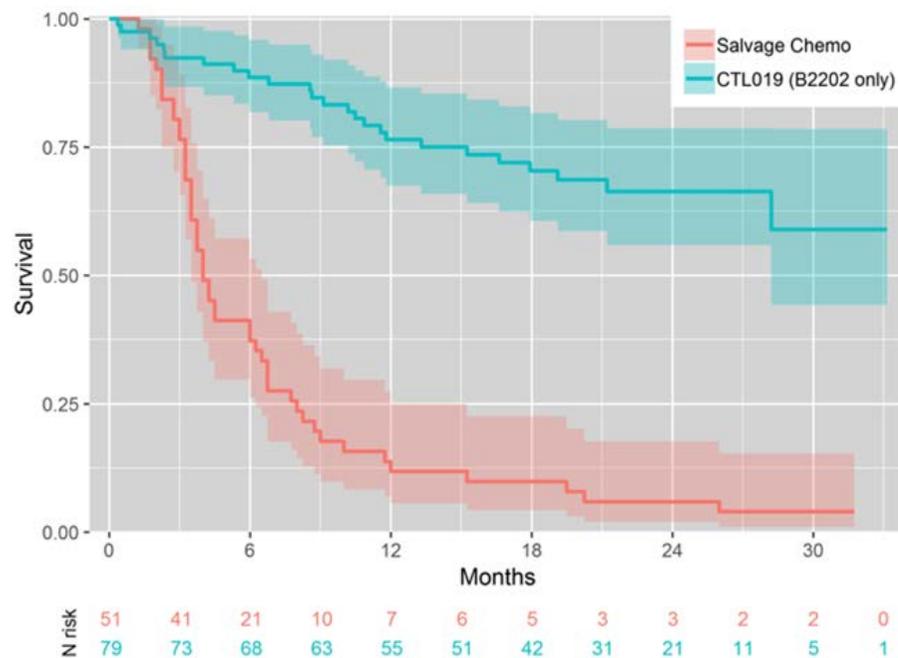


Abbildung 3: Gesamtüberleben ELIANA (Datenschnitt 13. April 2018) im Vergleich zur historischen Kontrolle Stackelberg et. al 2011 (7)

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

In der Gesamtschau der vorgelegten indirekten Vergleiche liegen neben den beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der historischen Kontrollpopulationen auch auf der Seite der mit Tisagenlecleucel behandelten Patientenpopulation erhebliche Unsicherheiten aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus den Studien ELIANA und ENSIGN vor. Daher können keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel auf Grundlage der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche abgeleitet werden.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Zusammenfassende Darstellung zu Tisagenlecleucel im Anwendungsgebiet der r/r pädiatrischen ALL:</u></p> <p>Die Patienten im Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel sind in einer dramatischen, in der Regel ausweglosen, palliativen Therapiesituation. Die Lebenserwartung beträgt nur wenige Monate, der Bedarf an einer Therapie ist erheblich.</p> <p>Tisagenlecleucel ist eine völlig neuartige Therapieform, die für die hier relevante Therapiesituation einen noch nicht gesehenen Behandlungserfolg zeigt. Für die meisten Patienten ist es die letzte Chance auf ein langfristiges Überleben und auf Heilung.</p> <p>Alle durchgeführten Analysen inklusive der in der Stellungnahme eingereichten ITT Analysen zeigen ein konsistentes Bild. Die Überlebenskurven bilden ein stabiles Plateau aus – dies ist charakteristisch für kurative Therapien. Auch in der Anhörung wurde durch anwesende Fachexperten bestätigt, dass Tisagenlecleucel die einzige Therapie in dieser Behandlungssituation ist, die eine Heilung ermöglichen kann.</p> <p>Die vorgelegten Analysen im Vergleich zu historischen Kontrollen wurden umfassend und sorgfältig durchgeführt. Über alle Vergleiche hinweg ist ein konsistenter Effekt deutlich, unabhängig davon welche Studienpopulation man zur Analyse heranzieht. Es zeigt sich eine frühe, deutliche Trennung der Kurvenverläufe von Tisagenlecleucel und den Vergleichstherapien. Wie oben bereits beschrieben zeigt sich unter Tisagenlecleucel ein Plateauverlauf, der typisch für kurative Therapien ist. Ein solches Plateau ist in den Vergleichskurven nicht bzw. nur auf sehr niedrigem Niveau zu erkennen.</p> <p>Der beobachtete Effekt von Tisagenlecleucel gegenüber den</p>	<p>Die vorgelegte Datenlage zu den Studien ELIANA und ENSIGN ist defizitär. Zu den aktuellen Datenschnitten fehlen elementare Informationen zur Studiendurchführung und zum Studienverlauf, sodass diese Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind. Die Daten der für die Nutzenbewertung verwertbaren Datenschnitte vom 25. April 2017 (ELIANA) und 1. Februar 2016 (ENSIGN) sind wegen der nicht abgeschlossenen Rekrutierung der Patienten und der kurzen medianen Nachbeobachtungszeit mit großen Unsicherheiten behaftet. Zudem liegen für diese Datenschnitte bezüglich der ITT-Population keine Patientencharakteristika und Auswertungen zum Gesamtüberleben vor. Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit des Produktes und die damit häufig verbundene Verabreichung einer Brückenchemotherapie als auch die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel im</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Komparatoren ist so groß, dass er nicht allein durch Unterschiede in der Patientenpopulation hervorgerufen worden sein kann. Er ist überdies unabhängig davon, ob die <i>Infused(FAS)</i>- oder die <i>Enrolled(ITT)</i>-Population betrachtet wird. In den historischen Vergleich sind auf Grund der Verwendung von Studiendaten, Daten mit dem höchsten Evidenzlevel eingeflossen. Die Ergebnisse des historischen Vergleichs können somit als besonders robust und aussagekräftig betrachtet werden.</p> <p>Die vorgelegten Daten ermöglichen eine konsistente Bewertung des Zusatznutzens.</p> <p>Zusammenfassend zeigt sich für Tisagenlecleucel in der rezidivierten/refraktären pädiatrischen ALL eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV, insbesondere eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer und eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist außerdem zu berücksichtigen, dass es sich um einen potenziell kurativen Behandlungseffekt handelt (Heilung). Dies stellt im Anwendungsgebiet eine Sprunginnovation dar und ist ein Durchbruch in der (ziel)gerichteten Zelltherapie. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels ist der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel im Anwendungsgebiet als erheblich einzustufen.</p>	<p>klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der ITT-Population adäquat abbilden. Insgesamt können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.</p> <p>Für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel legt der pharmazeutische Unternehmer indirekte Vergleiche gegenüber verschiedenen historischen Kontrollen vor.</p> <p>Auf Basis der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche können, aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus den Studien ELIANA und ENSIGN sowie weiterer Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien, derzeit keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel abgeleitet werden.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel allein aus rechtlicher Sicht auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p>

Tabelle 1: Protokollverletzungen von Infundierten Patienten der Studie ELIANA zum Datenschnitt 13. April 2018

Protocol deviation	All patients N=79 n (%)
Any protocol deviation	
-Total	24 (30.4)
Any major protocol deviation (Excluded from per-protocol set)	
-Total	1 (1.3)
Missing or incomplete documentation of disease at baseline	1 (1.3)
Any minor protocol deviation	
-Total	24 (30.4)
Cardiac safety entry criteria not met prior to enrollment	6 (7.6)
Cardiac evaluation was not repeated prior to CTL019 infusion	5 (6.3)
Good Clinical Practice deviation	4 (5.1)
Missing or incomplete documentation of disease post- baseline (between D28 to M3)	4 (5.1)
Written informed consent not obtained prior to screening procedures	4 (5.1)
Missing or incomplete documentation of disease post- baseline (after M3 to M6)	2 (2.5)
Staggered approach at new sites was not followed.	2 (2.5)
Missing or incomplete documentation of disease post-baseline (after M6)	1 (1.3)
Protocol defined CRS toxicity management algorithm not followed.	1 (1.3)
IUD in place at time of enrollment	1 (1.3)
Inccorrect version of informed consent obtained	1 (1.3)
Patient entered study while pregnant or no pregnancy test done at screening per exclusion criteria at study entry	1 (1.3)
Influenza testing not performed or no confirmation of symptoms prior to infusion	1 (1.3)
Pregnancy test not performed prior to CTL019 infusion (if applicable)	1 (1.3)

- A patient may have multiple protocol deviations

Tabelle 2: Patientencharakteristika von Infundierten, nicht-Infundierten und aller Patienten der Studie ELIANA zum Datenschnitt 13. April 2018

Demographic variable Statistics	Infused N=79	Not infused N=18	All patients N=97

Age (years)			
n	79	18	97
Mean	12.0	12.1	12.0
SD	5.38	6.04	5.48
Median	11.0	11.0	11.0
Minimum	3	3	3
Maximum	24	27	27
Age category (years) - n(%)			
<10	32 (40.5)	8 (44.4)	40 (41.2)
>=10 to <18	33 (41.8)	7 (38.9)	40 (41.2)
>=18	14 (17.7)	3 (16.7)	17 (17.5)
Sex - n(%)			
Female	34 (43.0)	9 (50.0)	43 (44.3)
Male	45 (57.0)	9 (50.0)	54 (55.7)
Race - n(%)			
White	58 (73.4)	11 (61.1)	69 (71.1)
Asian	10 (12.7)	5 (27.8)	15 (15.5)
Other	11 (13.9)	2 (11.1)	13 (13.4)
Ethnicity - n (%)			
Hispanic or Latino	14 (17.7)	3 (16.7)	17 (17.5)
Other	65 (82.3)	15 (83.3)	80 (82.5)
Weight for CTL019 manufacturing (kg)			
n	79	10	89
Mean	41.9	40.6	41.8
SD	23.33	21.39	23.01
Median	35.1	34.9	35.1
Minimum	14.4	18.0	14.4
Maximum	137.0	86.2	137.0
Karnofsky/Lansky performance status - n (%)			
100	30 (38.0)	4 (22.2)	34 (35.1)
90	23 (29.1)	7 (38.9)	30 (30.9)
80	13 (16.5)	5 (27.8)	18 (18.6)
70	8 (10.1)	0	8 (8.2)
60	2 (2.5)	1 (5.6)	3 (3.1)
50	3 (3.8)	1 (5.6)	4 (4.1)
<50	0	0	0

Literaturverzeichnis

1. Dini G, Zecca M, Balduzzi A, Messina C, Masetti R, Fagioli F, Favre C, Rabusin M, Porta F, Biral E, Ripaldi M, Iori AP, Rognoni C, Prete A, Locatelli F, Associazione Italiana Ematologia ed Oncologia Pediatrica-Hematopoietic Stem Cell Transplantation G. No difference in outcome between children and adolescents transplanted for acute lymphoblastic leukemia in second remission. *Blood*. 2011;118(25):6683-90.
2. Jacobsohn DA, Hewlett B, Ranalli M, Seshadri R, Duerst R, Kletzel M. Outcomes of unrelated cord blood transplants and allogeneic-related hematopoietic stem cell transplants in children with high-risk acute lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2004;34(10):901-7.
3. Mateos MK, O'Brien TA, Oswald C, Gabriel M, Ziegler DS, Cohn RJ, Russell SJ, Barbaric D, Marshall GM, Trahair TN. 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.
4. Frangoul H, Najjar J, Simmons J, Domm J. Long-term follow-up and management guidelines in pediatric patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Hematol*. 2012;49(1):94-103.
5. Griessmeier B. [Between heaven and hell - children's emotional perception of stemcell transplantation]. *Klin Padiatr*. 2001;213(4):255-7. Zwischen Himmel und Holle - wie Kinder die Extremsituation der Stammzelltransplantation erleben.
6. von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R, Trippett TM, Rizzari C, Bader P, O'Brien MM, Brethon B, Bhojwani D, Schlegel PG, Borkhardt A, Rheingold SR, Cooper TM, Zwaan CM, Barnette P, Messina C, Michel G, DuBois SG, Hu K, Zhu M, Whitlock JA, Gore L. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2016;34(36):4381-9.
7. von Stackelberg A, Volzke E, Kuhl JS, Seeger K, Schrauder A, Escherich G, Henze G, Tallen G, Group A-RBS. Outcome of children and adolescents with relapsed acute lymphoblastic leukaemia and non-response to salvage protocol therapy: a retrospective analysis of the ALL-REZ BFM Study Group. *Eur J Cancer*. 2011;47(1):90-7.

ALL (Studie ELIANA)

- Die mediane Nachbeobachtungsdauer liegt für die Auswertung der UE bis Woche 8 bei 56 Tagen und für die Auswertung der UE ab Studienwoche 9 bis Monat 12 bei 309 Tagen (DS 13. April 2018):

AE follow-up time by time periods from study B2202 based on cutoff date of Apr 13, 2018

Statistics	Within 8 weeks N=79	>8 weeks to 1 year N=74
AE follow-up time (days)		
n	79	74
Mean (SD)	54.3 (7.76)	243.4 (102.93)
Median	56	309
Min-Max	11-56	6-309

5.2 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	18. Dezember 2018
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>Patientenrelevanz</p> <p><u>Aussage des G-BA (Seite 26, 27):</u></p> <p><i>„Ansprechen (CR/CRi): Das Ansprechen wurde nach festgelegten Kriterien des pU erhoben, die sich an den Publikationen NCCN-Leitlinie 1.2013 [18], Cheson et al. 2003 [2] und Appelbaum et al. 2007 [1] orientieren. Die Bewertung basiert hauptsächlich auf Untersuchungen des Bluts und des Knochenmarks. Es erfolgte keine zeitgleiche Erhebung von für den Patienten spürbaren Krankheitssymptomen. Das Ansprechen kann als Abwesenheit klinisch pathologischer Krankheitsparameter bei (r/r) B-Zell-ALL-Patienten gewertet werden, jedoch kann daraus nicht auf eine Krankheitsfreiheit geschlossen werden, da das Risiko des Auftretens eines Rezidivs in dieser Population, insbesondere in den ersten zwei Jahren nach Erreichen eines CR, hoch ist [8]. Ein Ansprechen gemäß CR/CRi stellt kein validiertes Surrogat eines patientenrelevanten Endpunkts in der vorliegenden vom Anwendungsgebiet umfassten Population dar. Weiterhin ist unklar, ob dem CRi, welches eine unvollständige Erholung des Blutbildes umfasst, eine vergleichbare (klinische) Relevanz, wie dem Erreichen des CR, zukommt. Vor diesem Hintergrund wird der Endpunkt Ansprechen (CR/CRi) als nicht patientenrelevant erachtet (siehe Tabelle 8).“</i></p> <p><u>Anmerkung von Amgen:</u></p> <p>Ziel der ALL-Therapie ist die Induktion bzw. Aufrechterhaltung einer</p>	

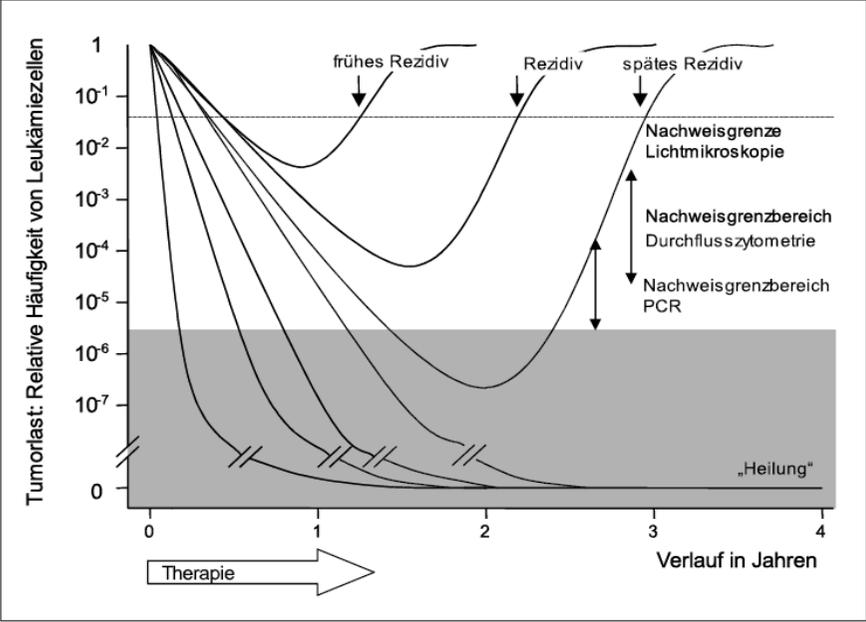
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kompletten Remission (CR). Das Erreichen einer CR ist insbesondere im Rezidiv Grundvoraussetzung für ein Langzeitüberleben bzw. die Heilung der Erkrankung und wesentliche Voraussetzung für eine alloHSZT (N. Gökbuget et al. 2017). Alle Definitionen einer kompletten Remission (CR, CRh, CRsg, CRi, CRp) beinhalten dabei als entscheidendes diagnostisches Kriterium den Rückgang der Blasten unter 5 % im Knochenmark.</p> <p>Die Validierung von Surrogatparametern, wie sie im Methodenpapier 5.0 des IQWiGs beschrieben werden, ist gerade bei seltenen Erkrankungen bzw. Orphan Drugs kaum möglich (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2017). Ziel von Surrogatparametern / -endpunkten ist die frühe Erfassung des patientenrelevanten Zusatznutzens bzw. Nutzens. Zudem ist die ALL eine sehr seltene Erkrankung, mit ca. 3.000 Neuerkrankungen bei Erwachsenen in Europa (H. Inaba et al. 2013), einer Inzidenz von 1,1/100.000 pro Jahr (N. Gökbuget et al. 2017) und einer altersstandardisierten Inzidenz weltweit von 1,08 bis 2,12 pro 100.000 für die Jahre 2003 bis 2007 (A. J. Katz et al. 2015). Aufgrund der limitierten Patientenpopulation ist eine Validierung, wie im IQWiG-Methodenpapier gefordert, nicht abbildbar.</p> <p>Wie wesentlich die CR für das Gesamtüberleben von ALL-Patienten ist, wird darüber hinaus auch durch eine aktuelle retrospektive Analyse von 463 Patienten mit Ph⁺ rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer ALL, die am MD Anderson Cancer Center behandelt wurden, verdeutlicht (P. L. Jain et al. 2015): Das mediane Gesamtüberleben der Patienten mit CR / CRp betrug 14,7 Monate, während es bei Patienten ohne CR nur bei 4,7 Monaten lag.</p>	

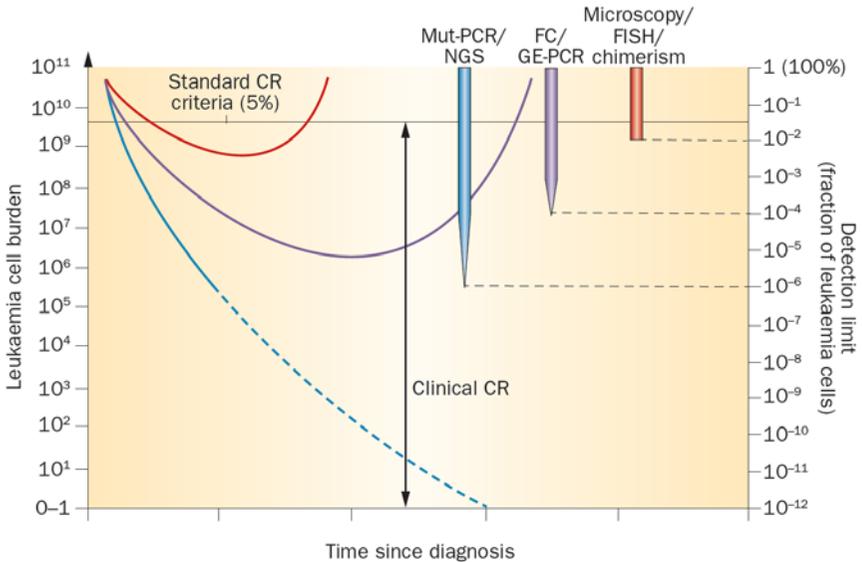
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der Endpunkt CR / CRi sollte zum einen als patientenrelevant eingestuft und zum anderen in die Bewertung des Zusatznutzens seitens des G-BA aufgenommen werden.</p>	<p>Die vorgelegte Datenlage zu den Studien ELIANA und ENSIGN ist defizitär. Zu den aktuellen Datenschnitten fehlen elementare Informationen zur Studiendurchführung und zum Studienverlauf, sodass diese Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind. Die Daten der für die Nutzenbewertung verwertbaren Datenschnitte vom 25. April 2017 (ELIANA) und 1. Februar 2016 (ENSIGN) sind wegen der nicht abgeschlossenen Rekrutierung der Patienten und der kurzen medianen Nachbeobachtungszeit mit großen Unsicherheiten behaftet. Zudem liegen für diese Datenschnitte bezüglich der ITT-Population keine Patientencharakteristika und Auswertungen zum Gesamtüberleben vor. Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit des Produktes und die damit häufig verbundene Verabreichung einer Brückenchemotherapie als auch die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der ITT-Population adäquat abbilden. Insgesamt können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.</p> <p>Für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel legt der pharmazeutische Unternehmer indirekte Vergleiche gegenüber verschiedenen historischen Kontrollen vor.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auf Basis der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche können, aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus den Studien ELIANA und ENSIGN sowie weiterer Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien, derzeit keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel abgeleitet werden.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel allein aus rechtlicher Sicht auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p>
<p>Patientenrelevanz</p> <p><u>Aussage des G-BA (S. 27):</u></p> <p><i>„Minimale Resterkrankung: Die Einschätzung des Endpunkts minimale Resterkrankung (negativer MRD-Status) erfolgt durch Laboruntersuchungen des Knochenmarks. Zeitgleich wurden keine für den Patienten spürbaren Krankheitssymptome erfasst. Ein negativer MRD-Status stellt kein validiertes Surrogat eines patientenrelevanten Endpunkts in der vorliegenden vom Anwendungsgebiet umfassten Population dar. Vor diesem Hintergrund wird der Endpunkt minimale Resterkrankung, definiert als negativer MRD-Status, als nicht unmittelbar patientenrelevant erachtet. Allerdings wird der minimalen Resterkrankung, definiert als MRD-negativ-Status, Bedeutung in der</i></p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Prognose der ALL-Therapie zugeschrieben, sodass dieser Endpunkt in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt wird (siehe Tabelle 8).“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD) zur Überwachung des Therapieansprechens ist fester Bestandteil der ALL-Therapie, da die MRD einen hochsignifikanten prognostischen Faktor darstellt (German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) 2017, N. Gökbüget et al. 2017, D. A. Shead et al. 2017). Im Vergleich zur mikroskopischen, zytomorphologischen Untersuchung zur Feststellung einer CR (Nachweisgrenze leukämischer Blasten: 1 % bis 5 % bzw. $> 10^{-2}$, d.h. Detektion einer Leukämiezelle unter 20 bis 100 normalen Zellen) ist die Bestimmung der MRD mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR)-Analysen, die in zentralen Referenzlaboren erfolgt, erheblich sensitiver (Nachweisgrenze: $\leq 10^{-4}$, d.h. Detektion einer Leukämiezelle unter 10.000 normalen Zellen oder mehr) (V. H. van der Velden et al. 2003, M. Bruggemann et al. 2012, N. Gökbüget et al. 2017).</p> <p>Bei Diagnosestellung einer ALL liegt eine Gesamtzahl von ca. 10^{10} bis 10^{12} malignen Zellen im Körper des Patienten vor, was einer Tumormasse von 10 g bis 1 kg entspricht. Das Erreichen einer CR bei akuten Leukämien entspricht der Reduktion des Tumorzellanteils unter die Nachweisgrenze zytomorphologischer Untersuchungsmethoden. Die Nachweisgrenze leukämischer Blasten bei der mikroskopischen Untersuchung von Knochenmarkausstrichen liegt jedoch nur bei 1 % bis 5 %, d.h. bei einer Leukämiezelle unter 20 bis 100 normalen Zellen in Knochenmarkaspiranten (N. Gökbüget et al. 2017). Zur Definition der CR gehört daher bei der ALL die Absenkung der Zahl der leukämischen</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Blasten unter 5 % im Knochenmark.</p> <p>Somit ist eine CR nicht gleichbedeutend mit einer kompletten Eradikation maligner Zellen, sondern lediglich ein technisch bedingter Grenzwert der Nachweisbarkeit. In der Phase der klinischen Remission können somit noch bis zu 10 Milliarden (10^{10}) residuelle Leukämiezellen vorhanden sein (vgl. Abbildung 1 und Abbildung 2). Dies wird als MRD bezeichnet (T. Raff et al. 2004).</p>  <p>Abbildung 1: MRD-Nachweisgrenzen und MRD-Verläufe bei Leukämien PCR: Polymerase-Kettenreaktion.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Quelle: (T. Raff et al. 2004)</p>  <p>The graph plots Leukaemia cell burden (left y-axis, 0-1 to 10¹¹) and the fraction of leukaemia cells (right y-axis, 10⁻¹² to 1) against Time since diagnosis. A red curve shows the burden over time, with a horizontal line at 10⁹ labeled 'Standard CR criteria (5%)'. A vertical double-headed arrow labeled 'Clinical CR' spans from 10⁹ down to 10¹. Three vertical bars represent detection limits: Mut-PCR/NGS (blue, ~10⁶), FC/GE-PCR (purple, ~10⁴), and Microscopy/FISH/chimerism (red, ~10²). A dashed blue line shows a theoretical burden decreasing to 10¹ at the end of the timeline.</p> <p>Abbildung 2: Nachweisgrenzen verschiedener Analysemethoden im Vergleich zur traditionellen klinischen CR und dabei jeweils mögliche residuelle Tumorlast</p> <p>CR: Komplette Remission; FC: Durchflusszytometrie; FISH: Fluoreszenz in situ Hybridisierung; GE-PCR: PCR für überexprimierte Gene; MRD: minimale Resterkrankung; Mut-PCR: PCR für Fusionsgene und somatische Mutationen; NGS: Next-Generation Sequencing; PCR: Polymerase-Kettenreaktion.</p> <p>Quelle: (C. S. Hourigan und J. E. Karp 2013)</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei Patienten in hämatologischer Komplettremission, bei denen mit diesen sensitiven Methoden noch leukämische Zellen nachgewiesen werden können, liegt eine MRD vor. Dies wird auch als positiver MRD-Status bezeichnet. Die Absenkung der Zahl der Leukämiezellen unter die Nachweisgrenze eines Labor-Assays mit einer Sensitivität von mindestens 10^{-4} ist definiert als negativer MRD-Status (molekulare CR) (M. Bruggemann et al. 2009).</p> <p>Die MRD wird in Deutschland standardmäßig zur verfeinerten Definition des Therapieansprechens herangezogen. Die molekulare CR bzw. ein negativer MRD-Status nach Induktion ist ein wichtiger Endpunkt für die Effektivitätsmessung von Induktions- oder Konsolidierungstherapien. Das molekulare Rezidiv, definiert als erneuter Nachweis einer MRD nach Erreichen einer molekularen Remission, ist in 90 % der Fälle mit einem nachfolgenden zytologischen Rezidiv, d.h. dem Nachweis leukämischer Blasten in Blut und Knochenmark, assoziiert. MRD ist zu jedem Zeitpunkt unter und nach Therapie ein hochsignifikanter Prognosefaktor. Das frühe Erreichen einer molekularen CR charakterisiert eine Subgruppe von Patienten mit sehr günstiger Prognose, während Patienten mit persistierender MRD eine hohe Rezidivrate haben. Dies gilt sogar bei nachfolgender Stammzelltransplantation. Eine Persistenz der MRD ist aktuell der ungünstigste Prognosefaktor bei der ALL des Erwachsenen. Daher sollte die MRD-Bestimmung bei allen Patienten durchgeführt werden (N. Gökbüget et al. 2017).</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</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>daher als patientenrelevant in der ALL zu definieren.</p> <p>Die Relevanz des MRD-Ansprechens wird auch durch eine Analyse von Gökbüget et al. bestätigt: Patienten mit MRD-Ansprechen (MRD-Negativität, molekulare CR) nach initialer Konsolidierungstherapie (Woche 16) hatten eine signifikant höhere, nahezu verdoppelte Überlebenschance (80 % vs. 42 %; p-Wert < 0,0001) als Patienten mit molekularem Versagen (<i>molecular failure</i>; kein Erreichen einer MRD-Negativität) (N. Gökbüget et al. 2012).</p> <p>Es ist daher mit hoher Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass auch bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer ALL das MRD-Ansprechen einen wesentlichen prognostischen Faktor bezüglich des Überlebens darstellt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der Endpunkt MRD-Remission sollte zum einen als patientenrelevant eingestuft und zum anderen in die Bewertung des Zusatznutzens seitens des G-BA aufgenommen werden.</p>	<p>Die vorgelegte Datenlage zu den Studien ELIANA und ENSIGN ist defizitär. Zu den aktuellen Datenschnitten fehlen elementare Informationen zur Studiendurchführung und zum Studienverlauf, sodass diese Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind. Die Daten der für die Nutzenbewertung verwertbaren Datenschnitte vom 25. April 2017 (ELIANA) und 1. Februar 2016 (ENSIGN) sind wegen der nicht abgeschlossenen Rekrutierung der Patienten und der kurzen medianen Nachbeobachtungszeit mit großen Unsicherheiten behaftet. Zudem liegen für diese Datenschnitte bezüglich der ITT-Population keine Patientencharakteristika und Auswertungen zum Gesamtüberleben vor. Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verfügbarkeit des Produktes und die damit häufig verbundene Verabreichung einer Brückenchemotherapie als auch die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der ITT-Population adäquat abbilden. Insgesamt können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.</p> <p>Für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel legt der pharmazeutische Unternehmer indirekte Vergleiche gegenüber verschiedenen historischen Kontrollen vor.</p> <p>Auf Basis der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche können, aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus den Studien ELIANA und ENSIGN sowie weiterer Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien, derzeit keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel abgeleitet werden.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel allein aus rechtlicher Sicht auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p>

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

1. German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) (2017). Akute lymphatische Leukämie (ALL)[Zugriff: 19.12.2018]. URL: https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/all/index_ger.html.
2. M. Bruggemann, et al. (2012). "Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL?" *Blood* **120**(23): 4470-4481.
3. M. Bruggemann, et al. (2009). "Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008." *Leukemia* **24**(3): 521-535.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2017). Allgemeine Methoden - Version 5.0[Zugriff: 19.12.2018]. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
5. N. Gökbuget, et al. (2017). "Akute Lymphatische Leukämie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen."
6. N. Gökbuget, et al. (2012). "Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies." *Blood* **120**(9): 1868-1876.
7. C. S. Hourigan and J. E. Karp (2013). "Minimal residual disease in acute myeloid leukaemia." *Nat Rev Clin Oncol* **10**(8): 460-471.
8. H. Inaba, et al. (2013). "Acute lymphoblastic leukaemia." *Lancet* **381**(9881): 1943-1955.
9. P. L. Jain, et al. (2015). "Outcome of Adult Patients with Philadelphia Negative B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia after Frontline Therapy Failure." *Oral and Poster Abstracts: No 3718. 57th ASH Annual Meeting & Exposition. American Society of Hematology (ASH)*.
10. A. J. Katz, et al. (2015). "Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden." *Cancer Causes Control* **26**(11): 1627-1642.
11. T. Raff, et al. (2004). "Klinische Bedeutung der minimalen Resterkrankung bei Leukämien." *Med Welt* **55**: 269-273.
12. D. A. Shead, et al. (2017). Acute Lymphoblastic Leukemia[Zugriff: 19.12.2018]. URL: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/all/files/assets/common/downloads/files/all.pdf>.
13. V. H. van der Velden, et al. (2003). "Detection of minimal residual disease in hematologic malignancies by real-time quantitative PCR: principles, approaches, and laboratory aspects." *Leukemia* **17**(6): 1013-1034.

5.3 Stellungnahme der medac GmbH

Datum	21.12.2018
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel/Kymriah/Vorgangs-Nr. 2018-09-15-D-376
Stellungnahme von	medac GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Punkt 1: Off Label Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms</p> <p>In der Eliana Studie trat bei etwa 77 % der behandelnden Patienten das Zytokin-Freisetzungssyndrom auf. Von diesen Patienten trat bei 35 ein Zytokin-Freisetzungssyndrom Schweregrad III/IV auf. Im Rahmen dieser Studie wurde bei etwa jedem 2. Patienten Tocilizumab zur Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms Off-Label eingesetzt.</p> <p>Wie finden die Kosten für diese Off-Label Behandlung in der Kostenkalkulation bei Tisagenlecleucel Berücksichtigung?</p> <p>Punkt 2: Verfügbarkeit von Tisagenlecleucel</p> <p>Wie gewährleistet der pharmazeutische Unternehmer eine 100%ige Versorgung mit dem Wirkstoff?</p> <p>In seinem Dossier werden jährliche Patientenzahlen von ca. 500 bis 770 Patienten genannt, die für eine Behandlung mit Tisagenlecleucel in Betracht kommen.</p>	<p>Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p> <p>Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.</p>

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wie gewährleistet das pharmazeutische Unternehmen, dass rechtzeitig und in ausreichender Menge Tisagenlecleucel zur Verfügung gestellt wird?	Die Fragen haben keinen direkten Bezug zur konkreten Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach § 35a SGB V.

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme von Prof. Dr. Peter Bader (Universitätsklinikum Frankfurt am Main)

Datum	<< 30. Dezember 2018
Stellungnahme zu	<< Tisagenlecleucel>>
Stellungnahme von	<< Prof. Dr. Peter Bader Stv. Direktor Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Universitätsklinikum Frankfurt am Main Theodor Stern Kai 7 60590 Frankfurt peter.bader@kgu.de Leiter der Stammzelltransplantationsstudie FORUM für Kinder und Jugendliche mit ALL>>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Peter Bader

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Medikament Tisagenlecleucel ist zugelassen für die Behandlung von Kinder, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit:</p> <ol style="list-style-type: none">1. refraktärer Leukämie (CD 19 positiv)2. zweitem Rezidiv nach Behandlung3. Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation. <p>Es ist wichtig anzumerken, dass für Patienten der Ziffer 1; keine kurative Therapieoption haben. Patienten der Ziffer 2 können nur mit Hilfe einer allogenen Stammzelltransplantation geheilt werden. Die meisten Patienten sprechen aber nicht mehr auf Therapie an. Die Heilungschancen sind sehr gering. Für Patienten nach Ziffer 3 sind die Heilungschancen ausgesprochen gering. Alles in allem überleben nur etwa 20-30% diesen Rückfall; und dies auch nur durch eine weitere Stammzelltransplantation, die mit hohen Raten an behandlungsbedingten Todesfällen einhergeht. (Willasch BMT 2016; Yaniv 2018; Kuhlen 2018)</p> <p>Die Behandlung von akuten Leukämien ist eine sehr komplexe therapeutische Abfolge verschiedener Medikamente unter Einbeziehung der allogenen Stammzelltransplantation für Patienten mit sehr hohem Risiko.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Peter Bader

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Durch die Behandlung mit Tisagenlecleucel nunmehr zum ersten Mal eine potentiell kurative Therapieoption zur Verfügung, die es ermöglicht, Patienten erfolgreich zu behandeln, für die bisher keine wirkliche Therapeutische Option besteht.	Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach § 35a SGB V.

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Peter Bader

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 26; Tabelle 6	<p>Anmerkung: Der GBA hat das Event-freie-Überleben (EFS) als nicht patientenrelevant eingestuft. In der Behandlung pädiatrischen Leukämiepatienten ist das oberste Ziel die Heilung der Patienten. Deswegen ist das EFS von größter Bedeutung. Im EFS ist immer berücksichtigt Tod oder Rezidiv. Das heißt, das EFS ist für Patienten noch bedeutender als das OS.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: EFS ist für den Patienten bedeutsam.</p>	<p>Die vorgelegte Datenlage zu den Studien ELIANA und ENSIGN ist defizitär. Zu den aktuellen Datenschnitten fehlen elementare Informationen zur Studiendurchführung und zum Studienverlauf, sodass diese Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind. Die Daten der für die Nutzenbewertung verwertbaren Datenschnitte vom 25. April 2017 (ELIANA) und 1. Februar 2016 (ENSIGN) sind wegen der nicht abgeschlossenen Rekrutierung der Patienten und der kurzen medianen Nachbeobachtungszeit mit großen Unsicherheiten behaftet. Zudem liegen für diese Datenschnitte bezüglich der ITT-Population keine Patientencharakteristika und Auswertungen zum Gesamtüberleben vor. Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit des</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Peter Bader

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>Produktes und die damit häufig verbundene Verabreichung einer Brückenchemotherapie als auch die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der ITT-Population adäquat abbilden. Insgesamt können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.</p> <p>Für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel legt der pharmazeutische Unternehmer indirekte Vergleiche gegenüber verschiedenen historischen Kontrollen vor.</p> <p>Auf Basis der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche können, aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus den Studien ELIANA und ENSIGN sowie weiterer Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien, derzeit keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel abgeleitet werden.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel allein aus rechtlicher Sicht auf Basis der Kriterien</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Peter Bader

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)
		in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.
Seite 89	<p>Anmerkung: Der GBA schreibt: Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tisagenlecleucel soll durch in der Therapie von Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.</p> <p>Die hier zur Behandlung vorgesehen Patienten sind vorwiegend Kinder!</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Behandlung soll durch in der Therapie von Patienten mit ALL erfahrenen Fachärzten für Kinder und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie erfolgen.</p>	<p>Bei Behandlung von Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr müssen die für die Behandlungen mit Tisagenlecleucel ärztlich verantwortliche Leitung und ihre Stellvertretung Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie sein.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Peter Bader

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>Seite 7 der Bewertung der Therapiekosten durch IQWiG: Anmerkung: Der pU gibt an, dass Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für eine Leukapherese in Höhe von 3859,10 € bis 14 063,37 € und für eine chemotherapeutische Lymphozytendepletion in Kombination mit einer Infusion von Tisagenlecleucel einschließlich einer Prämedikation mit Paracetamol und einem H1-Antihistaminikum in Höhe von 4798,71 € bis 9687,63 € anfallen. D</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Zwar wird geschrieben, dass eine Bewertung nicht möglich sei. Ich möchte anfügen, dass die Therapiekosten für die Kliniken deutlich höher sind. Diese müssen kalkuliert werden, damit die behandelnden Klinik zu einer Kostendeckung kommen können. Die von unserer Klinik durchgeführte Kostenanalyse zeigt deutlich höhere Kosten an. Weitere Anmerkung: Unsere Klinik in Frankfurt ist die einzige in Deutschland die bislang Patienten mit ALL mit Tisagenlecleucel behandelt hat.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Peter Bader

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)

Literaturverzeichnis

Yaniv I, Krauss AC, Beohou E, Dalissier A, Corbacioglu S, Zecca M, Afanasyev BV, Berger M, Diaz MA, Kalwak K, Sedlacek P, Varotto S, Peters C, Bader P.

Second Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Post-Transplantation Relapsed Acute Leukemia in Children: A Retrospective EBMT-PDWP Study.

Biol Blood Marrow Transplant. 2018 Mar 13. pii: S1083-8791(18)30113-7. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.03.002. Epub ahead of print

Kuhlen M, Willasch AM, Dalle JH, Wachowiak J, Yaniv I, Ifversen M, Sedlacek P, Guengoer T, Lang P, Bader P, Sufliarska S, Balduzzi A, Strahm B, von Luettichau I, Hoell JI, Borkhardt A, Klingebiel T, Schrappe M, von Stackelberg A, Glogova E, Poetschger U, Meisel R, Peters C.

Outcome of relapse after allogeneic HSCT in children with ALL enrolled in the ALL-SCT 2003/2007 trial.

Br J Haematol. 2018 Jan;180(1):82-89.

Willasch AM, Salzmann-Manrique E, Krenn T, Duerken M, Faber J, Opper J, Kreyenberg H, Bager R, Huenecke S, Cappel C, Bremm M, Pfirrmann V, Merker M, Ullrich E, Bakhtiar S, Rettinger E, Jarisch A, Soerensen J, Klingebiel TE, Bader P.

Treatment of relapse after allogeneic stem cell transplantation in children and adolescents with ALL: the Frankfurt experience.

Bone Marrow Transplant. 2016, 1-8.

5.5 Stellungnahme der SERVIER Deutschland GmbH

Datum	03.01.2019
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel / Kymriah® – 2018-09-15-D-376
Stellungnahme von	SERVIER Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: SERVIER Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß Fachinformation ist Tisagenlecleucel (Kymriah®) zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierender (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL) zugelassen.</p> <p>SERVIER entwickelt derzeit bei rezidivierender akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie in Kooperation mit Cellectis in Phase 1 einen allogenen T-Zell Transfer, UCART19. SERVIER nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer im Sinne von § 19 des 5. Kapitels der VerO des G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Tisagenlecleucel (Kymriah®) in der oben genannten Indikation teil.</p>	

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: SERVIER Deutschland 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)
G-BA, S. 26f	<p>Patientenrelevanz des Endpunkts Ansprechen</p> <p>Bei der Bewertung der vorgelegten Unterlagen legte der G-BA die Patientenrelevanz der Endpunkte der Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) fest. Dabei wurde das Ansprechen als nicht patientenrelevant eingestuft, da die Bewertung hauptsächlich auf Untersuchungen des Bluts und des Knochenmarks basiert und zugleich keine Erfassung von für den Patienten spürbaren Krankheitssymptomen stattfand.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Ansprechrate ist ein Maß für die Remission der Erkrankung. Ansprechen ist definiert als Gesamtansprechrage (Overall Response Rate, ORR) gemessen über die Häufigkeit des Erreichens einer Komplettremission (CR) oder Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte (CRi).</p> <p>Das Tumoransprechen und die Tumorstabilisierung stehen in engem Zusammenhang mit der Progression der Erkrankung. Das Erreichen einer vollständigen (molekularen) Remission ist der wichtigste Prognosefaktor für krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben (Hoelzer et al. 2016). Damit stellt das Erreichen eines Therapieansprechens für die Patienten ein wichtiges Therapieziel dar und ist wichtige Grundlage für Entscheidungen über nachfolgende Therapieoptionen (Hoelzer et al. 2016).</p>	

Stellungnehmer: SERVIER Deutschland 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>In einer Metaanalyse wurde für die Ansprechrate ein direkter Zusammenhang mit der Lebensqualität der Patienten gezeigt (Victorson et al. 2006).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Servier ist der Meinung, dass in diesem Fall auch die Endpunkte Ansprechen und minimale Resterkrankung für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V als patientenrelevant anzusehen ist. Wir halten es für erforderlich, dass derartige Schlussfolgerungen – ob und unter welchen Bedingungen Endpunkte in der Onkologie als valide zu betrachten und daher für die Bewertung zu berücksichtigen sind – indikationsspezifisch und unter Einbeziehung von medizinischen Fachgesellschaften und biometrischen Experten erfolgen sollte.</p>	<p>Die vorgelegte Datenlage zu den Studien ELIANA und ENSIGN ist defizitär. Zu den aktuellen Datenschnitten fehlen elementare Informationen zur Studiendurchführung und zum Studienverlauf, sodass diese Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind. Die Daten der für die Nutzenbewertung verwertbaren Datenschnitte vom 25. April 2017 (ELIANA) und 1. Februar 2016 (ENSIGN) sind wegen der nicht abgeschlossenen Rekrutierung der Patienten und der kurzen medianen Nachbeobachtungszeit mit großen Unsicherheiten behaftet. Zudem liegen für diese Datenschnitte bezüglich der ITT-Population keine Patientencharakteristika und Auswertungen zum Gesamtüberleben vor. Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit des Produktes und die damit häufig verbundene Verabreichung einer Brückenchemotherapie als auch die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der ITT-Population adäquat abbilden. Insgesamt können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen</p>

Stellungnehmer: SERVIER Deutschland 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>Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.</p> <p>Für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel legt der pharmazeutische Unternehmer indirekte Vergleiche gegenüber verschiedenen historischen Kontrollen vor.</p> <p>Auf Basis der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche können, aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus den Studien ELIANA und ENSIGN sowie weiterer Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien, derzeit keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel abgeleitet werden.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel allein aus rechtlicher Sicht auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p>
G-BA, S. 27	<p>Patientenrelevanz des Endpunkts minimale Resterkrankung</p> <p>Bei der Bewertung der vorgelegten Unterlagen legte der G-BA die Patientenrelevanz der Endpunkte der Studien ELIANA (B2202) und</p>	

Stellungnehmer: SERVIER Deutschland 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>ENSIGN (B2205J) fest. Dabei wurde die minimale Resterkrankung als nicht unmittelbar patientenrelevant eingestuft, da die Erhebungsmethodik auf Laboruntersuchungen des Knochenmarks beruht und zugleich keine Erfassung von für den Patienten spürbaren Krankheitssymptomen stattfand.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die minimale Resterkrankung (Minimale Resterkrankung, MRD) stellt einen hochsignifikanten Prognosefaktor für Patienten dar. Liegt bei einem Therapieansprechen zugleich eine MRD-Negativität (weniger als 1×10^{-4} (< 0,01 %) mononukleare Zellen im Knochenmark) vor, stellt dies einen günstigen Prognosefaktor für den Patienten dar (Bruggemann et al. 2006). Auch der G-BA bestätigt in seiner Nutzenbewertung zu Tisagenlecleucel, dass der minimalen Resterkrankung, definiert als MRD-negativ-Status, eine Bedeutung in der Prognose der ALL-Therapie zugeschrieben wird. Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und der häufigen Rezidivsituation ist diese Befundung ein wichtiger Parameter und hat somit Auswirkungen auf die spürbaren Krankheitssymptome der Patienten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Servier ist der Meinung, dass in diesem Fall auch der Endpunkt minimale Resterkrankung für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V als patientenrelevant anzusehen ist. Wir halten es für erforderlich, dass derartige Schlussfolgerungen – ob und unter welchen Bedingungen Endpunkte in der Onkologie als valide zu betrachten</p>	<p>Siehe Ausführungen auf S. 147 ff.</p>

Stellungnehmer: SERVIER Deutschland 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)
	und daher für die Bewertung zu berücksichtigen sind – indikationsspezifisch und unter Einbeziehung von medizinischen Fachgesellschaften und biometrischen Experten erfolgen sollte.	
G-BA, S. 27f	<p>Patientenrelevanz der Endpunkte rezidivfreies Überleben und ereignisfreies Überleben</p> <p>Bei der Bewertung der vorgelegten Unterlagen legte der G-BA die Patientenrelevanz der Endpunkte der Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) fest. Dabei werden folgende Morbiditätsendpunkte als nicht patientenrelevant eingestuft:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remissionsdauer (DOR) • Ereignisfreies Überleben (EFS) <p>Diese morbiditätsrelevanten Endpunkte wurden als nicht unmittelbar patientenrelevant eingestuft, da die Bewertung hauptsächlich auf Untersuchungen des Bluts und des Knochenmarks basiert und zugleich keine Erfassung von für den Patienten spürbaren Krankheitssymptomen stattfand.</p> <p>Anmerkung: Patienten, die von einem Rückfall bzw. Progress des Tumors erfahren sind starke psychosoziale Belastung ausgesetzt (Herschbach et al. 2004). Krankheitsprogress bedeutet für die Patienten eine erneute Konfrontation mit der lebensbedrohlichen Diagnose, weitere langwierige und nebenwirkungsreiche Behandlungen sowie schwerwiegende körperliche und seelische Folgen. Unabhängig von der Art der Messung des Progresses einer</p>	

Stellungnehmer: SERVIER Deutschland 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>Krebserkrankung, spürt der Patient die direkten Folgen eines Krankheitsprogresses. Je länger der potenzielle kurative Therapieerfolg erhalten bleibt, desto stärker sind die spürbaren, vermiedenen Krankheitssymptome für die betroffenen Patienten zu erkennen. So wird beispielsweise das progressionsfreie Überleben neben dem Gesamtüberleben von der European Medicines Agency (EMA) als eigenständiger und patientenrelevanter primärer Endpunkt anerkannt (EMA 2008).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Servier ist der Meinung, dass in diesem Fall auch die Endpunkte Remissionsdauer und ereignisfreies Überleben für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V als patientenrelevant anzusehen ist. Wir halten es für erforderlich, dass derartige Schlussfolgerungen – ob und unter welchen Bedingungen Endpunkte in der Onkologie als valide zu betrachten und daher für die Bewertung zu berücksichtigen sind – indikationsspezifisch und unter Einbeziehung von medizinischen Fachgesellschaften und biometrischen Experten erfolgen sollte.</p>	<p>Siehe Ausführungen auf S. 147 ff.</p>

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

Literaturverzeichnis

1. Bruggemann M., Raff T., Flohr T., Gokbuget N., Nakao M., Droese J., Luschen S., Pott C., Ritgen M., Scheuring U., Horst H.-A., Thiel E., Hoelzer D., Bartram C. R. und Kneba, Michael 2006. *Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia*. Blood 107 (3), S. 1116–1123.
2. European Medicines Agency (EMA) 2008. *Methodological considerations for using progression-free survival (pfs) as primary endpoint in confirmatory trials for registration*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/other/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-chmp/ewp/205/95-rev-3-methodological-considerations-using-progression-free-survival-pfs-primary-endpoint_en.pdf, abgerufen am: 20.12.2018.
3. Herschbach P., Keller M., Knight L., Brandl T., Huber B., Henrich G. und Marten-Mittag, B. 2004. *Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire*. British journal of cancer 91 (3), S. 504–511.
4. Hoelzer D., Bassan R., Dombret H., Fielding A., Ribera J. M. und Buske, C. 2016. *Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 27 (suppl 5), S. v69-v82.
5. Victorson D., Soni M. und Cella, David 2006. *Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes*. Cancer 106 (3), S. 494–504.

5.6 Stellungnahme der bluebird bio Germany GmbH

Datum	07.01.2019
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel (ALL) - 2018-09-15-D-375
Stellungnahme von	bluebird bio Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: bluebird bio Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 17.12.2018 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für den Wirkstoff Tisagenlecleucel (Kymriah®). Das Insitut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bewertete die Patientenzahlen und Therapiekosten.</p> <p>Tisagenlecleucel ist zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patientinnen und Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder 2. oder späteres Rezidiv) B-Zell-ALL angezeigt.</p> <p>Bluebird bio nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des G-BA und der Bewertung des IQWiG zu der Anzahl an Patienten in der vorliegenden Zielpopulation zu Tisagenlecleucel.</p>	
<p>Transparente Datenlage vor der mündlichen Anhörung für alle stellungnahmeberechtigten Teilnehmer.</p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 der Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Insitutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und Stellung zu nehmen. Eine wissenschaftliche Diskussion der verfügbaren Inhalte des Nutzendossiers findet statt.</p> <p>Um eine umfassende Diskussion während der mündlichen Anhörung führen zu können, ist es hilfreich, dass allen Teilnehmern die eingereichten Stellungnahmen zugänglich gemacht werden. Somit ist ein umfassender Kenntnisstand innerhalb der mündlichen Anhörung gewährleistet. Alle Teilnehmer könnten sich gleich auf die mündliche Anhörung vorbereiten und eine ausführlichere und</p>	

Stellungnehmer: bluebird bio Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bereichsübergreifende Diskussion könnte stattfinden. Wir schlagen vor, dass zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach § 35a SGB V.

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: bluebird bio Germany 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.7	<p><u>Anmerkung:</u> Patientenzahlen sind mit Unsicherheiten behaftet.</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) führt an: „Die ausgewiesenen Anteilswerte sind mit Unsicherheit behaftet, da sich die Anteilswerte zu einem großen Teil nicht auf die B-Zell-ALL, sondern auf den Subtyp Vorläufer-B-Zell-ALL oder (auch) andere Formen der ALL beziehen. Dies entspricht jedoch nicht der Zielpopulation gemäß der Fachinformation, sodass die Übertragbarkeit der vom pU ausgewiesenen Anteilswerte fraglich ist. Zudem beziehen sich die vom pU verwendeten Literaturquellen zum einen teilweise nicht auf Deutschland, sodass die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext fraglich ist. Zum anderen sind die Daten in ihrer Aktualität eingeschränkt; teilweise stammen sie aus den 1980er-Jahren.“</p> <p>Weiterhin kritisiert das IQWiG: „Der pU berücksichtigt nur Patientinnen und Patienten mit Rezidiven oder mit Refraktärität auf die Erst- und Zweitlinientherapie, jedoch nicht diejenigen mit späteren Rezidiven oder späterer Refraktärität, die gemäß Fachinformation ebenfalls zur Zielpopulation gehören. Zusätzlich besteht eine potenzielle Unterschätzung durch die eingeschränkte</p>	

Stellungnehmer: bluebird bio Germany 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>Beobachtungsdauer in den Studien, denen Anteile zu Patientinnen und Patienten mit Rezidiv entnommen wurden: Es ist nicht auszuschließen, dass bei längerer Beobachtung zu erkennen ist, dass mehr Patientinnen und Patienten ein Rezidiv entwickeln.“</p> <p><u>Position:</u></p> <p>bluebird bio stimmt dem IQWiG zu, dass die vom pU vorgelegte Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation nachvollziehbar ist.</p> <p>Weiterhin stimmt bluebird bio dem IQWiG zu, dass die Herleitung der potenziellen Patientenzahlen mit Unsicherheiten behaftet sein könnte. Durch das Fehlen einer systematischen Erfassung von epidemiologischen Messzahlen in dieser seltenen Indikation, ist eine potenzielle Über- oder Unterschätzung der Patientenzahlen nicht auszuschließen. Eine valide und systematische Erfassung wäre durch ein krankheitsspezifisches Krebsregister für Patienten mit B-Zell-ALL gegeben, sodass genauere Abschätzungen zu Patientenzahlen möglich wären.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Es werden keine Änderungen vorgeschlagen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: bluebird bio Germany 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>Anmerkung:</u> Bewertung des Zusatznutzens auf Grundlage von Studienergebnisse aus einarmigen Studien.</p> <p><u>Position:</u> Die akute lymphatische B-Zell-Leukämie (ALL) ist eine seltene, lebensbedrohliche maligne Erkrankung des blutbildenden Systems, welche sehr junge Patienten (im Median 15 Jahre alt) betrifft. ALL ist durch eine sehr hohe Sterblichkeit gekennzeichnet.</p> <p>Der Therapiestandard ist eine Chemotherapie mit dem Ziel eine vollständige Remission zu erreichen um anschließend eine Stammzelltransplantation zu ermöglichen.</p> <p>Bedingt durch die Seltenheit der Erkrankung, des jungen Patientenalters und des Mangels an effektiven Therapiestandards ist eine adäquate randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) mit einer ausreichend großen Fallzahl und Beobachtungsdauer in der Realität nicht durchführbar. Zudem erschwert die hohe Sterblichkeit und schnelle Progression der Erkrankung die Durchführbarkeit einer RCT. Eine – der klinischen Situation geschuldete – dringliche Suche nach einem Spender ist mit dem Verfahren einer randomisierten Studie nicht vereinbar. Zudem wird von klinischen Experten die Einbindung einer allogenen Stammzelltransplantation</p>	

Stellungnehmer: bluebird bio Germany 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>in eine RCT als äußerst skeptisch beurteilt.</p> <p>In solchen, besonderen Ausnahmefällen wäre es wünschenswert, wenn Ergebnisse aus einarmigen Studien für die Nutzenbewertung als adäquat vom G-BA herangezogen werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderungen:</u></p> <p>Aus Sicht von bluebird bio sollten auch die im Dossier präsentierten und von der europäischen Zulassungsbehörde akzeptierten Ergebnisse aus einarmigen Studien als bewertungsrelevant für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>	<p>Die vorgelegte Datenlage zu den Studien ELIANA und ENSIGN ist defizitär. Zu den aktuellen Datenschnitten fehlen elementare Informationen zur Studiendurchführung und zum Studienverlauf, sodass diese Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind. Die Daten der für die Nutzenbewertung verwertbaren Datenschnitte vom 25. April 2017 (ELIANA) und 1. Februar 2016 (ENSIGN) sind wegen der nicht abgeschlossenen Rekrutierung der Patienten und der kurzen medianen Nachbeobachtungszeit mit großen Unsicherheiten behaftet. Zudem liegen für diese Datenschnitte bezüglich der ITT-Population keine Patientencharakteristika und Auswertungen zum Gesamtüberleben vor. Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit des Produktes und die damit häufig verbundene Verabreichung einer Brückenchemotherapie als auch die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der ITT-Population adäquat abbilden. Insgesamt können aufgrund der</p>

Stellungnehmer: bluebird bio Germany 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>defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.</p> <p>Für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel legt der pharmazeutische Unternehmer indirekte Vergleiche gegenüber verschiedenen historischen Kontrollen vor.</p> <p>Auf Basis der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche können, aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus den Studien ELIANA und ENSIGN sowie weiterer Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien, derzeit keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel abgeleitet werden.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel allein aus rechtlicher Sicht auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p>

Literaturverzeichnis

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

Datum	07.01.2019
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel (Kymriah®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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 17.12.2018 eine von der Geschäftsstelle des G-BA erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Tisagenlecleucel (Kymriah®) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht. Bei Tisagenlecleucel handelt es um ein Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) mit einem Orphan Drug-Status und zugleich um die erst zugelassene CAR-T-Zell-Therapie.</p> <p>Tisagenlecleucel ist zugelassen zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL). Zudem ist der Wirkstoff zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.</p> <p>Tisagenlecleucel gilt in den medizinischen Fachkreisen als Durchbruch in der Krebstherapie, insbesondere auch in Anbetracht der Seltenheit der Erkrankungen und des großen therapeutischen Bedarfs.</p> <p>Die Nutzenbewertungen der G-BA-Geschäftsstelle zu beiden Anwendungsgebieten wurden auf Grundlage von zwei einarmigen Studien (ELIANA und ENSIGN) für das Anwendungsgebiet ALL</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und auf Basis einer einarmigen Studie (JULIET) für das Anwendungsgebiet DLBCL durchgeführt. In den zusammenfassenden Darstellungen stellt der G-BA die Ergebnisse der Studien zum Gesamtüberleben und zu den Nebenwirkungen deskriptiv dar.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p>	
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzentragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>In ihrer Nutzenbewertung schließt die G-BA-Geschäftsstelle einen Großteil der vorliegenden Evidenz aus. Zum einen ist festzustellen, dass die Ergebnisse aus mehreren historischen Vergleichen gänzlich unberücksichtigt bleiben, was die G-BA-Geschäftsstelle formal mit Abweichungen oder fehlenden Angaben bei Patienteneigenschaften begründet.</p> <p>Zum anderen schließt die G-BA-Geschäftsstelle in ihrer Bewertung eine Reihe an nutzentragenden Studienendpunkten (wie z.B. Rezidivfreies Überleben, Ereignisfreies Überleben, Remissionsdauer, Komplettes Ansprechen oder Gesamtansprechrates) aus, die ebenfalls große positive Effekte aufweisen. Alle diese Endpunkte seien nach Auffassung der G-BA-Geschäftsstelle nicht patientenrelevant.</p> <p>Diese Vorgehensweise ist nach Auffassung des vfa nicht sachgerecht. Die Ergebnisse der historischen Vergleiche</p>	<p>Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel für das vorliegende Anwendungsgebiet legt der</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zwischen Tisagenlecleucel und Behandlungsalternativen zeigen sehr großen positiven Effekte hinsichtlich des Überlebensvorteils (z.B. HR zwischen 0,179 bis HR 0,40 im Anwendungsgebiet ALL). Dies bedeutet eine konsistente und mehrfache Verlängerung der Überlebensdauer über alle historischen Vergleiche hinweg. Die Ergebnisse der historischen Vergleiche sind daher für die Nutzenbewertung relevant und sollten nicht ignoriert werden.</p>	<p>pharmazeutische Unternehmer insgesamt sieben indirekte Vergleiche gegenüber historischen Vergleichspopulationen aus publizierten Studien vor.</p> <p>Fünf der herangezogenen historischen Vergleichspopulationen passen nicht zum vorliegenden Anwendungsgebiet oder es liegen keine Informationen zur konkreten ALL-Diagnose und/oder zum Krankheitsstatus der Patienten vor. Aus der Publikation von Miano et al. von 2012 geht nicht hervor um welchen Subtyp der ALL es sich handelt (B- oder T-Zell-ALL). In den Studien von Locatelli et al. (2009), Jeha et al. (2006) und Stackelberg et al. (2011) liegt der Anteil von Patienten mit einer B-Zell-ALL teilweise weit unter 80 %. Eine getrennte Darstellung der Daten zu Patienten mit einer B-Zell-ALL ist nicht vorhanden. Darüber hinaus liegt für die Publikation von Stackelberg et al. von 2011 keine Information dazu vor, ob die Patienten rezidiert oder refraktär waren. In der Publikation von Hijjiya et al. von 2011 haben 84 % der Patienten eine B-Zell-ALL, allerdings sind die Angaben zum Krankheitsstatus unvollständig, da ausschließlich Angaben zur Refraktärität der Patienten, aber nicht zum Rezidiv enthalten sind.</p> <p>Bei der Vergleichspopulation von Locatelli et al. (2017) handelt es sich um ein Kongressabstract aus dem bedeutsame und prognostisch relevante Patientencharakteristika, wie das Geschlecht, der Karnofsky-Index, die Anzahl der Vortherapien, das Vorliegen einer extramedullären Erkrankung und die Zeit seit der ALL-Diagnose nicht hervorgehen. Darüber hinaus fehlen Angaben zum Studienverlauf und zur Operationalisierung der Endpunkte. Somit kann weder die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen noch der erhobenen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkte beurteilt werden.</p> <p>Die Studie von Stackelberg et al. von 2016, in der Blinatumomab in pädiatrischen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL untersucht wird, liegt größtenteils im zugelassenen Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel. Es fehlen jedoch weitergehende Angaben zu Patientencharakteristika wie dem Karnofsky-Index, dem Vorliegen einer extramedullären Erkrankung, der Anzahl der Vortherapien und dem Alter bei Erstdiagnose. Zudem scheint der Krankheitsstatus der Patienten, beispielsweise Refraktärität, zwischen der Studie von Stackelberg et al. und den Studien ELIANA und ENSIGN unterschiedlich definiert zu sein. Vor dem Hintergrund der oben angemerkten defizitären Datenlage zu den Studien ELIANA und ENSIGN kann daher deren Vergleichbarkeit mit der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studie von Stackelberg et al. von 2016 derzeit nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilt werden.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier einen Matched Adjusted Indirect Comparison (MAIC) vor, bei der Unterschiede zwischen den historischen Kontrollpopulationen und den Studien ELIANA und ENSIGN hinsichtlich einiger Charakteristika angepasst werden. Alle Unterschiede können aufgrund der limitierten Power eines MAIC nicht berücksichtigt werden. Zudem kann bei einer MAIC keine Anpassung für fehlende Informationen vorgenommen werden. Der pharmazeutische Unternehmer passt dabei die Charakteristika der ELIANA und ENSIGN-Studien denen der historischen Vergleichspopulation an und nicht umgekehrt, was das übliche methodische Vorgehen darstellen würde. Dies wird nicht als</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auch der Ausschluss der o.g. Endpunkte aus der Nutzenbewertung ist nicht sachgerecht. Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant und daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Die Vorgehensweise in den vorliegenden Nutzenbewertungen widerspricht dabei auch der bestehenden Beschlusspraxis des G-BA, in der bei einem kurativen Therapieansatz die Rezidive sowie Krankheitsfreie Überleben</p>	<p>adäquat erachtet. Zudem bestehen trotz der durchgeführten Anpassungen mittels des MAIC Unterschiede zwischen der adjustierten Studienpopulation und der historischen Kontrollpopulation. Es konnte somit nicht überzeugend dargelegt werden, dass mittels des MAIC ein valider Vergleich zwischen der Studien- und der historischen Kontrollpopulation möglich ist.</p> <p>In der Gesamtschau der vorgelegten indirekten Vergleiche liegen neben den beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der historischen Kontrollpopulationen auch auf der Seite der mit Tisagenlecleucel behandelten Patientenpopulation erhebliche Unsicherheiten aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus den Studien ELIANA und ENSIGN vor. Daher können keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel auf Grundlage der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche abgeleitet werden.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(DFS) als Endpunkte für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit der potentiellen Heilung der Erkrankung als patientenrelevant beurteilt wurden. Auch der Endpunkt Komplettremission (CR) wurde vom G-BA bereits als wichtiger und relevanter Endpunkt für die Therapieentscheidung und die Nutzenbewertung eingestuft, da die Komplettremission mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen verbunden ist (siehe Beschlüsse zu Midostaurin vom 05.04.2018 sowie Pertuzumab vom 29.12.2018). Die Vorgehensweise der Nutzenbewertungen steht zudem im Widerspruch zur Bewertungsmethodik des IQWiG. Bei einer Behandlung mit kurativer Intention ist demnach bei Betroffenen davon auszugehen, dass ein Rezidiv oder Progress „eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als „diagnostischer Schock“ erlebt wird.“ In solchen Situationen werden die mit einem Rezidiv einhergehenden Endpunkte wie ereignisfreies Überleben (EFS), krankheitsfreies Überleben (DFS) sowie progressionsfreies Überleben (PFS) vom IQWiG als patientenrelevant eingestuft (siehe Vorbericht N17-02 „Allogene Stammzelltransplantation bei aggressivem B-NHL und T-NHL“).</p> <p>Generell ist dabei zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden</p>	<p>Die vorgelegte Datenlage zu den Studien ELIANA und ENSIGN ist defizitär. Zu den aktuellen Datenschnitten fehlen elementare Informationen zur Studiendurchführung und zum Studienverlauf, sodass diese Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind. Die Daten der für die Nutzenbewertung verwertbaren Datenschnitte vom 25. April 2017 (ELIANA) und 1. Februar 2016 (ENSIGN) sind wegen der nicht abgeschlossenen Rekrutierung der Patienten und der kurzen medianen Nachbeobachtungszeit mit großen Unsicherheiten behaftet. Zudem liegen für diese Datenschnitte bezüglich der ITT-Population keine Patientencharakteristika und Auswertungen zum Gesamtüberleben vor. Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit des Produktes und die damit häufig verbundene Verabreichung einer Brückenchemotherapie als auch die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der ITT-Population adäquat abbilden. Insgesamt können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.</p> <p>Für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel legt der pharmazeutische Unternehmer indirekte Vergleiche gegenüber verschiedenen historischen Kontrollen vor.</p> <p>Auf Basis der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche können, aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus den Studien ELIANA und ENSIGN sowie weiterer Unsicherheiten hinsichtlich der</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p> <p>Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die vorgelegten indirekten Vergleiche in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen sind. Zudem sind auch die nutzentragenden Studienendpunkten (wie Rezidivfreies Überleben, Ereignisfreies Überleben, Remissionsdauer, Komplettes Ansprechen oder Gesamtansprechrage) in der Nutzenbewertung als patientenrelevant anzuerkennen und zu berücksichtigen.</p>	<p>Vergleichbarkeit mit den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien, derzeit keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel abgeleitet werden.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel allein aus rechtlicher Sicht auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p>

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literatur:

5.8 Stellungnahme der Celgene GmbH

Datum	07.01.2019
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel / Kymriah® (Vorgangsnummer 2018-09-15-D-376)
Stellungnahme von	Celgene GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Präambel</p> <p>Die chimäre Antigen-Rezeptor-T-(CAR T)-Zell-Therapie stellt einen der großen medizinischen Durchbrüche im Kampf gegen Krebs dar. Dementsprechend wurde sie von der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in 2018 als „Advance of the Year“ gekürt (ASCO 2018). Die CAR T-Zell-Therapie zielt, wie alle Formen der Immuntherapie für Krebspatienten, darauf ab, die dem Immunsystem innewohnenden Kräfte, die geeignet sind das Krebsleiden zu bekämpfen, zu aktivieren. Im Rahmen der CAR T-Zell-Therapie werden patienteneigene T-Zellen ex vivo, d. h. außerhalb des Körpers, auf genetischer Ebene mit chimären Antigen Rezeptoren (CARs) ausgestattet. Dies geschieht mit Hilfe viraler Gentransfervektoren, welche die genetische Information für den CAR auf die T-Zellen übertragen und stabil in das Genom der T-Zellen inserieren. So wird auch bei Aktivierung und Teilung der T-Zellen die genetische Information für den CAR an die Tochterzellen weitergegeben (BfArM 2017).</p> <p>Die Immuntherapie hat bei einigen klinischen Anwendungen zu spektakulären Therapieerfolgen bei Krebspatienten mit fortgeschrittener Erkrankung geführt (Buchholz 2018). Diese Einschätzung wird auch von BfArM und PEI geteilt, die im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit im Dezember 2017 feststellen, dass mehr als 300 klinische Studien mit CAR T-Zellen durchgeführt wurden (BfArM 2017). Nachdem in den ersten Jahren der klinischen Anwendung die Zahl der Studien nur geringfügig zunahm, stieg sie in den letzten Jahren exponentiell an. Allein 2017 wurden bisher weltweit 87 weitere Studien initiiert. Noch überwiegen Indikationen im Bereich der hämatologischen Krebsentitäten (BfArM 2017). Hier wurden auch die bisher größten therapeutischen Erfolge mit CAR T-Zellen erzielt, nämlich bei Patienten, die an B-Zell-Leukämien leiden. Bis zu 90% der Patienten zeigten in unterschiedlichen Studien ein positives Ansprechen auf die Ausstattung ihrer T-Zellen mit CD19-spezifischen CARs (BfArM 2017). Mit der Verfügbarkeit von CAR T-Zell-Therapien wird eine Versorgungslücke bei seltenen Erkrankungen oder schwerwiegenden Erkrankungen ohne ausreichende Therapieoptionen geschlossen.</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf die Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel (Kymriah®) in der Indikation rezidiviertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (rrDLBCL). Die Aspekte zur Patientenrelevanz der Endpunkte bezieht sich gleichermaßen auf die Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel (Kymriah®) in der Indikation rezidivierte oder refraktäre pädiatrische akute lymphatische B-Zell-Leukämie (ALL).</p> <p>Allgemeine Anmerkungen zur Indikation DLBCL</p> <p>Das rrDLBCL gehört zu den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL), deren Häufigkeit in den letzten drei Jahrzehnten zugenommen hat. Das NHL umfasst eine Gruppe von klinisch und biologisch vielfältigen malignen Erkrankungen aus dem lymphatischen Formenkreis, die von langsamen bis hin zu aggressiven klinischen Verläufen reichen. Zu den aggressiven Subtypen gehören das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL), das periphere T-Zell-Lymphom (PTCL) und das Mantel-Zell-Lymphom (MCL). Unter den aggressiven Subtypen des NHL ist das DLBCL am weitesten verbreitet und stellt etwa 30% aller NHL-Diagnosen bei Erwachsenen dar (DGHO 2018). Trotz Behandlungsfortschritten in den letzten drei Jahrzehnten mit Hilfe der kombinierten Immuntherapie ist ein Teil der Patienten rückfällig oder refraktär gegenüber diesen Behandlungen. Unter den vielen Behandlungsschwierigkeiten beim NHL stellen die Resistenz von Rituximab und die Behandlung der rezidivierten bzw. refraktären Erkrankung aktuelle und neue Herausforderungen dar (Miyazaki 2016).</p> <p>Bei aggressiven B-Zell-Lymphomen richtet sich die Therapieentscheidung in der rezidivierten bzw. refraktären Situation danach, ob die Patienten für eine Stammzelltransplantation geeignet sind (DGHO 2018). Patienten, die dafür keine Kandidaten sind – aufgrund von Alter, schlechtem Allgemeinzustand oder erheblichen Komorbiditäten – können teilweise nur noch einer Chemotherapie unterzogen werden, deren Zielsetzung oft nicht mehr kurativ ist. Die Prognose ist bei diesen Patienten deutlich reduziert, mit einem erwarteten Überleben von weniger als einem Jahr (ASCO 2018; DGHO 2018).</p> <p>Der bisher einzige kurative Therapieansatz für DLBCL-Patienten nach mindestens zwei vorherigen Therapielinien ist eine allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) (DGHO 2018). Wie vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) beschrieben, kommt eine alloSZT allerdings bei</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den allerwenigsten Patienten in diesem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung überhaupt noch in Frage (Novartis Pharma GmbH 2018a). Die alloSZT ist mit massiver Morbidität und Mortalität assoziiert. Die akute und chronische Transplant-gegen-Wirt Reaktion tritt bei 51% bzw. 42% der Patienten auf (Klyuchnikov 2013). Die nicht Rezidiv-assoziierte Mortalität beträgt etwa 20% bis 29% (Robinson 2016; van Kampen 2011). Erschwerend kommt hinzu, dass oftmals kein geeigneter Spender gefunden werden kann. In Summe führt dies dazu, dass lediglich 3% der Patienten mit einem rrDLBCL eine alloSZT erhalten. Bei über 95% der Patienten stand somit vor der Erforschung der CAR T-Zell-Therapie ein Wechsel von einem kurativen zu einem palliativen Therapiekonzept an (Klyuchnikov 2013; Robinson 2016; van Kampen 2011).</p> <p>Die drastischen und endgültigen Konsequenzen für den betroffenen Patienten, die in einem palliativen Therapieregime einen deterministischen Verlauf der Erkrankung bedeuten, gegenüber den dramatischen Verbesserungen, die die CAR T-Zell-Therapien in diesem Anwendungsgebiet gezeigt haben, sollten im Rahmen der Nutzenbewertung gewürdigt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach § 35a SGB V.</p>

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene 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)
G-BA S. 21 ff (DLBCL) S. 26 ff (ALL)	<p>Patientenrelevanz der Endpunkte ORR, Remissionsdauer, CR, PR, PFS</p> <p>Mit dem Nutzendossier zu Tisagenlecleucel legt der pU Unterlagen für Endpunkte vor, die vom G-BA in der Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant eingeschätzt werden.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Celgene stimmt den Ausführungen des pU zur Patientenrelevanz der Endpunkte ORR, CR, PR und PFS zu. Im Vorbericht zur Bewertung der alloSZT bei aggressivem B-NHL und T-NHL stellt das IQWiG aufgrund des kurativen Ansatzes der Therapie fest, dass „für Patientinnen und Patienten mit der vorliegenden Erkrankung davon auszugehen ist, dass ein Rezidiv oder Progress eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als ‚diagnostischer Schock‘ erlebt wird“ (IQWiG 2018). Die damit verbundenen Endpunkte (Ansprechrate, Remissionsdauer, Progressionsfreies Überleben, Ereignisfreies Überleben) werden daher als patientenrelevant betrachtet.</p>	<p>Die vorgelegte Datenlage zu den Studien ELIANA und ENSIGN ist defizitär. Zu den aktuellen Datenschnitten fehlen elementare Informationen zur Studiendurchführung und zum Studienverlauf, sodass diese Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind. Die Daten der für die Nutzenbewertung verwertbaren Datenschnitte vom 25. April 2017 (ELIANA) und 1. Februar 2016 (ENSIGN) sind wegen der nicht abgeschlossenen Rekrutierung der Patienten und der kurzen medianen Nachbeobachtungszeit mit großen Unsicherheiten behaftet. Zudem liegen für diese Datenschnitte bezüglich der ITT-</p>

Stellungnehmer: Celgene 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>Population keine Patientencharakteristika und Auswertungen zum Gesamtüberleben vor. Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit des Produktes und die damit häufig verbundene Verabreichung einer Brückenchemotherapie als auch die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der ITT-Population adäquat abbilden. Insgesamt können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.</p> <p>Für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel legt der pharmazeutische Unternehmer indirekte Vergleiche gegenüber verschiedenen historischen Kontrollen vor.</p> <p>Auf Basis der vorgelegten indirekten historischen</p>

Stellungnehmer: Celgene 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>Vergleiche können, aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus den Studien ELIANA und ENSIGN sowie weiterer Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien, derzeit keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel abgeleitet werden.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel allein aus rechtlicher Sicht auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p>

Stellungnehmer: Celgene 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)
G-BA S. 21 ff (DLBCL) S. 26 ff (ALL)	<p>Anmerkung:</p> <p>Endpunkt Gesamtansprechrte (overall response rate, ORR):</p> <p>Die Gesamtansprechrte ist definiert als die Häufigkeit des Erreichens einer kompletten (CR) oder partiellen Remission (PR) zwischen der Infusion und dem Fortschreiten der Erkrankung oder einer neuen Behandlung, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt. Der Endpunkt komplette Remission (CR) ist bezogen auf die vorliegenden Anwendungsgebiete ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung.</p> <p>Die Gesamtansprechrte ist demnach aufgrund ihrer Relevanz für den Therapieablauf patientenrelevant.</p>	Siehe Ausführungen auf S. 176 ff.
G-BA S. 21 ff (DLBCL) S. 26 ff (ALL)	<p>Anmerkung:</p> <p>Endpunkt komplette Remission (complete remission, CR):</p> <p>Eine komplette Remission, verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen, ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant. Der Endpunkt komplette Remission (CR) ist bezogen auf die vorliegenden Anwendungsgebiete ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung.</p> <p>Ansprechen wird vor autologer Transplantation auf ein induzierendes Salvageregime vorausgesetzt: Im Rezidiv oder nach Progress wird – wie in der DGHO-Leitlinie und den NCCN-</p>	

Stellungnehmer: Celgene 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>Guidelines – ein platinbasiertes Regime als Salvagetherapie empfohlen z. B. R-ICE, R-DHAP. Weiterhin wird wie in den NCCN-Guidelines (R-)-GDP aufgeführt (DGHO 2018; NCCN 2016). Ausschließlich bei Patienten, die ein Ansprechen auf die Salvagetherapie zeigen, soll mit einer anschließenden Hochdosistherapie (BEAM-Protokoll) und autoSZT konsolidiert werden. Für die Patienten, die sich nicht für eine autoSZT eignen, wird eine Kombinationstherapie mit R-GemOx oder R-ICE, R-DHAP empfohlen (DGHO 2018; NCCN 2016; Tilly 2015).</p> <p>Ab der dritten Therapielinie kann jedoch aus den beschriebenen Leitlinien keine eindeutige Standardtherapie abgeleitet werden. In Europa (ESMO-Guidelines) ist eine alloSZT als Therapieoption möglich, wobei auch dabei ein vorheriges Ansprechen auf eine Salvage-Chemotherapie gewünscht ist, da es sich positiv auf das Überleben nach der Transplantation auswirkt. Weitere Therapieoptionen mit kurativer Intention werden nicht angegeben (Tilly 2015).</p>	Siehe Ausführungen auf S. 176 ff.

Stellungnehmer: Celgene 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)
G-BA S. 21 ff (DLBCL) S. 26 ff (ALL)	<p>Anmerkung:</p> <p>Endpunkt Remissionsdauer</p> <p>Die Remissionsdauer umfasst die Zeit vom Erreichen eines Therapieansprechens (CR oder PR) bis zur Progression oder bis zum DLBCL-bedingten Tod. Rezidive stellen bei kurativen Therapieansätzen in Abhängigkeit von der Operationalisierung einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Rezidive und mögliche Kuration setzen eine krankheitsfreie Zeit voraus. Patienten mit einem kompletten Ansprechen weisen zwar gemäß der hier verwendeten Kriterien keine klinisch pathologischen Krankheitsparameter auf. Jedoch kann gemäß der herangezogenen Lugano-Kriterien auch bei Feststellung einer CR eine Krankheitssymptomatik fortbestehen. Zudem ist durch die Einbeziehung von Patienten mit PR für einen Teil der Patienten kein potentiell kuratives Behandlungsziel gegeben. Außerdem werden keine Daten vorgelegt, die entsprechend dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im vorliegenden Fall bei dieser Erkrankung und Therapielinie für einen kurativen Therapieansatz sprechen.</p>	Siehe Ausführungen auf S. 176 ff.
G-BA S. 21 ff (DLBCL) S. 26 ff (ALL)	<p>Anmerkung:</p> <p>Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>Celgene ist der Meinung, dass insbesondere im besonderen Fall eines potentiell kurativen Therapieansatzes einer Erkrankung auch der Endpunkt PFS als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt werden sollte, um einen Zusatznutzen abzuleiten.</p> <p>Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und des tödlichen Verlaufs der</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erkrankung, besonders in der Rezidivsituation, ist das Gesamtüberleben einer der wichtigsten Parameter, der über die Wirksamkeit und den Zusatznutzen eines Präparates entscheidet. Bei den CAR T-Zell-Therapien handelt es sich um einen vollständig neuen therapeutischen Ansatz im Vergleich zu den bisherigen in der täglichen Praxis eingesetzten Therapien.</p> <p>Der potenziell kurative Ansatz von CAR T-Zellen kann den Einsatz von anderen Therapien, inklusive der alloSZT mit erhöhter therapiebedingter Mortalität, verzögern/ersetzen. Als Konsequenz bietet die CAR T-Zell-Therapie die Möglichkeit, die Remissionsraten und die Remissionsdauer bzw. damit einhergehend auch das Überleben für eine Patientenpopulation mit einer infausten Prognose in Richtung Heilung zu verändern. Daran schließt sich auch, dass das progressionsfreie Überleben verbessert werden kann. PFS und das Ansprechen auf eine onkologische Behandlung stellen per se patientenrelevante Endpunkte dar. Allerdings gibt es unterschiedliche Auffassungen im G-BA zur Patientenrelevanz dieser beiden Endpunkte (G-BA 2018). Jedoch gab es bei vergleichbaren Verfahren, die eine Erkrankung durch die Behandlung in Richtung Heilung steuern, Konstellationen, bei denen Endpunkte, die das Ansprechen einer Therapie messen, vom G-BA anerkannt wurden. Auch in onkologischen Verfahren wurden PFS-Daten unterstützend zu qualitativen Ableitungen des Zusatznutzens herangezogen, da Daten zum Gesamtüberleben als unreif anzusehen waren und dies, obwohl kein Pfad in Richtung Heilung beschrieben werden konnte. Zudem wurden die Ergebnisse zum PFS für Patienten einer gewissen Subgruppe als besonders versorgungsrelevant eingestuft (G-BA 2015).</p> <p>Im Hinblick auf die Entwicklung des Nutzenbewertungsverfahrens, den Umgang mit</p>	

Stellungnehmer: Celgene 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>Endpunkten innerhalb des Verfahrens und der therapeutischen Bedeutung in der Situation der Neuartigkeit der Therapie mit CAR T-Zellen sieht Celgene die Ableitung eines Zusatznutzens über die response-gesteuerten Endpunkte als gerechtfertigt und möglich an. Wie in der SEAL Datenauswertung beschrieben, zeigen Patienten eine deutlich reduzierte Prognose, wenn sie innerhalb der ersten zwei Jahre progredient auf die initiale Therapie sind.</p> <p>Die per se patientenrelevanten Endpunkte PFS und CR sind besonders im Setting der möglichen Heilung einer Erkrankung von besonderer Relevanz und sind geeignet, um einen Zusatznutzen für Kymriah® abzuleiten.</p>	Siehe Ausführungen auf S. 176 ff.

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

Literaturverzeichnis

1. American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018. *Clinical Cancer Advances 2018: ASCO'S Annual report on progress against cancer*. Verfügbar unter: <https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/research-and-progress/documents/CCA-2018-Report.pdf>, abgerufen am: 02.01.2019.
2. Bhojwani D. und Pui C.-H. 2013. *Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia*. *The Lancet Oncology* 14 (6), S. e205-e217.
3. Buchholz C., Hartmann J., Schüßler-Lenz M. et al. 2018. *CAR T-Zell-Therapie: Aussichten und Risiken*. *Perspektiven der Onkologie*. Deutsches Ärzteblatt 1, S. 38-40.
4. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und Paul-Ehrlich Institut (PEI) 2017. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. Informationen aus BfArM und PEI*. Ausgabe 4. Verfügbar unter: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/bulletin-einzelartikel/2017-CAR-T-zelltherapie.pdf?__blob=publicationFile&v=5, abgerufen am: 03.01.2019.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2018. *Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom: Leitlinie Stand: November 2018*. ICD10: C83.3. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@view/pdf/index.pdf>, abgerufen am: 03.01.2019.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. *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 - Idelalisib*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3157/2015-03-19_AM-RL-XII_Idelalisib_2014-10-01-D-135_TrG.pdf, abgerufen am: 03.01.2019.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. *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 - Atezolizumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4876/2018-03-16_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-313_TrG.pdf, abgerufen am: 03.01.2019.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2018. *N17-02 - Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-NHL und T-NHL - Vorbericht - Version 1.0: Stand 10.07.2018*. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte-301/nichtmedikamentoese-verfahren/n-projekte/n17-02-allogene-stammzelltransplantation-bei-aggressiven-b-zell-non-hodgkin-lymphomen-und-bei-t-zell-non-hodgkin-lymphomen.7810.html>, abgerufen am: 03.01.2019.
9. Klyuchnikov E., Bacher U., Kroll T. et al. 2013. *Allogeneic hematopoietic cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma: who, when and how?* *Bone Marrow Transplantation* 49 (2014), S. 1-7.
10. Maude S. L., Teachey D. T., Porter D. L. et al. 2015. *CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia*. *Blood* 125 (26), S. 4017–4023.
11. Miyazaki K. 2016. *Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Review Artikel*. *J Clin Exp Hematop* 56 (2), S. 79–88.
12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2016. *Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Version 1.2016*. *Clinical Practice Guidelines in Oncology*. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 14 (2), S. 196–231.

13. Novartis Pharma GmbH 2018a. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V - Tisagenlecleucel (Kymriah®): Modul 3 B.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2572/2018-09-12_Modul3B_Tisagenlecleucel.pdf, abgerufen am: 03.01.2019.
14. Novartis Pharma GmbH 2018b. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V - Tisagenlecleucel (Kymriah®): Modul 4 B.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2572/2018-09-12_Modul4B_Tisagenlecleucel.pdf, abgerufen am: 03.01.2019.
15. Robinson S. P., Boumendil A., Finel H. et al. 2016. *Autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: efficacy in the rituximab era and comparison to first allogeneic transplants. A report from the EBMT Lymphoma Working Party.* Bone Marrow Transplantation 51 (3), S. 365–371.
16. Tilly H., Gomes da Silva M., Vitolo U. et al. 2015. *Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 26 (Suppl 5), S. v116-125.
17. van Kampen R. J. W., Canals C., Schouten H. C. et al. 2011. *Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: An analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry.* Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 29 (10), S. 1342–1348.

5.9 Stellungnahme des BPI - Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	03. Januar 2019
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel (akute lymphatische B-Zell-Leukämie) / Kymriah®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Besondere Fallkonstellation</p> <p>Der Indikationsbereich von Tisagenlecleucel umfasst Patienten mit einer Lebenserwartung von nur wenigen Monaten und einem großen therapeutischen Bedarf.</p> <p>Der Wirkstoff ist ein Gentherapeutikum und stellt damit ein neuartiges Therapiekonzept für die Behandlung der pädiatrischen akuten lymphatischen B-Zell-Leukämie (pedALL) dar. Die Behandlungserfolge sind in dem vorliegenden Erkrankungsstadium für die meisten Patienten durchschlagend. Die besondere Patientenpopulation und die Neuartigkeit des Therapieansatzes führen bezogen auf das Studiendesign und die vorliegenden Daten zu einer besonderen Fallkonstellation, die vom G-BA adäquat zu würdigen ist.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Dossier vorgelegten Daten sind in der vorliegenden Behandlungssituation angemessen. So liegen in der Indikation der pädiatrischen ALL drei einarmige Studien mit Auswertungen zu mehreren Datenschnitten vor. Bei den Studien ELIANA und ENSIGN handelt es sich um multizentrische, international durchgeführte Studien. Die Studie PEDICAR ist monozentrisch.</p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verwendung neuer Datenschnitte</p> <p>Die Auswertung des aktuellsten Datenschnitts ermöglicht die aussagekräftigste Einschätzung zum Behandlungseffekt. Sie wurde auch im Zulassungsverfahren berücksichtigt. In der aktuellsten Auswertung der Studie ELIANA zum Gesamtüberleben (Datenschnitt vom 13. April 2018) zeigt sich eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt insgesamt vier Datenschnitte der ELIANA-Studie vor (17. August 2016, 25. April 2017, 31. Dezember 2017 und 13. April 2018). Diese waren alle nicht a priori geplant. Ein Studienbericht ist nur für die ersten beiden Datenschnitte vorhanden. Die Daten der anderen beiden Datenschnitte werden als Zusatzanalysen im Dossier berichtet. Laut Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers in der mündlichen Anhörung wurden die Datenschnitte in Absprache mit der europäischen Zulassungsbehörde durchgeführt. Der Einschluss der Patienten in die ELIANA-Studie war erst zum Zeitpunkt der letzten beiden Datenschnitte abgeschlossen.</p> <p>Jedoch fehlen für die aktuellen Datenschnitte vom 31. Dezember 2017 und 13. April 2018 wichtige Angaben zum Studienverlauf und zur Studiendurchführung. So war anhand der vorgelegten Zusatzanalysen kein ganzheitlicher Überblick über den Studienverlauf und den Patientenfluss zum jeweiligen Datenschnitt möglich. Darüber hinaus fehlen Angaben zur verabreichten Begleitmedikation (z.B. Brückenchemotherapie, Chemotherapie zur Lymphozytendepletion), Angaben zur Nachbeobachtungszeit der unerwünschten Ereignisse sowie eine Übersicht der Protokollverletzungen und Protokolländerungen zum jeweiligen Datenschnitt.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der pharmazeutische Unternehmer reicht mit seiner schriftlichen Stellungnahme zwar den Patientenfluss vor der Gabe von Tisagenlecleucel für alle Datenschnitte nach. Allerdings sind für die Datenschnitte vom 31. Dezember 2017 und 13. April 2018 weiterhin keine Angaben zu Protokolländerungen und Protokollverletzungen, zum Studienverlauf nach Verabreichung von Tisagenlecleucel, zu verabreichten Begleitmedikationen, zur medianen Beobachtungsdauer der verschiedenen Nachbeobachtungsphasen der Studie und zur medianen Beobachtungsdauer der Nachbeobachtung für unerwünschte Ereignisse vorhanden.</p> <p>Im Nachgang zur mündlichen Anhörung wurden weitere Angaben seitens des pharmazeutischen Unternehmers zum Datenschnitt vom 13. April 2018 gemacht (Protokolländerungen, Protokollverletzungen, mediane Dauer der Nachbeobachtung für unerwünschte Ereignisse). Es fehlen jedoch weiterhin Angaben zum Patientenfluss nach Verabreichung der Tisagenlecleucel-Infusion, zu verabreichten Begleitmedikationen und zur medianen Nachbeobachtungszeit nach Tisagenlecleucel-Infusion. Zu dem Datenschnitt vom 25. April 2017 wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine weiteren Unterlagen nach der mündlichen Anhörung nachgereicht.</p> <p>Da der Studienverlauf und die Studiendurchführung der ELIANA-Studie zu den Datenschnitten vom 31. Dezember 2017 und 13. April 2018 nicht vollständig nachvollzogen werden kann, sind diese Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auch für die ENSIGN-Studie fehlen für den aktuellen Datenschnitt wichtige Angaben zum Studienverlauf und zur Studiendurchführung (unter anderem Patientenfluss nach Tisagenlecleucel-Infusion, verabreichte Begleitmedikation (z.B. Brückenchemotherapie, Chemotherapie zur Lymphozytendepletion), Angaben zur Nachbeobachtungszeit der unerwünschten Ereignisse, Protokollverletzungen, Protokolländerungen). Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer Angaben zum Patientenfluss der ENSIGN-Studie vor Verabreichung von Tisagenlecleucel für die beiden Datenschnitte nach, adressiert jedoch nicht die anderen fehlenden Angaben zum Studienverlauf und zur Studiendurchführung.</p> <p>Im Nachgang zur mündlichen Anhörung werden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine weiteren Angaben zur ENSIGN-Studie eingereicht. Da der Studienverlauf und die Studiendurchführung der ENSIGN-Studie zu dem Datenschnitt vom 6. Oktober 2017 nicht vollständig nachvollzogen werden kann, ist dieser für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar.</p>
<p>Beherrschbares Sicherheitsprofil</p> <p>Mit Tisagenlecleucel liegt im Indikationsgebiet erstmals eine potentiell kurative Behandlungsoption vor. Einsetzbare Chemotherapien sind selbst nicht kurativ, sondern können bestenfalls eine allogene Stammzelltransplantation (alloSZT)</p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ermöglichen. Eine adäquate Bewertung von Tisagenlecleucel muss daher auch die bis dato bestehenden Therapiealternativen berücksichtigen.</p> <p>Während eine alloSZT mit schweren, teils langanhaltenden Nebenwirkungen und einer hohen behandlungsbedingten Sterblichkeitsrate assoziiert ist, ist eine behandlungsassoziierte Mortalität bei Tisagenlecleucel praktisch nicht gegeben.</p> <p>Während die mit der alloSZT assoziierten Nebenwirkungen nicht nur eine akute Beeinträchtigung der Lebensqualität, sondern auch möglicherweise lebenslange Einschränkungen mit sich bringen, sind Nebenwirkungen von Tisagenlecleucel wie hämatologische Veränderungen und Infektionen in der Regel von begrenzter Dauer, reversibel und von den Fachärzten beherrschbar. Bei für Tisagenlecleucel spezifischen Vorkommnissen wie bspw. dem Zytokinfreisetzungssyndrom enthält die Fachinformation klare Behandlungsvorgaben.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach § 35a SGB V.</p>
<p>Historischer Vergleich</p> <p>Eine vergleichende Studie ist in der vorliegenden Therapiesituation ethisch nicht vertretbar. Da bereits in der frühen Phase I Hinweise auf eine dramatische Wirksamkeit gegeben</p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>waren, hätte man Patienten in einem Vergleichsarm eine potenziell aussichtsreichere Therapie mit allen Konsequenzen bewusst vorenthalten müssen. Die Wirksamkeit und Sicherheit wurde daher in einarmigen Studien untersucht.</p> <p>Ein Vergleich von Tisagenlecleucel mit einer historischen Kontrolle wurde im Zulassungsverfahren von der EMA akzeptiert. Nach einer vom pU durchgeführten breiten Recherche diente die Selektion der historischen Kontrollen dem Ziel, Studien mit Patienten innerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets zu identifizieren, deren Behandlungsregime dem bis dato gültigen Therapiestandard entsprechen. Die Selektionskriterien sollten Unterschiede in den Studienbedingungen und -populationen minimieren. Auch bezüglich des Alterssegments und des Krankheitsstatus sind die für die historische Kontrolle berücksichtigten Studien im Versorgungskontext relevant.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass eine adäquate Auswahl der Kontrollen erfolgt ist und diese vom G-BA berücksichtigt werden sollten.</p>	<p>Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel für das vorliegende Anwendungsgebiet legt der pharmazeutische Unternehmer insgesamt sieben indirekte Vergleiche gegenüber historischen Vergleichspopulationen aus publizierten Studien vor.</p> <p>Fünf der herangezogenen historischen Vergleichspopulationen passen nicht zum vorliegenden Anwendungsgebiet oder es liegen keine Informationen zur konkreten ALL-Diagnose und/oder zum Krankheitsstatus der Patienten vor. Aus der Publikation von Miano et al. von 2012 geht nicht hervor um welchen Subtyp der ALL es sich handelt (B- oder T-Zell-ALL). In den Studien von Locatelli et al. (2009), Jeha et al. (2006) und Stackelberg et al. (2011) liegt der Anteil von Patienten mit einer B-Zell-ALL teilweise weit unter 80 %. Eine getrennte Darstellung der Daten zu Patienten mit einer B-Zell-ALL ist nicht vorhanden. Darüber hinaus liegt für die Publikation von Stackelberg et al. von 2011 keine Information dazu vor, ob die Patienten rezidiert oder refraktär waren. In der Publikation von Hijjiya et al. von 2011 haben 84 % der Patienten eine B-Zell-ALL, allerdings sind die Angaben zum Krankheitsstatus unvollständig, da ausschließlich Angaben zur Refraktärität der Patienten, aber nicht zum Rezidiv enthalten sind.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei der Vergleichspopulation von Locatelli et al. (2017) handelt es sich um ein Kongressabstract aus dem bedeutsame und prognostisch relevante Patientencharakteristika, wie das Geschlecht, der Karnofsky-Index, die Anzahl der Vortherapien, das Vorliegen einer extramedullären Erkrankung und die Zeit seit der ALL-Diagnose nicht hervorgehen. Darüber hinaus fehlen Angaben zum Studienverlauf und zur Operationalisierung der Endpunkte. Somit kann weder die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen noch der erhobenen Endpunkte beurteilt werden.</p> <p>Die Studie von Stackelberg et al. von 2016, in der Blinatumomab in pädiatrischen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL untersucht wird, liegt größtenteils im zugelassenen Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel. Es fehlen jedoch weitergehende Angaben zu Patientencharakteristika wie dem Karnofsky-Index, dem Vorliegen einer extramedullären Erkrankung, der Anzahl der Vortherapien und dem Alter bei Erstdiagnose. Zudem scheint der Krankheitsstatus der Patienten, beispielsweise Refraktärität, zwischen der Studie von Stackelberg et al. und den Studien ELIANA und ENSIGN unterschiedlich definiert zu sein. Vor dem Hintergrund der oben angemerkten defizitären Datenlage zu den Studien ELIANA und ENSIGN kann daher deren Vergleichbarkeit mit der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studie von Stackelberg et al. von 2016 derzeit nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilt werden.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier einen Matched Adjusted Indirect Comparison (MAIC) vor, bei der</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unterschiede zwischen den historischen Kontrollpopulationen und den Studien ELIANA und ENSIGN hinsichtlich einiger Charakteristika angepasst werden. Alle Unterschiede können aufgrund der limitierten Power eines MAIC nicht berücksichtigt werden. Zudem kann bei einer MAIC keine Anpassung für fehlende Informationen vorgenommen werden. Der pharmazeutische Unternehmer passt dabei die Charakteristika der ELIANA und ENSIGN-Studien denen der historischen Vergleichspopulation an und nicht umgekehrt, was das übliche methodische Vorgehen darstellen würde. Dies wird nicht als adäquat erachtet. Zudem bestehen trotz der durchgeführten Anpassungen mittels des MAIC Unterschiede zwischen der adjustierten Studienpopulation und der historischen Kontrollpopulation. Es konnte somit nicht überzeugend dargelegt werden, dass mittels des MAIC ein valider Vergleich zwischen der Studien- und der historischen Kontrollpopulation möglich ist.</p> <p>In der Gesamtschau der vorgelegten indirekten Vergleiche liegen neben den beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der historischen Kontrollpopulationen auch auf der Seite der mit Tisagenlecleucel behandelten Patientenpopulation erhebliche Unsicherheiten aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus den Studien ELIANA und ENSIGN vor. Daher können keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel auf Grundlage der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche abgeleitet werden.</p>

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

5.10 Stellungnahme der Miltenyi Biotec GmbH

Datum	07. Januar 2019
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel, Kymriah (ALL)
Stellungnahme von	Miltenyi Biotec GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Miltenyi Biotec GmbH

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

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Miltenyi Biotec GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Laut GBA-Nutzenbewertung vom 17. Dezember 2018 (S. 90) werden die Daten der PEDICAR-Studie aufgrund der nicht einmaligen Infusion des Präparats für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p> <p>Miltenyi Biotec ist der Meinung, dass die o.g. Studie die Wirksamkeit des Präparats abbildet und deshalb berücksichtigt werden sollte.</p> <p>Begründung: Die Ergebnisse der PEDICAR-Studie wurden von Maude et al. im Jahr 2014 publiziert. Auch wenn im Studiendesign aus Sicherheitsgründen die Gabe des Präparats in aufgeteilten Dosen vorgesehen war, ist diese Studie aufgrund der äußerst kleinen mit dieser Therapie zu behandelnden Patientenpopulation unbedingt wegen der gezeigten vergleichbaren Wirksamkeit zur ELIANA-Studie zu berücksichtigen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die o.g. Studie sollte für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>	<p>Bei der supportiven Studie PEDICAR handelt es sich um eine einarmige Phase I/II-Studie, die Tisagenlecleucel bei Patienten im</p>

Stellungnehmer: Miltenyi Biotec 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>Alter zwischen 1 und 24 Jahren mit CD19-positiver Leukämie oder CD-19 positivem Lymphom, die refraktär oder chemoresistent sind, untersucht. Es ist unklar ob Patienten mit rezidivierter Erkrankung sich im primären oder späteren Rezidiv befanden. Somit ist unsicher, inwieweit die Patientenpopulation zum zugelassenen Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel passt. Zudem konnte Tisagenlecleucel über einen Zeitraum von 16 Tagen oder länger mehrfach per Infusion verabreicht werden. Eine Auswirkung auf die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte durch die nicht zulassungskonforme Gabe kann nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten wird die vorliegende Studie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Literaturverzeichnis

Maude et al., N Engl J Med 2014;371:1507-17.

5.11 Stellungnahme der DGHO, DAG-KBT, GMALL, GPOH

Datum	7. Januar 2019
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel
Stellungnahme von	DGHO, DAG-KBT, GMALL, GPOH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Mit dem Verfahren zu Tisagenlecleucel (Kymriah®) für die Therapie der Akuten Lymphatischen Leukämie (ALL) wird nach Blinatumomab und Inotuzumab Ozogamicin ein drittes neues Arzneimittel in dieser Entität bewertet. Tisagenlecleucel ist das erste, in Deutschland eingeführte Arzneimittel aus der Gruppe der CAR-T Zellen (Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen). Es ist zugelassen als Monotherapie für Patienten* im Alter bis zu 25 Jahre mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-ALL. Das Verfahren wird im Rahmen seines Status als Medikament für seltene Erkrankungen (Orphan Drug Status) durchgeführt. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens. Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Kategorisierung des Zusatznutzens. Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Für die frühe Nutzenbewertung liegen Daten einarmiger Studien vor.• Tisagenlecleucel führt bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit rezidivierter/refraktärer ALL in den einarmigen Studien zu Raten kompletter Remissionen zwischen 60 und 95%, einschl. MRD (Minimal Residual Disease) - Negativität, sowie zu einer Rate ereignisfreien und Gesamtüberlebens nach 30 Monaten von über 50%.• Besondere, schwere Nebenwirkungen sind das Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine-Release-Syndrom), ein Tumorlysesyndrom und das CAR-T-Cell-Related Encephalopathy Syndrom (CRES). Spätfolge der Therapie kann eine substituionspflichtige Hypogammaglobulinämie sein. <p>Tisagenlecleucel ist eine neue vielversprechende Therapieoption mit kurativem Potenzial.</p>	

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zum Management von qualifizierter Indikationsstellung, Therapiedurchführung und Nebenwirkungen schlagen wir die Festlegung qualitätssichernder Maßnahmen vor. Im Anhang zu dieser Stellungnahme haben wir Vorschläge entwickelt für</p> <ul style="list-style-type: none">• Strukturkriterien von CAR-T-Zellzentren (Anhang A)<ul style="list-style-type: none">○ Fachspezifische Kompetenz in der Behandlung von Patienten mit der jeweiligen malignen Grundkrankheit○ Zelltherapeutische Kompetenz im Umgang mit genmodifizierten, autologen Zellen○ Intensivmedizinische Kompetenz in der Behandlung schwerer Komplikationen• Indikationskriterien zur Auswahl der geeigneten Patienten (Anhang B)<ul style="list-style-type: none">○ Kinder/Jugendliche (Anhang B1)○ Junge Erwachsene (Anhang B2) <p>Mit diesen Vorschlägen soll eine flächendeckende, qualifizierte Versorgung von Patienten mit CAR-T-Zellen gesichert werden.</p> <p>* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Die Akute Lymphoblastische Leukämie (ALL) ist eine seltene maligne, hämatologische Erkrankung. Die Gesamtinzidenz der ALL liegt bei 1,1/100.000 im Jahr. Der absolute Häufigkeitsgipfel liegt im Kindesalter. Hier ist die ALL mit einer Inzidenz von 3,3/100.000 Einwohner <15 Jahre die häufigste Krebserkrankung [1]. Bei über 50-jährigen Patienten steigt die Inzidenz erneut langsam an und erreicht einen zweiten Häufigkeitsgipfel im Alter über 80 Jahren (2,3/100.000) [2]. Man findet eine leichte Prädominanz des männlichen Geschlechts (1,2-1,4:1,0). B-Vorläufer-ALL</p>	

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sind etwa 4mal häufiger als T-Vorläufer-ALL.</p> <p>Das klinische Bild der ALL ist charakterisiert durch die Proliferation und Akkumulation maligne entarteter, unreifer lymphatischer Blasten in Knochenmark, Blut, lymphatischem und nicht-lymphatischem Gewebe. Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb weniger Monate zum Tod.</p> <p>Die ALL-Therapie bei Kindern wird risikoadaptiert mit geprüften Polychemotherapieelementen durchgeführt. Weltweit standardsetzend waren die Ergebnisse der deutschen BFM-Studiengruppe. Die Therapie hat das Ziel, durch frühe Therapieintensivierung einer Resistenzentwicklung vorzubeugen. Die Indikation zur allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) besteht bei der ALL bei einer Subgruppe mit besonders schlechter Prognose, die sich aus primär genetisch definierten ALL -Subtypen, und aus Patienten mit schlechtem Therapieansprechen zusammensetzt. Die Überlebensraten betragen in Abhängigkeit von den initialen Risikofaktoren bei der ALL im Durchschnitt 85% [1].</p> <p>Auch bei den erwachsenen Patienten ist der Therapieanspruch kurativ. Der Standard in Deutschland und in vielen Ländern weltweit wurde durch die Studien der GMALL (German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia) etabliert [2]. Neben der Polychemotherapie stehen für die Behandlung dieser Patienten auch mehrere Arzneimittel zur zielgerichteten Therapie zur Verfügung. Die Langzeitüberlebensraten jüngerer Erwachsenen haben sich in den letzten Jahrzehnten verbessert und liegen über 50%.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach § 35a SGB V.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Therapie der ALL wird altersunabhängig in mehrere Phasen unterteilt: Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie [1, 2]. Ziel der Induktionstherapie ist eine komplette Remission (CR) der Erkrankung. Das Erreichen einer CR ist Grundvoraussetzung für ein Langzeitüberleben bzw. Heilung der Erkrankung. Die Therapieabschnitte Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie dienen der Aufrechterhaltung der kompletten Remission</p>	

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>und werden unter dem Begriff der Postremissionstherapie zusammengefasst. Unter dem Begriff der Konsolidationstherapie wird auch die allogene Knochenmark- bzw. Blutstammzelltransplantation (SZT) subsummiert.</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit des Rezidivs ist in den ersten beiden Jahren nach Erreichen der CR am höchsten. Frühe Rezidive sind prognostisch ungünstig. Die mittlere Überlebenszeit für Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL liegt im Bereich von Monaten. Allerdings sind die Patientenkollektive sowohl bei den Kindern als auch bei den Erwachsenen sehr heterogen [3, 4, 5]. Prognostisch besonders ungünstig bei den Patienten mit B-Zell-ALL sind ein frühes Knochenmark-Rezidiv, refraktäre Rezidive oder ein Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie. Die Erfolgsaussichten einer Rezidivtherapie sind deutlich schlechter als bei der Erstdiagnose, die Heilungsraten mit Standardchemotherapie liegen bei Erwachsenen unter 20% [6] und bei Kindern mit Hochrisikorezidiven, insbesondere nach bereits erfolgter allogener Stammzelltransplantation, mit etwa 30% auch nicht nennenswert höher [7, 8, 9].</p> <p>In den letzten Jahren wurden mehrere neue Arzneimittel für die Therapie der rezidivierten oder refraktären ALL von der EMA zugelassen:</p> <p>Tabelle 1: Neue Arzneimittel bei der rezidivierten/refraktären ALL</p> <table border="1" data-bbox="138 1117 1541 1375"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Substanzklasse</th> <th rowspan="2">Arzneimittel</th> <th colspan="3">Zulassung</th> <th rowspan="2">Zusatznutzen (G-BA)</th> </tr> <tr> <th>Indikation</th> <th>Alter</th> <th>Zeitpunkt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Bispezifische Antikörper</td> <td rowspan="2">Blinatumomab</td> <td>B-Zell-Vorläufer ALL, CD19+, Ph-</td> <td>Erwachsene</td> <td>12/2014</td> <td rowspan="2">beträchtlich</td> </tr> <tr> <td>B-Zell-Vorläufer ALL, CD19+, Ph-,</td> <td>Kinder >1 Jahr</td> <td>11/2018</td> </tr> </tbody> </table>	Substanzklasse	Arzneimittel	Zulassung			Zusatznutzen (G-BA)	Indikation	Alter	Zeitpunkt	Bispezifische Antikörper	Blinatumomab	B-Zell-Vorläufer ALL, CD19+, Ph-	Erwachsene	12/2014	beträchtlich	B-Zell-Vorläufer ALL, CD19+, Ph-,	Kinder >1 Jahr	11/2018	
Substanzklasse			Arzneimittel	Zulassung			Zusatznutzen (G-BA)												
	Indikation	Alter		Zeitpunkt															
Bispezifische Antikörper	Blinatumomab	B-Zell-Vorläufer ALL, CD19+, Ph-	Erwachsene	12/2014	beträchtlich														
		B-Zell-Vorläufer ALL, CD19+, Ph-,	Kinder >1 Jahr	11/2018															

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
Antikörper-Konjugat	Inotuzumab Ozogamicin	B-Zell-Vorläufer CD22+	ALL,	Erwachsene	6/2017	gering																	
CAR-T-Zellen	Tisagenlecleucel	B-Zell-ALL		≤25 Jahre	8/2018																		
<p>Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen) sind eine neue Form der Immuntherapie von Krebspatienten. Sie beruhen auf der gentechnischen Veränderung von Immunzellen des Patienten*. Die Zellen des Patienten (autologe T-Zellen) werden zunächst mittels Leukapherese gewonnen. Dann werden sie im Labor mit dem Gen eines spezifischen Rezeptors transduziert, expandiert und nach entsprechender Vorbereitung dem Patienten retransfundiert. Die auf diese Weise Gen-modifizierten T-Zellen können jetzt HLA-unabhängig Antigene auf der Oberfläche von malignen Zellen im Körper des Patienten erkennen und abtöten. Diese neue Technologie hat Potenzial bei unterschiedlichen Krebserkrankungen [10]. Tisagenlecleucel ist ein Anti-CD19-CAR-T-Zellprodukt. Daten zur Wirksamkeit bei der akuten B-Zell-Leukämie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Tisagenlecleucel bei Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Patienten</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>CR²</th> <th>EFÜ³</th> <th>ÜL⁴</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ELIANA Dossier</td> <td>B-Zell-ALL⁵, 3-21 Jahre</td> <td>-</td> <td>Tisagenlecleucel</td> <td>79</td> <td>82,3⁶</td> <td>52,6⁸</td> <td>58,9⁸</td> </tr> </tbody> </table>								Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CR ²	EFÜ ³	ÜL ⁴	ELIANA Dossier	B-Zell-ALL ⁵ , 3-21 Jahre	-	Tisagenlecleucel	79	82,3 ⁶	52,6 ⁸	58,9 ⁸
Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CR ²	EFÜ ³	ÜL ⁴																
ELIANA Dossier	B-Zell-ALL ⁵ , 3-21 Jahre	-	Tisagenlecleucel	79	82,3 ⁶	52,6 ⁸	58,9 ⁸																

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ENSIGN Dossier	B-Zell-ALL, lymphoblastisches Lymphom, 3-21 Jahre	-	Tisagenlecleuce I	58	60,3	44,0⁸	45,7⁸	
PEDICAR Dossier	CD19+ ALL oder Lymphom, 1-24 Jahre	-	Tisagenlecleuce I	56	94,6	42,6⁹	48,1⁹	
<p>¹ N – Anzahl Patienten; ² CR – Rate kompletter Remissionen (CR, CRi), in %; ³ EFÜ – ereignisfreie Überlebensrate, in %; ⁴ ÜL – Gesamtüberlebensrate in %; ⁵ ALL – akute lymphoblastische Leukämie; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁸ Rate nach 30 Monaten; ⁹ Rate nach 54 Monaten;</p> <p>In einer aktuellen Analyse mit einem medianen Follow-up nach 24 Monaten (maximal 35 Monate), die beim 60. Annual Meeting der American Society of Hematology im Dezember 2018 in San Diego vorgestellt wurde [14], konnten von 113 gescreenten Patienten 97 in die Phase II Studie eingeschlossen werden. 79 Patienten haben die Zelltherapie erhalten. 82% dieser Patienten haben innerhalb von 3 Monaten eine vollständige Remission (CR/CRi) erreicht, von denen 98% durchflusszytometrisch und 80% genetisch (Next-Generation-Sequenzierung) MRD-negativ waren. Von 65 Patienten mit CR/CRi, die ausreichend lange nachverfolgt werden konnten, waren nach 12 und 18 Monaten noch 66% und nach 24 Monaten noch 62% in Remission.</p> <p>Tisagenlecleucel wurde im Juli 2017 von der FDA und im August 2018 von der European Medicines Agency (EMA) für die Behandlung von Kindern und Erwachsenen (bis 25 Jahre) mit ALL der B-Zellreihe zugelassen, beschränkt auf Patienten mit rezidivierter bzw. refraktärer Erkrankung nach Standardtherapien.</p>								Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach § 35a SGB V.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Tisagenlecleucel</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Geeignet zum Vergleich ist eine patientenindividuelle Therapie, die vor allem die bisher durchgeführten Therapien und das Ansprechen berücksichtigt. Zu den Therapieoptionen im Rezidiv bzw. bei Refraktärität gehören Polychemotherapie, Blinatumomab und (bei Erwachsenen) Inotuzumab Ozogamicin. Diese Optionen sind per se in dieser Indikation nicht kurativ. Bei der ALL des Erwachsenen haben randomisierte Studien eine Überlegenheit von Blinatumomab und Inotuzumab gegenüber Standard-Chemotherapien gezeigt. Bei Kindern liegen bisher keine Ergebnisse von Phase III-Studien für Blinatumomab vor, die Erfahrungen mit Inotuzumab Ozogamicin sind begrenzt. Bei Erreichen einer Remission kann eine potenziell kurative Therapie mit einer Stammzelltransplantation erfolgen.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

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. 2. Studien</p> <p>Basis der Nutzenbewertung sind vor allem die Daten der beiden einarmigen Studien B2202 (ELIANA) und B2205J (ENSIGN) sowie die 2012 initiierte Vorgängerstudie B2101J (PEDICAR). Die Zulassungsstudien wurden schwerpunktmäßig in den USA durchgeführt, ELIANA wurde auch unter deutscher Beteiligung durchgeführt. Primärer Endpunkt dieser Studien war die Ansprechrate.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [11, 12, 13].</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach § 35a SGB V.</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.</p> <p>Die 30- bzw. 54-Monats-Überlebensraten lagen unter Tisagenlecleucel zwischen 45 und 60%. Diese Raten sind höher als die Überlebensraten</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

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)
	der randomisierten Studien bei Erwachsenen zu Blinatumomab und zu Inotuzumab Ozogamicin bei Erwachsenen. Allerdings wurden in diesen Studien ältere Erwachsene als in den Zulassungsstudien zu Tisagenlecleucel untersucht, das medianes Alter lag >30 Jahre. Die Überlebensraten unter Tisagenlecleucel liegen auch höher als in einer pädiatrischen Studie mit Blinatumomab [15].	Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach § 35a SGB V.
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben 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 30- bzw. 54-Monats-Überlebensraten lagen unter Tisagenlecleucel zwischen 40 und 55%.	Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

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)
	4. 3. 2. 2. Remissionsrate Die Raten kompletter Remissionen (CR und CRi) lagen unter Tisagenlecleucel in den einarmigen Studien zwischen 60 und 95%. Die Rate an Minimal Residual Disease negativen (MRD) Remissionen lag zwischen 70,8% und 89.3%. Das Erreichen einer kompletten Remission stellt für die ALL einen patientenrelevanten Parameter dar. Im Status der Remission erreichen die Patienten eine Wiederherstellung der normalen Blutbildung und können in der Regel das Krankenhaus verlassen. Dies ist eine der wesentlichen Voraussetzungen für eine Verbesserung der Lebensqualität.	Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach § 35a SGB V.
	4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Die Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in ELIANA mittels des EQ-5D-VAS-Fragebogens und der PedsQL-Skalen erhoben. Nach 3 Monaten zeigten 68,3% der antwortenden Patienten im EQ-5D-VAS-Fragebogen eine Verbesserung, die im weiteren Krankheitsverlauf im Wesentlichen konstant blieb.	Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 liegt in ELIANA und ENSIGN bei 89,9 bzw. 86,2, die Rate schwerer Therapiebezogener Ereignisse bei 74,7 bzw. 72,4%. Charakteristische Nebenwirkungen von Tisagenlecleucel sind</p> <ul style="list-style-type: none">- Zytokinfreisetzungssyndrom: der Schweregrad reicht von milden Verläufen bis zu fulminanten Krankheitsbildern mit Multiorganversagen.- Neurologische Symptome, vor allem das CAR-T-Cell-Related Encephalopathy Syndrome (CRES): Auch dieses Krankheitsbild ist individuell variabel, Verläufe reichen von milden neurologischen Symptomen bis zu schwerem Hirnödem und einem Status epilepticus.- Spätfolge der Therapie kann eine substituionspflichtige Hypogammaglobulinämie durch die in der Regel langanhaltende B-Zell-Depletion sein. <p>Weitere häufige Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 sind</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

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>Thrombozytopenie, Anämie und Neutropenie, auch febrile Neutropenie.</p> <p>Einschränkend muss angemerkt werden, dass die Bewertung insbesondere der hämatologischen Toxizität schwierig ist. Patienten mit refraktärer oder rezidivierender ALL haben krankheitsbedingt häufig schon vor Therapie eine relevante Zytopenie, d.h. eine Therapie kann diese nicht im Sinne höhergradiger UEs verändern.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach § 35a SGB V.</p>
	<p>4. 4. Bericht des G-BA</p> <p>Der Bericht des G-BA setzt sich sorgfältig mit dieser neuen Therapieform auseinander. Er geht von der initialen Patientenpopulation (ITT – Intent to treat) und bezieht auch Patienten mit ein, bei denen keine CAR-T-Zell-Therapie durchgeführt wurde.</p> <p>Das ereignisfreie Überleben wird leider nicht als Endpunkt ausgewertet. Dieser Endpunkt ist sehr relevant, da er einen strengeren Maßstab an die Effektivität der Therapie als die Gesamtüberlebenszeit (Overall Survival) stellt.</p>	
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

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 Tisagenlecleucel steht nach Blinatumomab und Inotuzumab Ozogamicin das dritte neue Arzneimittel für die Therapie von Patienten mit rezidivierter/refraktärer ALL zur Verfügung. Im Unterschied zu Blinatumomab und Inotuzumab wurde Tisagenlecleucel vorrangig in einer pädiatrischen Patientenpopulation untersucht. Selbst unter Berücksichtigung der Tatsache, dass einige in die Studie eingeschlossenen Patienten nicht behandelt werden konnten, sind die Rate kompletter Remissionen in einer dezidiert ungünstig selektionierten, stark vorbehandelten Patientenkohorte hoch und die Überlebensrate nach 30 Monaten vielversprechend. Ebenfalls hoch ist die Rate schwerer, spezifischer Nebenwirkungen. Daraus ergeben sich für die Therapieindikation, die Therapiedurchführung und für die frühe Nutzenbewertung folgende Überlegungen:</p> <p>a.) Indikationskriterien</p> <p>Die optimale Positionierung für CAR-T-Zellen im Therapiealgorithmus von Kindern und jungen Erwachsenen mit rezidivierter/refraktärer ALL ist unklar. Zum Zeitpunkt des Startes der Zulassungsstudien standen Blinatumomab und Inotuzumab Ozogamicin nicht regelhaft zur Verfügung.</p>	<p>C. <u>Zulassungsrechtliche Anforderungen</u> Die Vorgaben der Fachinformation und des im Rahmen der Zulassung vereinbarten Risk Management Plans (RMP) sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

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 betroffenen wissenschaftlichen Fachgesellschaften schlagen vor, das Stadium einer rezidivierten/refraktären ALL auf dem Hintergrund des deutschen Versorgungskontextes zu definieren, siehe Anhang B.</p> <p>b.) Strukturkriterien</p> <p>Aufgrund der hohen Rate spezifischer Nebenwirkungen von Anti-CD19-CAR-T-Zellen, des hohen logistischen Aufwands und der hohen Kosten schlagen wir vor, die CAR-T-Zelltherapie zunächst an einer begrenzten Anzahl von qualifizierten Institutionen durchzuführen. Wir haben deshalb einen Kriterienkatalog erarbeitet. Dieser Kriterienkatalog basiert auf Vorschlägen von Experten (in alphabetischer Reihenfolge) aus DAG-KBT, DGHO, GKV-SV, GPOH, KCO, MDK u.a. Er wurde im Anschluss an einen Workshop der DGHO vom 2. Juli 2018 in Berlin erarbeitet, an dem u. a. Vertreter der medizinischen Wissenschaft, der regulatorischen Behörden, der Kostenträger, der Krankenhäuser und der pharmazeutischen Industrie teilgenommen haben. Basis dieser Vorschläge sind auch die ersten Erfahrungen in der Anwendung von CAR-T-Zellen in Deutschland.</p> <p>Ziel dieses Papiers ist die Beschreibung von Voraussetzungen für eine</p>	<p>Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation sowie die im Rahmen der Zulassung vereinbarten Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung von Kymriah® (Wirkstoff: Tisagenlecleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. Januar 2019):</p> <p>https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_de.pdf</p> <p>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 4 Dosen Tocilizumab am Behandlungsort, zur Bereitstellung</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

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>qualitätsgesicherte Durchführung der CAR-T-Zelltherapie in Deutschland. Dazu müssen unterschiedliche Kompetenzen gebündelt werden:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Fachspezifische Kompetenz in der Behandlung von Patienten mit der jeweiligen malignen Grundkrankheit2. Zelltherapeutische Kompetenz im Umgang mit genmodifizierten, autologen Zellen3. Intensivmedizinische Kompetenz in der Behandlung schwerer Komplikationen <p>Die folgenden Vorschläge sind ein Kompromiss zwischen den Anforderungen an eine flächendeckende Versorgung und dem Ziel einer möglichst steilen Lernkurve im Umgang mit dieser innovativen Therapie. Hierfür sollen in der Einführungsphase CAR-T-Zellzentren etabliert werden, in denen alle oben skizzierten und unten detailliert dargestellten, inhaltlichen und strukturellen Voraussetzungen erfüllt sein müssen.</p>	<p>relevanter Informationen für die Patienten und zur vollständigen und angemessenen Berichterstattung von Nebenwirkungen.</p> <p>Das Schulungsprogramm für Patienten soll über die Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen aufklären sowie die Notwendigkeit erklären, die Symptome sofort dem behandelnden Arzt zu melden, für mindestens 4 Wochen nach der Infusion von Tisagenlecleucel in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.</p> <p>D. <u>Weitere Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Tisagenlecleucel in qualifizierten Behandlungseinrichtungen</u></p> <p>Vor dem Hintergrund der hoch malignen und weit fortgeschrittenen Erkrankung der hier betrachteten Patienten, der notwendigen immunsupprimierenden Maßnahmen für die Anwendung von Tisagenlecleucel als auch der möglichen sehr schweren CAR-T-</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

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>Zellspezifischen Nebenwirkungen wie CRS²⁶ und CRES²⁷ stellt die Behandlung mit Tisagenlecleucel eine hochspezialisierte und komplexe medizinische Leistung dar.</p> <p>Entsprechend den Angaben der Fachinformation muss das Arzneimittel an einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden. Die Therapie sollte unter der Leitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal begonnen und überwacht werden, das Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Malignomen besitzt und für die Anwendung von Tisagenlecleucel und das Management von Patienten, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, geschult ist.</p> <p>Für eine optimale Nutzen-Risiko-Abwägung für den jeweiligen Patienten und für die Gewährleistung der Patientensicherheit durch eine schnelle und sachgerechte Versorgung unter anderem bei</p>

²⁶ Zytokin-Freisetzungssyndrom

²⁷ CAR-T-bezogenes Enzephalopathie-Syndrom

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

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>einem Auftreten der CAR-T-Zell-spezifischen Nebenwirkungen wie CRS²⁶ und CRES²⁷ ist eine optimale Struktur- und Prozessqualität der Behandlungseinrichtung erforderlich. Darüber hinaus muss die Infrastruktur der Behandlungseinrichtung einen adäquaten Umgang mit dem finalen Zellprodukt gewährleisten, da eine falsche Handhabung die Viabilität der CAR-T-Zellen und damit die Wahrscheinlichkeit auf einen möglichen Therapieerfolg relevant einschränken kann.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist es zur Gewährleistung einer in der Qualität gesicherten zweckmäßigen Versorgung mit dem Arzneimittel, insbesondere unter dem Gesichtspunkt der Gewährleistung hinreichender Patientensicherheit, sachgerecht, aber auch erforderlich nähergehende Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung des Arzneimittels, insbesondere im Hinblick auf die hinreichende Qualifikation einer Behandlungseinrichtung festzustellen.</p> <p>Unter Berücksichtigung der übereinstimmenden Empfehlungen der</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

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>sachverständigen Organisationen und Personen der medizinischen Wissenschaft und Praxis im Rahmen der Nutzenbewertung geht der G-BA davon aus, dass eine qualitätsgesicherte Versorgung mit dem Arzneimittel Tisagenlecleucel nach Maßgabe der nachfolgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung erfolgen kann. Danach darf Tisagenlecleucel nur an einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden, welche mindestens folgende Kriterien erfüllen muss.</p> <p>2. Anforderungen an die Qualifikation der Behandlungseinrichtung</p> <p>2.1 Umfangreiche Erfahrung in der Behandlung der jeweiligen malignen Grunderkrankung</p> <p>2.1.1 Bei Erwachsenen dokumentiert durch die Behandlung von > 20 Fällen mit dieser Diagnose (C91.0 nach ICD-10-GM-2018) in der Behandlungseinrichtung innerhalb von 3 Jahren und die Teilnahme an Studien der German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

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>Leukemia (GMALL) oder einer vergleichbaren multizentrischen Studiengruppe.</p> <p>Begründung:</p> <p>Die Festlegung einer Mindestmenge in Form von Krankheitsfallzahlen als Nachweis für eine hinreichende Erfahrung zur Versorgung mit dem Arzneimittel ist sachgerecht und begründet. Die Befugnis zur Festlegung von Mindestmengen findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs.1 Satz 3 Nr. 6 i.V.m Abs.3 SGB V. Danach soll der G-BA mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung auch Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung mit dem Arzneimittel festlegen. Aus der allgemein gehaltenen Befugnis ist zu schließen, dass der Gesetzgeber den Gestaltungsspielraum des G-BA nicht von vornherein auf einen abschließenden Katalog von Maßnahmen zur qualitätsgesicherten Anwendung beschränken wollte. Daraus, dass die Bestimmung von</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

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>Mindestmengen in § 35a Abs.1 Satz 3 Nr.6 i.V.m. Abs.3 SGB V nicht ausdrücklich als Maßnahme zur qualitätsgesicherten Anwendung von Arzneimitteln erwähnt wird, kann daher nicht gefolgert werden, dass diese von der Befugnis nicht erfasst ist. Dem entspricht, dass nach der Rechtsprechung des BSG als Maßnahme der Qualitätssicherung generell auch geeignete Vorgaben zu Mindestmengen (z.B. in Form von Mindestpatientenzahlen) in Betracht kommen. Dass Mindestmengen grundsätzlich ein Instrument der Qualitätssicherung sein können, unterliege keinem Zweifel (BSG, Urt. vom 29.11.2017 – B 6 KA 32/16 R, zit. nach juris, Rn.37 ff.). Ausgehend von der grundsätzlichen Eignung und sozialrechtlichen Anerkennung von Mindestmengen als Instrument der Qualitätssicherung kann daher aus im SGB V getroffenen speziellen Regelungen zu Mindestmengen als Voraussetzung für die Erbringung bestimmter Leistungen durch</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

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>Krankenhäuser nicht gefolgert werden, dass Mindestmengen in allen anderen Bereichen als Instrument der Qualitätssicherung vollständig ausgeschlossen wären (Vgl. BSG, Ur. vom 29.11.2017 – B 6 KA 32/16 R, zit. nach juris, Rn.38). Im Lichte dieser Betrachtung eröffnen die Regelungen in § 35a Abs.1 Satz 3 Nr.6 i.V.m. Abs.3 SGB V dem G-BA einen entsprechend hinreichend weiten Gestaltungsspielraum zur Festlegung von Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Arzneimitteln, der auch die Bestimmung von Mindestmengen miteinschließt.</p> <p>Die r/r B-Zell-ALL ist ein seltenes Leiden, welches in Deutschland jährlich weit weniger als 1.000 Patienten betrifft. Die Behandlung der r/r B-Zell-ALL stellt eine hochspezialisierte und komplexe Leistung dar, welche ein besonderes Maß an Übung und Erfahrung voraussetzt. Für eine medizinisch adäquate Indikationsstellung ist mangels vergleichender Studiendaten die individuelle</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

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>Abwägung zwischen den verfügbaren Therapiealternativen notwendig. Eine hinreichende therapeutische Erfahrung in der Behandlung der B-Zell-ALL ist daher unerlässlich, um bei multiple vorbehandelten Patienten das Nutzen-Risiko-Verhältnis für den Einsatz von Tisagenlecleucel gegenüber anderen möglichen Therapiealternativen patientenindividuell adäquat abschätzen zu können. Studiendaten für den Zusammenhang zwischen Behandlungsmenge und Mortalität konkret für die Indikation r/r B-Zell-ALL liegen zwar nicht vor. Allerdings konnte für die Erkrankung akute myeloische Leukämie (AML), welche hinsichtlich ihrer Krankheitscharakteristika und des Therapieverlaufs eine ähnliche Komplexität aufweist, ein Zusammenhang zwischen Behandlungsmenge und Mortalität nachgewiesen werden²⁸. Aus diesen Gesichtspunkten</p>

²⁸ Giri et al. Impact of hospital volume on outcomes of patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia: a matched cohort study. Blood 2015 125:3359-3360

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

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>besteht die begründete Wahrscheinlichkeit, dass durch eine Mindestmenge für Krankheitsfallzahlen erhebliche Qualitätsvorteile im Hinblick auf die hier vorliegende hochspezialisierte und komplexe medizinische Leistung zu erwarten sind.</p> <p>Die Dokumentation der Behandlungsfälle erfolgt nach Maßgabe der vom G-BA auf dem Gebiet der Qualitätssicherung beschlossenen Regelungen. Die Anwendung der vom G-BA beschlossenen Regelungen auf dem Gebiet der Qualitätssicherung bleibt nach Ziffer 3 der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung unberührt.</p> <p>2.1.2 Bei Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr: Erfüllung der Anforderungen der Richtlinie zur Kinderonkologie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA).</p> <p>2.2 Umfangreiche Erfahrung in der Zelltherapie</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

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>2.2.1 Bei Erwachsenen dokumentiert durch Meldung von > 120 allogenen Ersttransplantationen an das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen / European Bone Marrow Transplantation Registry (DRST/EBMTR) innerhalb der 3 letzten ausgewerteten Jahre.</p> <p>2.2.2 Bei Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr dokumentiert durch Nachweis von allogenen Transplantationen in dieser Altersgruppe durch Meldung an DRST/EBMTR innerhalb der 3 letzten ausgewerteten Jahre.</p> <p>Begründung:</p> <p>Die Anwendung von Tisagenlecleucel stellt unter anderem aufgrund der dafür im überwiegenden Fall notwendigen immunsupprimierenden Maßnahmen und der möglichen schweren Nebenwirkungen einen hochkomplexen Behandlungsansatz dar. Aufgrund der Neuartigkeit des Therapieansatzes kann ein</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

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>Zusammenhang zwischen Behandlungsmenge und Behandlungsqualität konkret für Tisagenlecleucel bzw. CAR-T-Zellen derzeit im Rahmen von Studien nicht nachgewiesen werden. Daher wird im vorliegenden Fall das medizinisch nächstliegende und für die vorliegende Indikation und Behandlungssituation etablierte Therapiekonzept der allogenen Stammzelltransplantation herangezogen. Analog zu den CAR-T-Zellen bedarf es bei einer allogenen Stammzelltransplantation die Gabe einer hochintensiven, konditionierenden Chemotherapie, die das Immunsystem des Patienten stark kompromittiert. Der Umgang mit stark immunsupprimierten Patienten einschließlich der frühzeitigen Diagnose und Behandlung schwerwiegender Infektionen ist daher für beide Therapieansätze entscheidend für die Rate schwerwiegender oder tödlicher Komplikationen. Zudem basieren die CAR-T-Zellen als auch die allogene Stammzelltransplantation auf immunogenen</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

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>Eigenschaften menschlicher Zellen, die zur Auslösung einer Immunreaktion führen. Somit kann es bei beiden Therapieansätzen zu schwerwiegenden immunvermittelten Komplikationen kommen, welche multiple Organe betreffen und schlimmstenfalls zum Tod führen können. Für eine möglichst geringe Mortalität und Morbidität aufgrund akuter Therapiekomplicationen ist eine schnelle und qualifizierte Früherkennung der Komplikationen und eine sachgerechte Intervention maßgeblich. In Behandlungseinrichtungen mit einer ausreichenden Erfahrung in der allogenen Stammzelltransplantation ist gewährleistet, dass eine persönliche Erfahrung mit solchen Komplikationen vorliegt, die Schnittstelle zur Intensivmedizin adäquat definiert ist, Arbeitsabläufe standardisiert sind und hämato-onkologische Expertise auch im Bereich der Intensivmedizin einfließt. Hinzu kommt der Umgang mit langfristigen Komplikationen und der Nachsorge der</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

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. Während für die allogene Stammzelltransplantation die chronische Graft-versus-Host-Disease die weithin bekannte morbiditätsbestimmende langfristige Komplikation darstellt, sind mögliche langfristige Folgeschäden durch die Behandlung mit Tisagenlecleucel weitgehend ungeklärt. Seitens der europäischen Zulassungsbehörde werden als potentielle langfristige Komplikationen eine anhaltende Immunschwäche bzw. B-Zell-Depletion, Sekundärtumore und Autoimmunerkrankungen aufgeführt. In Behandlungseinrichtungen mit einer ausreichenden Erfahrung in der allogenen Stammzelltransplantation oder bei den mit diesen Behandlungseinrichtungen zusammenarbeitenden ambulanten Fachärzten ist eine strukturierte Nachsorge zur Identifikation langfristiger Folgeschäden in der Regel implementiert. Für die allogene Stammzelltransplantation lässt sich aus Studiendaten ein Beleg für einen</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

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>Kausalzusammenhang zwischen Behandlungsmenge und Mortalität als auch für den Therapieerfolg (Leukämiefreiheit, Rezidivfreiheit) ableiten^{29,30}. Da die beschriebenen gemeinsamen Charakteristika zwischen CAR-T-Zellen und der allogenen Stammzelltransplantation maßgeblich die Qualität und die Risiken der medizinischen Leistung bestimmen, sind auch für die CAR-T-Zellen durch die festgelegten Mindestmengen für die Durchführung bzw. den Nachweis allogener Stammzelltransplantation erhebliche Qualitätsvorteile zu erwarten. Die vorliegende Festsetzung der Mindestmengen über 3 Jahre gerechnet erlaubt zufällige Schwankung aus personellen oder organisatorischen Aspekten auszugleichen und</p>

²⁹ Giebel et al. The impact of center experience on results of reduced intensity: allogeneic hematopoietic SCT for AML. An analysis from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2013 Feb;48(2):238-42.

³⁰ Loberiza et al. Transplant center characteristics and clinical outcomes after hematopoietic stem cell transplantation: what do we know. Bone Marrow Transplantation volume 31, pages 417–421 (2003)

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

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>verhindert zusätzlich, dass eine Behandlungseinrichtung durch eine medizinisch nicht begründete Mengenausweitung die Schwelle kurzfristig erreichen kann.</p> <p>Die Dokumentation erfolgt durch die Meldung von >120 allogenen Ersttransplantationen an das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen /European Bone Marrow Transplantation Registry (DRST/EBMTR) innerhalb der 3 letzten ausgewerteten Jahre. Insoweit handelt es sich um eine spezielle Regelung, die abschließend die Dokumentationsanforderungen im Verhältnis zu anderen Regelungen des G-BA festlegt (vgl. Ziffer 3 der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung).</p> <p>2.3 Personelle und fachliche Anforderungen</p> <p>2.3.1 Die für die Behandlungen von Erwachsenen mit</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

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 ärztlich verantwortliche Leitung und ihre Stellvertretung müssen Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sein. Die ärztlich verantwortliche Leitung oder ihre Stellvertretung muss über eine mindestens zweijährige Berufserfahrung in einer Behandlungseinrichtung verfügen, in der allogene Stammzelltransplantationen nach den hier aufgeführten Kriterien unter Punkt 1.1 und 1.2 durchgeführt werden. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die auf der Station durchgeführten allogenen Stammzelltransplantationen anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.</p> <p>2.3.2 Bei Behandlung von Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr müssen die für die Behandlungen mit Tisagenlecleucel ärztlich verantwortliche Leitung und ihre Stellvertretung Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie sein.</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

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>2.3.3 Anforderungen an die Qualifikation des Pflegedienstes:</p> <p>2.3.3.1 Die Leitung und ihre Vertretung auf der Station für die Versorgung von Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt werden, sind Gesundheits- und Krankenpfleger mit onkologischer Fachweiterbildung oder sind mindestens 36 Monate in Vollzeit auf einer Station mit hämatologisch-onkologischem Schwerpunkt tätig gewesen, und haben an der einrichtungsinternen Schulung für die Behandlung von Patienten mit Tisagenlecleucel teilgenommen. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die entsprechenden Arbeitszeiten anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.</p> <p>2.3.3.2 Jede Schicht wird geleitet von Gesundheits- und Krankenpflegern, die oder der mindestens 12 Monate in Vollzeit auf einer Station mit hämatologisch-onkologischem Schwerpunkt tätig gewesen ist, Erfahrungen in der intensiven Chemotherapie von Leukämie-/Lymphompatienten hat und an der</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

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>einrichtungsinernen Schulung für die Behandlung von Patienten mit Tisagenlecleucel teilgenommen hat. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die entsprechenden Arbeitszeiten anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.</p> <p>2.3.4 Ein ausreichendes Training und dokumentierte Erfahrung des beteiligten medizinischen Personals (Ärztenschaft, Pflegende) in der Behandlung mit zytotoxischen und immunsuppressiven Substanzen sowie kryokonservierten Zellen sind nachzuweisen.</p> <p>3. Anforderungen an Infrastruktur und Organisation</p> <p>3.1 Einrichtung eines Tumorboards:</p> <p>3.1.1 Die Indikation für die Behandlung mit Tisagenlecleucel bei Erwachsenen muss im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz gestellt werden, an der mindestens Ärztinnen und Ärzte mit folgenden Qualifikationen teilnehmen:</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

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">▪ Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie▪ Strahlentherapie▪ Pathologie▪ diagnostische Radiologie <p>3.1.2 Bei Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr nehmen anstelle der Internisten Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie an der Tumorkonferenz teil.</p> <p>3.1.3 Datum, Teilnehmer und Beratungsergebnisse der Tumorkonferenz sind schriftlich zu dokumentieren.</p> <p>3.2 Die zuständige Apotheke muss in die Behandlungseinrichtung durch verbindliche Regelungen zur zeitgerechten Erfüllung der behördlichen Auflagen integriert sein.</p> <p>3.3 Die Räumlichkeiten für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Tisagenlecleucel befinden sich in</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

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>räumlicher Nachbarschaft zur Intensivstation. Die Behandlungseinrichtung verfügt über die erforderliche Ausstattung mit der jederzeitigen Möglichkeit zur Endoskopie einschließlich Bronchoskopie, invasiven Beatmung und Nierenersatztherapie, und über spezifische SOPs³¹ zum Umgang mit Komplikationen der CAR-T-Zelltherapie einschl. des Einsatzes und der jederzeit ausreichenden Verfügbarkeit von Tocilizumab vor Ort entsprechend der Fachinformation, und über eine verbindlich geregelte Festlegung der raschen und ungehinderten Aufnahme von intensivpflichtigen Patienten auf die Intensivstation.</p> <p>3.4 Es bestehen SOPs³¹ für die klinische, apparative und laborchemische Überwachung zur Früherkennung von CRS²⁶ und CRES²⁷ sowie für den Ablauf zur Verlegung des Patienten auf die Intensivstation (Entscheidungsbefugnis, beteiligte Personen u.a.).</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

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>3.5 Eine ärztliche Betreuung gemäß Facharztstandard (Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie bzw. Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie) muss ununterbrochen für die stationäre Betreuung der Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, verfügbar sein, außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten ist mindestens eine Rufbereitschaft vorzuhalten. Die Rufbereitschaft bedeutet, dass ein angestellter Facharzt der Behandlungseinrichtung mit den entsprechenden Qualifikationsnachweisen jederzeit (24 Stunden an 7 Tagen pro Woche) innerhalb von maximal 30 Minuten am Patienten verfügbar ist.</p> <p>3.6 Bei der Verlegung auf die Intensivstation muss sichergestellt sein, dass täglich eine Visite durch einen Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie bzw. bei Patienten im Alter bis zum vollendeten 18. Lebensjahr durch einen Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie auf der Intensivstation durchgeführt wird. Dieser Arzt muss über eigene Erfahrung in der</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

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>Behandlung mit CAR-T-Zellen verfügen. Mit diesem Arzt ist das Behandlungskonzept auf Intensivstation abzusprechen.</p> <p>3.7 Zusätzlich müssen folgende Fachdisziplinen ständig verfügbar sein, wobei die erforderlichen Untersuchungen und Behandlungen ohne Transport der Patienten möglich sein sollten (in alphabetischer Reihenfolge):</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Augenheilkunde▪ Gastroenterologie (Endoskopie des Gastrointestinaltraktes)▪ Gefäßchirurgie▪ HNO-Heilkunde▪ Kardiologie▪ Labormedizin▪ Mikrobiologie (Verfügbarkeit innerhalb von 24 Stunden ausreichend)▪ Nephrologie (Dialyse)▪ Neurochirurgie▪ Neurologie (mit Nachweis der Teilnahme am einrichtungsinternen Schulungsprogramm)

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

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">▪ Pneumologie (Bronchoskopie)▪ Psychiatrie▪ Radiologie (mit CT und MRT)▪ Thoraxchirurgie▪ Urologie <p>Außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten ist mindestens eine Rufbereitschaft vorzuhalten. Die Rufbereitschaft bedeutet, dass ein angestellter Facharzt der Behandlungseinrichtung mit den entsprechenden Qualifikationsnachweisen jederzeit (24 Stunden an 7 Tagen pro Woche) innerhalb von maximal 30 Minuten am Patienten verfügbar ist.</p> <p>3.8 Eine Unterbringung in spezifischen Räumlichkeiten für Patienten der Risikogruppen 2 oder 3 entsprechend den Richtlinien des Robert Koch-Institutes³² ist in der Regel nicht erforderlich. Allerdings muss gewährleistet sein, dass</p>

³² Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut (RKI). Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten. Bundesgesundheitsbl 2010 53:357-388.

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

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>eine solche Unterbringung jederzeit möglich ist.</p> <p>3.9 Ambulante Nachsorge</p> <p>3.9.1 Eine ärztliche Betreuung gemäß Facharztstandard (Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie bzw. Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie) muss ununterbrochen für die ambulante Nachsorge der Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, verfügbar sein, außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten ist mindestens eine Rufbereitschaft vorzuhalten.</p> <p>3.9.2 Die räumliche Ausstattung muss die ambulante Versorgung immunsupprimierter Patienten ermöglichen.</p> <p>3.9.3 Die räumliche Ausstattung muss es ermöglichen, Patienten mit ansteckenden Infektionen getrennt zu untersuchen und zu behandeln. Eine geeignete Infrastruktur für die Behandlung mit Infusionen und die Transfusion von Blutprodukten muss verfügbar sein.</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

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>3.10 Weitere Maßnahmen zur Qualitätssicherung</p> <p>Die Behandlungseinrichtung nimmt an einrichtungsübergreifenden Maßnahmen zur Qualitätssicherung und wissensgenerierenden Versorgung (Register, Qualitätszirkel, Analyse von Qualitätsindikatoren) teil, die von Fachorganisationen, pharmazeutischer Industrie und Aufsichtsbehörden national oder international angeboten werden.</p> <p>3.11 Dokumentation</p> <p>Die Dokumentation ist Bestandteil der Auflagen der europäischen Zulassungsbehörde an die pharmazeutischen Unternehmer. Die Behandlungseinrichtung muss die personellen und strukturellen Voraussetzungen für den Anschluss an die geplanten Registermodule für CAR-T-Zellen im Deutschen Register für Stammzelltransplantation (DRST), im Pädiatrischen Register für Stammzelltransplantation (PRST) oder im Register der European Society for Blood</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

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.) Vergleich mit anderen Arzneimitteln</p> <p>Tisagenlecleucel ist hoch wirksam. Die kompletten Remissionsraten liegen deutlich höher als die bei Erwachsenen generierten Daten zu Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin, die Überlebensraten nach 2 Jahren sind hoch. Die Ergebnisse zu Tisagenlecleucel sind auch deutlich</p>	<p>and Marrow Transplantation (EBMT) und für die zeitnahe Dokumentation vorhalten. Insbesondere sind zu dokumentieren:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Vortherapien▪ Unerwünschte Arzneimittelwirkungen▪ Art und Dauer des Ansprechens▪ Folgetherapien▪ Gesamtüberleben <p>4. Die Feststellungen nach Ziffer 1. und 2. regeln Mindestanforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Tisagenlecleucel. Die Geltung anderer Regelungen des G-BA bleibt unberührt, sofern diese den Mindestanforderungen nicht entgegenstehen.</p> <p>Die vorgelegte Datenlage zu den Studien ELIANA und ENSIGN ist defizitär. Zu den aktuellen Datenschnitten fehlen elementare Informationen zur Studiendurchführung und zum Studienverlauf, sodass diese Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

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>besser als unter Blinatumomab in einer vergleichbaren pädiatrischen Patientenpopulation. Möglicherweise ist Tisagenlecleucel bei einigen Patienten sogar eine Alternative zur allogenen Stammzelltransplantation, vielleicht aber auch eine gute Vorbereitung (Bridging). Zur Beantwortung dieser Fragen sind indirekte und direkte Vergleiche mit weiteren innovativen Therapieansätzen sowie längere Nachbeobachtungszeiten auf dem deutschen Versorgungskontext erforderlich. Insbesondere sollten prospektiv Daten in einem erkrankungsbezogenen Register gesammelt werden um die Ergebnisse nach dem Intent-to-Treat Prinzip analysieren zu können. Die in der Zulassung vorgesehene Dokumentation in einem europäischen Register muss auch die Möglichkeit zur Extraktion von Daten für die Anwendung in Deutschland beinhalten.</p>	<p>verwertbar sind. Die Daten der für die Nutzenbewertung verwertbaren Datenschnitte vom 25. April 2017 (ELIANA) und 1. Februar 2016 (ENSIGN) sind wegen der nicht abgeschlossenen Rekrutierung der Patienten und der kurzen medianen Nachbeobachtungszeit mit großen Unsicherheiten behaftet. Zudem liegen für diese Datenschnitte bezüglich der ITT-Population keine Patientencharakteristika und Auswertungen zum Gesamtüberleben vor. Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit des Produktes und die damit häufig verbundene Verabreichung einer Brückenchemotherapie als auch die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der ITT-Population adäquat abbilden. Insgesamt können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.</p> <p>Für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

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 legt der pharmazeutische Unternehmer indirekte Vergleiche gegenüber verschiedenen historischen Kontrollen vor.</p> <p>Auf Basis der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche können, aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus den Studien ELIANA und ENSIGN sowie weiterer Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien, derzeit keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel abgeleitet werden.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel allein aus rechtlicher Sicht auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

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 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:</p> <p>Auf Basis der vorliegenden defizitären Datenlage zur pivotalen einarmigen Phase II-Studie ELIANA und zur supportiven einarmigen Phase II-Studie ENSIGN ist können keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel getroffen werden. Mit der vorliegenden Befristung soll ermöglicht werden eine aussagekräftigere Datenlage, auch hinsichtlich potentiell weitergehender Erkenntnisse, insbesondere zu patientenrelevanten Endpunkten bei der Behandlung mit Tisagenlecleucel, in die Nutzenbewertung einzubeziehen.</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

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>Auflagen der Befristung</u></p> <p>Für die erneute Nutzenbewertung soll ein Datenschnitt der ELIANA- und ENSIGN-Studie zum 1. Juli 2019 durchgeführt und für jede der beiden Studien ein separater Bericht über die Studienergebnisse zu diesem Datenschnitt vorgelegt werden. Dieser Bericht soll die zum Datenschnitt verfügbaren Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten, zu Patientencharakteristika, zum Patientenfluss und zum Studienverlauf sowohl für die FAS- als auch die ITT-Population vollständig abbilden.</p> <p>Darüber hinaus sollte geprüft und dargelegt werden, inwieweit für die erneute Nutzenbewertung eine über die zulassungsbegründende Studie hinausgehende Evidenz vorliegt, z.B. auch aus Beobachtungsstudien, die zu einem relevanten weitergehenden Erkenntnisgewinn für die Nutzenbewertung beitragen könnte.</p> <p>Hinsichtlich eines indirekten Vergleiches sollte geprüft und dargelegt werden, inwieweit eine sich gegebenenfalls</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GMALL German Multicenter Study Group for Acute Lymphoblastic Leukemia

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie

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>zwischenzeitlich weiterentwickelte Daten- und Informationslage für einen indirekten Vergleich herangezogen werden kann, unter Berücksichtigung der in der vorliegenden Bewertung angebrachten Kritikpunkte zum vorgelegten indirekten Vergleich.</p> <p>Hierfür erachtet der G-BA eine Befristung des Beschlusses bis zum 15. März 2020 als angemessen.</p> <p>Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für Tisagenlecleucel erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).</p> <p>Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für Tisagenlecleucel aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 6 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.</p>

Literaturverzeichnis

1. AWMF S1 Leitlinie Akute lymphoblastische (ALL) Leukämie im Kindesalter, 2016. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-014.html>
2. Gökbuget N et al.: Akute Lymphatische Leukämie, Februar 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@view/html/index.html>
3. Tallen G, Ratei R, Mann G, et al.: Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after timepoint and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol* 28:2339-2347, 2010.
4. Eckert C, Henze G, Seeger K et al.: Use of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation based on minimal residual disease response improves outcomes for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia in the intermediate-risk group. *J Clin* 31:2736-2742, 2013
5. Eckert C, Hagedorn N, Sramkova L et al.: Monitoring minimal residual disease in children with high-risk relapses of acute lymphoblastic leukemia: prognostic relevance of early and late assessment. *Leukemia* 29:1648-1655, 2015. DOI:
6. Gökbuget N, Dombret H, Ribera JM et al.: International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 101:1524-1533, 2016. DOI: [10.3324/haematol.2016.144311](https://doi.org/10.3324/haematol.2016.144311)
7. Yaniv I, Krauss AC, Beohou E et al.: Second Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Post-Transplantation Relapsed Acute Leukemia in Children: A Retrospective EBMT-PDWP Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 24:1629-1642, 2018. DOI: [10.1016/j.bbmt.2018.03.002](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.03.002)
8. Kuhlen M, Willasch AM, Dalle JH et al.: Outcome of relapse after allogeneic HSCT in children with ALL enrolled in the ALL-SCT 2003/2007 trial. *Br J Haematol* 180:82-89, 2018. DOI: [10.1111/bjh.14965](https://doi.org/10.1111/bjh.14965)
9. Willasch AM, Salzmann-Manrique E, Krenn T et al.: Treatment of relapse after allogeneic stem cell transplantation in children and adolescents with ALL: the Frankfurt experience. *Bone Marrow Transplant* 52:201-208, 2017. DOI: [10.1038/bmt.2016.224](https://doi.org/10.1038/bmt.2016.224)
10. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU et al.: CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science* 359:1361-1365, 2018. DOI: [10.1126/science.aar6711](https://doi.org/10.1126/science.aar6711)
11. Maude SL, Frey N, Shaw PA et al.: Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 371:1507–1517, 2014.
12. Whittington MD, McQueen RB, Ollendorf DA et al.: Long-term Survival and Value of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Leukemia. *JAMA Pediatr* 172:1161-1168, 2018. DOI: [10.1001/jamapediatrics.2018.2530](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.2530)
13. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J et al.: Long-term Survival and Value of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Leukemia. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 378:439-448, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1709866](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709866)
14. Grupp SA, Maude SL, Rives S et al.: Updated Analysis of the Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed/Refractory (r/r) Acute Lymphoblastic Leukemia. 60th ASH Annual Meeting San Diego, Abstract 895, 2018. <https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper112599.html>

15. von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G et al.: Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol 34:4381-4389, 2016. DOI: [10.1200/JCO.2016.67.3301](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.3301)

Anhänge

Anhang	A	Strukturkriterien
	B	Indikationskriterien Tisagenlecleucel B-Zell-ALL
	B1	Kinder und Jugendliche
	B2	Erwachsene

CAR-T-Zelltherapie

Qualitätsgesicherte Durchführung in Deutschland

Präambel

Die Immuntherapie mit chimären Antigen-Rezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen) eröffnet neue Perspektiven für eine gezielte Immuntherapie maligner Erkrankungen mit kurativem Potenzial. Wie jede neue Therapieform in der Onkologie trifft auch diese Substanzklasse auf hohe Erwartungen seitens der betroffenen Patienten, ihrer Angehörigen und der behandelnden Ärzte. Die besondere Herausforderung bei der CAR-T-Zelltherapie liegt in ihrer Komplexität. Vor der Anwendung müssen administrative und regulatorische Hürden überwunden sowie umfangreiche Schulungen des gesamten Teams auf allen Ebenen von der Indikationsstellung über die Gewinnung der autologen Lymphozyten, die Herstellung des CAR-T-Zellproduktes, die Retransfusion, das Management der Nebenwirkungen bis zur Nachsorge durchgeführt werden.

Unser Ziel ist, möglichst schnell allen bedürftigen Patienten den Zugang zu CAR-T-Zellen zu ermöglichen, gleichzeitig ein Höchstmaß an Sicherheit zu gewährleisten. Dazu wurde für die Einführungsphase ein Kriterienkatalog erarbeitet. Er enthält Vorschläge für

- Strukturkriterien
- Indikationskriterien

Der Kriterienkatalog basiert auf Vorschlägen von Experten (in alphabetischer Reihenfolge) aus DAG-KBT, DGHO, GKV-SV, GPOH, KCO, MDK** u.a. Er wurde im Anschluss an einen Workshop der DGHO vom 2. Juli 2018 in Berlin erarbeitet, an dem u. a. Vertreter der medizinischen Wissenschaft, der regulatorischen Behörden, der Kostenträger, der Krankenhäuser und der pharmazeutischen Industrie teilgenommen haben. Basis dieser Vorschläge sind auch die ersten Erfahrungen in der Anwendung von CAR-T-Zellen in Deutschland.

Erfahrungen sollen zunächst an einer begrenzten Anzahl von qualifizierten Institutionen gewonnen und regelmäßig ausgewertet werden. Diese Auswertungen sind Basis von Anpassungen des Kriterienkatalogs und Voraussetzung für die stufenweise Erweiterung der Zahl qualifizierter Zentren.

Inhalt	Seite
Strukturkriterien	2
1. Einleitung	2
2. CAR-T-Zellzentrum	3
1. Strukturkriterien, fachlich	3
2. Strukturkriterien, weitere	4
3. Personalkriterien	4
4. Prozesskriterien	5
3. Referenzen	7
Indikationskriterien	8
1. Axicabtagen-Ciloleucel	8
2. Tisagenlecleucel	10

Strukturkriterien

1. Einleitung

Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen) sind eine neue Form der Immuntherapie von Krebspatienten. Sie beruhen auf der gentechnischen Veränderung von Immunzellen des Patienten*. Die Zellen des Patienten (autologe T-Zellen) werden zunächst mittels Leukapherese gewonnen. Dann werden sie im Labor mit dem Gen eines spezifischen Rezeptors mithilfe eines retroviralen Vektors transduziert und nach entsprechender Vorbereitung dem Patienten retransfundiert. Die auf diese Weise Gen-modifizierten T-Zellen können jetzt Antigene auf der Oberfläche von malignen Zellen im Körper des Patienten erkennen und abtöten. Diese neue Technologie stellt eine weitere Form der zellulären Immuntherapie dar und hat Potenzial bei unterschiedlichen Krebserkrankungen [1].

Die ersten beiden kommerziellen CAR-T-Zellprodukte enthalten chimäre Antigen-Rezeptoren gegen CD19, ein Oberflächenmolekül von B-Lymphozyten, und wurden im August 2018 von der European Medicines Agency (EMA) zugelassen: Tisagenlecleucel (Kymriah®) für die Behandlung von Kindern und Erwachsenen (bis 25 Jahre) mit Akuter Lymphatischer Leukämie (ALL) der B-Zellreihe und für Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), Axicabtagen Ciloleucel (Yescarta®) für Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und für Patienten mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL), jeweils beschränkt auf Patienten mit rezidivierender bzw. refraktärer Erkrankung nach Standardtherapien. Basis der Zulassungen waren Phase-II-Studien. Die Ergebnisse der in die Studien aufgenommenen und der behandelten Patienten wurden in Peer-Review-Journals publiziert und im European Public Assessment Report (EPAR) der European Medicines Agency (EMA) zusammengefasst [2, 3].

Die Nebenwirkungen der beiden bisher zugelassenen Präparate sind individuell unterschiedlich. Sie können dramatisch und sogar tödlich sein. Das Spektrum der Nebenwirkungen ist jeweils Präparatespezifisch, einzelne Nebenwirkungen treten auch bei anderen Formen der Immuntherapie auf. Am häufigsten ist ein „Cytokine-Release-Syndrom“ (CRS). Der Schweregrad reicht von milden Verläufen bis zu fulminanten Krankheitsbildern mit Multiorganversagen. Die zweithäufigste Nebenwirkung ist neurologisch und wird als CAR-T-Cell-Related Encephalopathy Syndrome (CRES) bezeichnet. Auch dieses Krankheitsbild ist individuell variabel, Verläufe reichen von milden neurologischen Symptomen bis zu schwerem Hirnödem und einem Status epilepticus. Weitere Nebenwirkungen sind u. a. Fieber, Neutropenie und Anämie. Erste Erfahrungen aus Phase-I-Studien mit CAR-T-Zellen gegen andere Antigene als CD19 und bei anderen Malignomen deuten darauf hin, dass die jeweiligen Nebenwirkungen produkt- und möglicherweise krankheitsspezifisch ausgeprägt sind.

Kymriah® und Yescarta® werden in Deutschland im Rahmen der frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel nach dem AMNOG bewertet werden. Die von den pharmazeutischen Unternehmen aktuell geforderten Preise für beide Präparate liegen derzeit über 320.000 €.

Ziel dieses Papiers ist die Beschreibung von Voraussetzungen für eine qualitätsgesicherte Durchführung der CAR-T-Zelltherapie in Deutschland. Dazu müssen unterschiedliche Kompetenzen gebündelt werden:

1. Fachspezifische Kompetenz in der Behandlung von Patienten mit der jeweiligen malignen Grundkrankheit
2. Zelltherapeutische Kompetenz im Umgang mit genmodifizierten, autologen Zellen
3. Intensivmedizinische Kompetenz in der Behandlung schwerer Komplikationen

Wir schlagen vor, die CAR-T-Zelltherapie zunächst nur an einer begrenzten Anzahl von qualifizierten Institutionen durchzuführen. Dies ist ein Kompromiss zwischen den Anforderungen an eine flächendeckende Versorgung und dem Ziel einer möglichst steilen Lernkurve im Umgang mit dieser innovativen Therapie. Hierfür sollen CAR-T-Zellzentren etabliert werden, in denen alle oben skizzierten und unten detailliert dargestellten, inhaltlichen und strukturellen Voraussetzungen erfüllt sein müssen.

Nachfolgend werden Kriterien für eine qualitätsgesicherte Anwendung von CAR-T-Zelltherapien aufgeführt. Eine fortlaufende jährliche bzw. anlassbezogene Überprüfung und Aktualisierung des Kriterienkatalogs ist vorgesehen.

Der Kriterienkatalog bezieht sich auf die Anwendung der derzeit zugelassenen CAR-T-Zell Arzneimitteln in ihrem jeweiligen Anwendungsgebiet. In den Anhängen sind die Indikationskriterien für Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®, Anhang A) und für Tisagenlecleucel (Kymriah®, Anhang B) tabellarisch zusammengefasst, einschl. Empfehlungen zur Definition von Therapierefraktärität im deutschen Versorgungskontext.

Die Vorgaben der Zulassungsbehörde sind zu beachten. Insbesondere müssen die Qualitätsanforderungen (einschließlich der Qualifizierung), die im Rahmen der Zulassung jeweils gefordert werden, erfüllt sein.

Sollte im Einzelfall eine rezepturmäßige Herstellung der CAR-T Zell-Therapien eingesetzt werden, muss eine Herstellungserlaubnis vorhanden sein. Für die Anwendung gelten die gleichen Strukturkriterien wie für die zugelassenen Produkte.

2. CAR-T-Zellzentrum

Für die Durchführung dieser innovativen Therapie werden CAR-T-Zellzentren etabliert. Diese müssen die unten aufgeführten Struktur-, Personal- und Prozesskriterien erfüllen. Verantwortlich für Koordination und Durchführung sind die ärztliche Leitung und ihre Stellvertretung. Die Besetzung dieser Positionen wird innerhalb der Institutionen geregelt. Die Therapie mit CAR-T-Zellen innerhalb der Zentren erfordert eine verbindlich geregelte, inter- und multiprofessionelle Kooperation.

2.1. Strukturkriterien, fachlich

2.1.1. Umfangreiche Erfahrungen in der Behandlung der jeweiligen malignen Grundkrankheit

- Bei großzelligen B-Zell-Lymphomen der Erwachsenen dokumentiert durch Behandlung von ≥ 50 Fällen mit dieser Diagnose (C83.2 oder C85.1 nach ICD-10-GM-2018) in der behandelnden Klinik innerhalb von 3 Jahren, und Teilnahme an Studien der German Lymphoma Alliance (GLA) oder einer vergleichbaren Studiengruppe
- Bei akuter lymphatischer Leukämie der B-Zellreihe der Erwachsenen dokumentiert durch Behandlung von ≥ 20 Fällen mit dieser Diagnose (C91.0 nach ICD-10-GM-2018) in der Institution innerhalb von 3 Jahren und Teilnahme an Studien der German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) oder einer vergleichbaren multizentrischen Studiengruppe
- Bei Kindern und Jugendlichen bis zum Alter von 17 Jahren mit aggressiven B-Zell-Lymphomen oder Akuter Lymphatischer Leukämie der B-Zellreihe: Erfüllung der Anforderungen der Vereinbarung zur Kinderonkologie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA).

2.1.2. Umfangreiche Erfahrungen in der Zelltherapie

- Bei Erwachsenen als Surrogatparameter für Erfahrungen in der Zelltherapie dokumentiert durch Meldung von ≥ 120 allogenen Ersttransplantationen an das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen/European Bone Marrow Transplantation Registry (DRST/EBMTR) innerhalb der 3 letzten ausgewerteten Jahre.
- Bei Kindern und Jugendlichen bis zum Alter von 17 Jahren als Surrogatparameter für Erfahrungen in der Zelltherapie dokumentiert durch Nachweis von allogenen Transplantationen in dieser Altersgruppe durch Meldung an DRST/EBMTR innerhalb der 3 letzten ausgewerteten Jahre.

2.1.3. Umfangreiche Erfahrungen in der intensivmedizinischen Behandlung von Patienten mit hämatologischer bzw. onkologischer Grundkrankheit

dokumentiert durch räumliche Nachbarschaft zur Intensivstation im selben Gebäudekomplex und durch die erforderliche Ausstattung mit der jederzeitigen Möglichkeit zur Endoskopie einschl. Bronchoskopie, invasiven Beatmung und Nierenersatztherapie, und durch spezifische SOPs zum Umgang mit Komplikationen der CAR-T-Zelltherapie einschl. des Einsatzes und der jederzeit ausreichenden Verfügbarkeit von Tocilizumab vor Ort entsprechend der Fachinformation, und durch verbindlich geregelte Festlegung der raschen und ungehinderten Aufnahme von intensivpflichtigen Patienten auf die Intensivstation.

2.2. Strukturkriterien, weitere

2.2.1. Hygiene

Die Immunsuppression bei der CAR-T-Zell-Therapie besteht in einer Lymphozytendepletion mit Arzneimitteln, die auch im Rahmen anderer Therapieverfahren bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen oder akuten Leukämien eingesetzt werden. Die Richtlinien des Robert-Koch-Instituts (RKI) sind zu beachten. Eine Unterbringung in spezifischen Räumlichkeiten der Risikogruppen 2 oder 3 ist in der Regel nicht erforderlich. Allerdings muss gewährleistet sein, dass eine solche Unterbringung jederzeit möglich ist.

2.2.2. Apotheke

Die zuständige Apotheke muss in das CAR-T-Zellzentrum durch verbindliche Regelungen zur zeitgerechten Erfüllung der behördlichen Auflagen integriert sein.

2.2.3. Abfälle

Für nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterialien sind die lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit entsprechend der Fachinformation des eingesetzten Präparates zu beachten. Alle Materialien, die mit einem CAR-T-Zell-Produkt in Berührung gekommen sind (feste und flüssige Abfallmaterialien), sind gemäß den lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit als potenziell infektiöse Abfallmaterialien zu handhaben und zu beseitigen.

2.2.4. Ambulante Betreuung

Zur ambulanten Betreuung, Nachbetreuung bzw. Nachsorge muss eine Ärztin/ein Arzt (gemäß Abschnitt 2.3.3.) aus dem CAR-T-Zellzentrum jederzeit zur Verfügung stehen. Eine Versorgung in spezifischen Räumlichkeiten ist in der Regel nicht erforderlich. Allerdings muss gewährleistet sein, dass eine Versorgung in solchen Räumlichkeiten, wie sie für die ambulante Versorgung immunsupprimierter Patienten z. B. nach allogener Stammzelltransplantation vorgesehen ist, jederzeit möglich ist. Die räumliche Ausstattung muss es ermöglichen, Patienten mit ansteckenden Infektionen getrennt zu untersuchen und zu behandeln. Eine geeignete Infrastruktur für die Behandlung mit Infusionen und die Transfusion von Blutprodukten muss verfügbar sein.

2.3. Personalkriterien

2.3.1. Training und Erfahrung

Ausreichendes Training und dokumentierte Erfahrung des beteiligten medizinischen Personals (Ärztenschaft, Pflegende) in der Behandlung mit zytotoxischen und immunsuppressiven Substanzen sowie kryokonservierten Zellen sind nachzuweisen.

2.3.2. Qualitätsmanagement

Spezifikation und kontinuierliche Qualifikation von Personal mit spezifischer Fachverantwortung im Bereich Qualitätssicherung, Management komplexer klinischer Programme, GCP-Umsetzung und Pharmakovigilanz, Applikation und Überwachung zell- und genbasierter Therapien und onkologischer Pflege.

2.3.3. Individuelle fachliche Voraussetzungen

Die für die Behandlungen von Erwachsenen mit CAR-T-Zellen ärztlich verantwortliche Leitung und ihre Stellvertretung müssen Fachärztinnen oder Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und

Onkologie sein. Die ärztlich verantwortliche Leitung oder ihre Stellvertretung muss über eine mindestens zweijährige Berufserfahrung in einer Einheit verfügen, in der allogene Stammzelltransplantationen nach den o. g. Strukturkriterien (siehe Abschnitt 2. 1.) durchgeführt werden. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die auf der Station durchgeführten allogenen Stammzelltransplantationen anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.

Bei Behandlung von Kindern und Jugendlichen bis zum Alter von 17 Jahren müssen die für die Behandlungen mit CAR-T-Zellen ärztlich verantwortliche Leitung und ihre Stellvertretung Ärztinnen und Ärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie sein.

Eine ärztliche Betreuung auf Facharztniveau (Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie bzw. Kinder- und Jugendmedizin mit SP Pädiatrische Hämatologie und Onkologie) muss ununterbrochen für die stationäre Betreuung und ambulante Nachsorge der Patienten mit CAR-T-Zell-Behandlungen verfügbar sein, außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten ist mindestens eine Rufbereitschaft vorzuhalten.

Bei Verlegung auf die Intensivstation muss sichergestellt sein, dass täglich eine Visite durch eine/n Ärztin / Arzt für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie bzw. bei Patienten im Alter bis zu 17 Jahren durch eine/n Ärztin / Arzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie auf der Intensivstation durchgeführt wird, die/der über eigene Erfahrung in Behandlungen mit CAR-T-Zellen verfügt. Mit ihr/ihm ist das Behandlungskonzept auf Intensivstation abzusprechen.

Zusätzlich müssen folgende Fachdisziplinen ständig verfügbar sein, wobei die erforderlichen Untersuchungen und Behandlungen ohne Transport des Patienten möglich sein sollten (in alphabetischer Reihenfolge:

- Augenheilkunde
- Gastroenterologie (Endoskopie des Gastrointestinaltraktes)
- Gefäßchirurgie
- HNO-Heilkunde
- Kardiologie
- Labormedizin
- Mikrobiologie (Verfügbarkeit innerhalb von 24 Stunden ausreichend)
- Nephrologie (Dialyse)
- Neurochirurgie
- Neurologie (mit Nachweis der Teilnahme am zentrumsinternen Schulungsprogramm)
- Pneumologie (Bronchoskopie)
- Psychiatrie
- Radiologie (mit CT und MRT)
- Thoraxchirurgie
- Urologie

Für die Pflege sind folgende Qualifikationen erforderlich:

- Die Leitung und ihre Vertretung auf der Station für die Versorgung von Patienten mit CAR-T-Zellen sind Gesundheits- und Krankenpfleger mit onkologischer Weiterbildung oder sind mindestens 36 Monate in Vollzeit auf einer Station mit hämatologisch-onkologischem Schwerpunkt tätig gewesen ist, und haben an der zentrumsinternen Schulung für die Behandlung von Patienten mit CAR-T-Zellen teilgenommen hat.
- Jede Schicht wird geleitet von Gesundheits- und Krankenpflegern, die oder der mindestens 12 Monate in Vollzeit auf einer Station mit hämatologisch-onkologischem Schwerpunkt tätig gewesen ist, Erfahrungen in der intensiven Chemotherapie von Leukämie-/Lymphompatienten hat und an der zentrumsinternen Schulung für die Behandlung von Patienten mit CAR-T-Zellen teilgenommen hat.

2.4. Prozesskriterien

2.4.1. Geräte

Eine Spezifikation und Qualifikation aller Prozesse, Geräte und Materialien zur Entnahme, Kennzeichnung, und Lagerung von Ausgangszellen und genetisch veränderten Zellen muss vorhanden sein. Falls nicht arzneimittelrechtlich zugelassene CAR-T-Zellen eingesetzt werden, muss eine Herstellungserlaubnis vorhanden sein.

2.4.2. SOPs und klinische Studien

Festlegung, Schulung und Dokumentation der klinischen Standardabläufe sowie die Erfassung und Meldung von unerwünschten Ereignissen (UAW).

Zu den in entsprechenden SOPs festzulegenden klinischen Standardabläufen gehören insbesondere die klinische, apparative und laborchemische Überwachung zur Früherkennung von CRS und CRES sowie der Ablauf zur Verlegung des Patienten auf Intensivstation (Entscheidungsbefugnis, beteiligte Personen etc.

Sofern klinische Studien durchgeführt werden, ist den Patienten die Teilnahme an diesen Studien zu empfehlen.

2.4.3. Qualifizierungsmasterplan

Vorhandensein und kontinuierliche Revision eines risikobasierten Qualifizierungsmasterplans, der auf der Basis regulatorischer Vorgaben und des aktuellen Wissensstandes alle zentralen Aspekte der Anwendung von CAR-T-Zellen umfasst, sind nachzuweisen.

2.4.4. Qualitätssicherung

Teilnahme an einrichtungsübergreifenden Maßnahmen zur Qualitätssicherung und wissensgenerierenden Versorgung (Register, Qualitätszirkel, Analyse von Qualitätsindikatoren), die von Fachorganisationen, pharmazeutischer Industrie und Aufsichtsbehörden national oder international angeboten werden.

2.4.5. Tumorboard

Die Indikation für eine CAR-T-Zell-Therapie bei Erwachsenen muss im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz gestellt werden, an der mindestens Ärztinnen und Ärzten mit diesen Qualifikationen teilnehmen

- Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie
- Strahlentherapie
- Pathologie
- diagnostische Radiologie

Bei Kindern und Jugendlichen bis zum Alter von 17 Jahren nehmen anstelle der Internistinnen und Internisten Ärztinnen und Ärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie an der Tumorkonferenz teil.

Datum, Teilnehmern und Beratungsergebnisse der Tumorkonferenz sind schriftlich zu dokumentieren.

2.4.6. Register

2.4.6.1. Dokumentation

Die Dokumentation ist Bestandteil der Auflagen der EMA an die pharmazeutischen Unternehmer. Die Zentren müssen die personellen und strukturellen Voraussetzungen für den Anschluss an die geplanten Registermodule für CAR-T-Zellen im Deutschen Register für Stammzelltransplantation (DRST), im Pädiatrischen Register für Stammzelltransplantation (PRST) oder im Register der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) und für die zeitnahe Dokumentation vorhalten. Die Dokumentation erfolgt im Rahmen der gesetzlichen Bestimmungen. Insbesondere sind zu dokumentieren:

- Vortherapien

- UAW
- Art und Dauer des Ansprechens
- Folgetherapien
- Gesamtüberleben

2.4.6.2. Auswertung

Die an der Erstellung dieses Kriterienkatalogs Beteiligten sind sich einig, dass ein Zugang von regulatorischen Behörden wie dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI), von Organen der Selbstverwaltung wie dem G-BA und deren Trägern, von unabhängigen Institutionen wie den zuständigen wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften u. a. jederzeit möglich und vertraglich mit dem Register geregelt sein muss. Im Rahmen dieser Vereinbarungen kann auch die Dokumentation zusätzlicher Daten geregelt werden.

Zusätzlich sollten Schnittstellen zu indikationsbezogenen, nationalen Registern wie dem Register der GMALL, der GLA oder der GPOH geschaffen werden unter Berücksichtigung aller nationalen und internationalen Vorgaben des Datenschutzes.

3. Referenzen

1. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU et al.: CAR T cell immunotherapy for human cancer. Science 359:1361-1365, 2018. DOI: [10.1126/science.aar6711](https://doi.org/10.1126/science.aar6711)
2. <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/kymriah>
3. <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/yescarta>

* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.

** Abkürzungen: AMNOG – Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz, CAR-T-Zellen - Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen, DAG-KBT – Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DRST - Deutsches Register für Stammzelltransplantation, EBMT - European Society for Blood and Marrow Transplantation, G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss, GKV-SV – Spitzenverband Bund der Krankenkassen, GPOH – Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, KCO – Kompetenz-Centrum Onkologie, MDK – Medizinischer Dienst der Kassenversicherungen, PEI – Paul-Ehrlich-Institut, RKI – Robert-Koch-Institut, UAW – unerwünschte Arzneimittelwirkung;

Indikationskriterien

Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®)

Indikation – B-Zell-Lymphom

Erfüllt	Kriterium	Erläuterung
	B-Zell-Lymphom, ohne ZNS¹ Beteiligung	<ul style="list-style-type: none"> - Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom <u>oder</u> - transformiertes follikuläres Lymphom <u>oder</u> - primär mediastinales B-Zell-Lymphom
	Refraktärität	<ul style="list-style-type: none"> - Progressive Disease nach 2 Zyklen oder Stable Disease nach 4 Zyklen einer R-CHOP1-artigen Standard-Primärtherapie² <u>und</u> kein Ansprechen⁴ (keine komplette oder partielle Remission) auf 2 Zyklen einer Standard-Salvage-Therapie³ <p><u>oder</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Erstes oder folgendes Rezidiv <u>ohne</u> Ansprechen⁴ (keine komplette oder partielle Remission) auf 2 Zyklen einer Standard-Salvage-Therapie³
	Option der allogenen SZT¹ geprüft	<p><u>Krankheitsbezogene Kriterien für eine allogene SZT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - SD oder PR nach 2 Therapielinien bzw. nach Standard-Salvage-Therapie im Rezidiv - Rezidiv nach autologer SZT und Erreichen einer CR/PR/SD unter Salvage-Therapie
	keine limitierende(n) Kontraindikation(en)	<p><u>Orientierende Parameter</u></p> <p>Leber: Bili < 2,0 mg/dl, bei bekanntem Meulengracht < 3,0 mg/dl; Transaminasen ≤ 2,5 - 5 x ULN</p> <p>Blutbild: Neutrophile ≥ 1.000/µl, Thrombozyten ≥ 50.000/µl</p> <p>Herz: LVEF > 40% bis 50% gemessen im Echo</p> <p>Lunge: keine oder nur Grad 1 Dyspnoe und O₂-Sättigung > 91% gemessen mit dem Pulsoxymeter</p> <p>Infektionen: keine unkontrollierte Infektion, keine aktive Hepatitis B oder C, keine HIV-HIV-Infektion</p> <p>Neurologie: keine ZNS-Radiatio in den letzten 4 Wochen, anamnestisch keine Krampfanfälle, keine zerebrale Ischämie oder Blutung, keine Demenz</p> <p>Nach allo SZT: keine aGvHD Grad 2-4 und keine extensive cGvHD, keine DLI in den letzten 2 Wochen; Keine T-Zell-Antikörper wie Alemtuzumab in den letzten 8 Wochen</p> <p>Schwangerschaft und Stillen sind ausgeschlossen</p>

¹ Abkürzungen:	R-CHOP – Chemoimmuntherapie; SZT – Stammzelltransplantation; ZNS – Zentrales Nervensystem;
² Standard-Primärtherapie	R-CHOP, R-CHOEP, R-ACVBP, EPOCH-R
³ Standard-Salvage-Therapie	R-DHAP, R-ICE, R-GDP, R-ASHAP, R-ESHAP, B-ALL/B-NHL- Protokoll oder vergleichbare Chemoimmuntherapie mit oder ohne nachfolgende Hochdosistherapie
⁴ Response-Beurteilung	CT-Basis (PET/CT – Basis)

Tisagenlecleucel (Kymriah®)

Indikation: B-Zell-Lymphom

erfüllt	Kriterium	Erläuterung
	B-Zell-Lymphom, ohne ZNS¹ Beteiligung	<ul style="list-style-type: none"> - Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom <u>oder</u> - transformiertes follikuläres Lymphom
	Refraktärität	<ul style="list-style-type: none"> - Progressive Disease nach 2 Zyklen oder Stable Disease nach 4 Zyklen einer R-CHOP¹-artigen Standard-Primärtherapie² <u>und</u> kein Ansprechen⁴ (keine komplette oder partielle Remission) auf 2 Zyklen einer Standard-Salvage-Therapie³ <p><u>oder</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Erstes oder folgendes Rezidiv <u>ohne</u> Ansprechen⁴ (keine komplette oder partielle Remission) auf 2 Zyklen einer Standard-Salvage-Therapie³
	Option der allogenen SZT¹ geprüft	<p><u>Krankheitsbezogene Kriterien für eine allogene SZT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - SD oder PR nach 2 Therapielinien bzw. nach Standard-Salvage-Therapie im Rezidiv - Rezidiv nach autologer SZT und Erreichen einer CR/PR/SD unter Salvage-Therapie
	keine limitierende(n) Kontraindikation(en)	<p><u>Orientierende Parameter</u></p> <p>Leber: Bili < 2,0 mg/dl, bei bekanntem Meulengracht < 3,0 mg/dl; Transaminasen ≤ 2,5 - 5 x ULN</p> <p>Blutbild: Neutrophile ≥ 1.000/µl, Thrombozyten ≥ 50.000/µl</p> <p>Herz: LVEF > 40% bis 50% gemessen im Echo</p> <p>Lunge: keine oder nur Grad 1 Dyspnoe und O₂-Sättigung > 91% gemessen mit dem Pulsoxymeter</p> <p>Infektionen: keine unkontrollierte Infektion, keine aktive Hepatitis B oder C, keine HIV-Infektion</p> <p>Neurologie: keine ZNS-Radiatio in den letzten 4 Wochen, anamnestisch keine Krampfanfälle, keine zerebrale Ischämie oder Blutung, keine Demenz</p> <p>Nach allo SZT: keine aGvHD Grad 2-4 und keine extensive cGvHD, keine DLI in den letzten 2 Wochen; keine T-Zell-Antikörper wie Alemtuzumab in den letzten 8 Wochen</p> <p>Schwangerschaft und Stillen sind ausgeschlossen</p>

¹ Abkürzungen:	R-CHOP – Chemoimmuntherapie; SZT – Stammzelltransplantation; ZNS – Zentrales Nervensystem;
² Standard-Primärtherapie	R-CHOP, R-CHOEP, R-ACVBP, EPOCH-R
³ Standard-Salvage-Therapie	R-DHAP, R-ICE, R-GDP, R-ASHAP, R-ESHAP, B-ALL/B-NHL- Protokoll oder vergleichbare Chemoimmuntherapie mit oder ohne nachfolgende Hochdosistherapie
⁴ Response-Beurteilung	CT-Basis (PET/CT – Basis)

Indikation: B-Vorläufer-ALL (Erwachsene)

erfüllt	Kriterium	Erläuterung
	B-Vorläufer-ALL	CD19 positiv
	Alter	≥18 ≤ 25 Jahre
	Refraktärität / Rezidiv	<ul style="list-style-type: none"> - Frührezidiv unter der intensiven Therapie bzw. innerhalb von 12 Monaten nach Erstdiagnose <u>und</u> Therapieversagen auf Immuntherapie mit Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin* <u>oder</u> - Primär refraktärer Verlauf d.h. kein Erreichen einer hämatologischen CR nach Standardinduktion (Phase I und II) und mindestens einer Konsolidierung <u>und</u> Therapieversagen auf Immuntherapie mit Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin* <u>oder</u> - refraktäres Rezidiv d.h. jegliches Rezidiv, das auf eine Salvage-Therapie unter Einbeziehung von Immuntherapie mit Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin nicht angesprochen hat* <u>oder</u> - Rezidiv nach allogener HSZT (mindestens 100 Tage nach Transplantation und ohne Anhalt für aktive GvHD und mindestens 30 Tage nach Absetzen immunsuppressiver Medikamente vor Leukapherese)
	Option der allogenen SZT¹ geprüft	- ggf. Prüfung der Option einer zweiten allogenen HSZT
	keine limitierende(n) Kontraindikation(en)	<p><u>Orientierende Parameter</u></p> <p>Leber: Bili < 2,0 mg/dl, bei bekanntem Meulengracht < 3,0 mg/dl; Transaminasen ≤ 2,5 - 5 x ULN</p> <p>Herz: LVEF > 40% bis 50% gemessen im Echo</p> <p>Lunge: keine oder nur Grad 1 Dyspnoe und O₂-Sättigung > 91% gemessen mit dem Pulsoxymeter</p> <p>Infektionen: keine unkontrollierte Infektion, keine aktive Hepatitis B oder C, keine HIV-Infektion</p> <p>Neurologie: keine ZNS-Radiatio in den letzten 4 Wochen, anamnestisch keine Krampfanfälle, keine zerebrale Ischämie oder Blutung, keine Demenz</p> <p>Nach allo SZT: keine aGvHD Grad 2-4 und keine extensive cGvHD, keine DLI in den letzten 2 Wochen; Keine T-Zell-Antikörper wie Alemtuzumab in den letzten 8 Wochen</p> <p>Schwangerschaft und Stillen sind ausgeschlossen</p>

Indikation – B-Vorläufer-ALL (Kinder und Jugendliche)

erfüllt	Kriterium	Erläuterung
	B-Vorläufer-ALL	CD19 positiv
	Alter	< 18 Jahre
	Refraktärität / Rezidiv	<ul style="list-style-type: none"> - Primär refraktärer Verlauf d.h. kein Erreichen einer hämatologischen CR* nach Standardinduktion, Konsolidierung und mindestens eines intensiven Salvage-Chemotherapieblocks und Therapieversagen auf Immuntherapie mit Blinatumomab** <u>oder</u> - refraktäres Rezidiv d.h. kein Erreichen einer CR*¹ nach Standardinduktion in der Rezidivtherapie, Konsolidierung und mindestens einer Salvage-Therapie, mit Therapieversagen auf Immuntherapie mit Blinatumomab*² <u>oder</u> - zytomorphologisches Rezidiv nach allogener HSZT (mindestens 100 Tage nach Transplantation und ohne Anhalt für aktive GvHD und mindestens 30 Tage nach Absetzen immunsuppressiver Medikamente vor Leukapherese).
	Option der allogenen SZT¹ geprüft	
	keine limitierende(n) Kontraindikation(en)	<p><u>Orientierende Parameter</u></p> <p>Leber: Bili < 2,0 mg/dl, bei bekanntem Meulengracht < 3,0 mg/dl; Transaminasen ≤ 2,5 - 5 x ULN</p> <p>Herz: LVEF > 40% bis 50% gemessen im Echo</p> <p>Lunge: keine oder nur Grad 1 Dyspnoe und O₂-Sättigung > 91% gemessen mit dem Pulsoxymeter</p> <p>Infektionen: keine unkontrollierte Infektion, keine aktive Hepatitis B oder C, keine HIV-Infektion</p> <p>Neurologie: keine ZNS-Radiatio in den letzten 4 Wochen, anamnestisch keine Krampfanfälle, keine zerebrale Ischämie oder Blutung, keine Demenz</p> <p>Nach allo SZT: keine aGvHD Grad 2-4 und keine extensive cGvHD, keine DLI in den letzten 2 Wochen; Keine T-Zell-Antikörper wie Alemtuzumab in den letzten 8 Wochen</p> <p>Schwangerschaft und Stillen sind ausgeschlossen</p>

* Definition der CR entsprechend Kriterien der Zulassungsstudie; dies kann von den Kriterien der gültigen Studienprotokolle der Studiengruppen der GPOH für Ersterkrankungen bzw. Rezidive abweichen

**vorbehaltlich der Zulassung und wenn keine Kontraindikation gegen Blinatumomab besteht.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Tisagenlecleucel

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 29. Januar 2019

von 11:32 Uhr bis 12:34 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH**:

Herr Dr. Schill
Herr Dr. Voss

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Bluebird Bio Germany GmbH**:

Frau Häger
Frau Dr. Rancea

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Celgene GmbH**:

Frau MacDonald
Frau Dr. Wunderle

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH**:

Herr Dr. Erdmann
Frau Reim

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Miltenyi Biotec GmbH**:

Herr Dr. Overstijns
Frau Dr. Preußner

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

Frau Dr. Schmidt
Frau Schwarz
Herr Dr. Schwenke
Frau Dr. Skorupa

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Servier Deutschland GmbH**:

Frau Glaser
Frau Tober

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Anton
Herr Dr. Eisen

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT)**:

Herr Prof. Dr. Dreger
Herr Prof. Dr. Kröger

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer der **Uniklinik Frankfurt/Main**:

Herr Prof. Dr. Bader
Frau Dr. Gökbuget (GMALL)

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:32 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, es folgt die zweite Anhörung zu Kymriah, jetzt zum Anwendungsgebiet der Behandlung der akuten lymphatischen B-Zell-Leukämie bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Wir befinden uns wieder im Stellungnahmeverfahren, dessen Basis die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 17. Dezember 2018 ist. – Wir führen wieder Wortprotokoll. Deshalb nennen Sie bitte jeweils Ihren Namen und die entsendende Institution.

Zunächst müssen wir wieder die Anwesenheit feststellen. Für Novartis haben wir nach wie vor, weil es jetzt im Protokoll auch wieder umfasst ist, Frau Dr. Schmidt, Frau Schwarz, Herrn Dr. Schwenke und Frau Dr. Skorupa – ja –, für Amgen Herrn Dr. Schill, Herrn Dr. Voss – ja –, dann Frau Glaser und Frau Tober für Servier – ja –, für Medac Herrn Dr. Erdmann und Frau Reim – ja –, dann Frau Häger und Frau Dr. Rancea für Bluebird – ja –, außerdem Frau Dr. Wunderle für Celgene – ja –, Herrn Dr. Overstijns und Frau Dr. Preußner von Miltenyi Biotec – ja –, dann Herrn Anton und Herrn Eisen für den BPI – ja –, Herrn Professor Kröger und Herrn Professor Dreger für die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation – ja –, weiter Frau Dr. Gökbüget und Herrn Professor Bader für die Uniklinik Frankfurt – ja –, Herrn Wörmann für die DGHO – er ist immer noch da –, und schließlich Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom vfa – ja.

Ist jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Same procedure: Wer möchte einführen? – Bitte schön, Frau Dr. Schmidt.

Frau Dr. Schmidt (Novartis): Ich danke Ihnen. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte gerne für diejenigen, die neu hinzugekommen sind, in der Einleitung drei Punkte ansprechen und ganz kurz noch mal das Team vorstellen. Zum einen begleitet mich Frau Schwarz, die das Dossier betreut hat, zum anderen Herr Dr. Schwenke für statistische Fragestellungen und Frau Dr. Skorupa, die medizinische Fragestellungen beantwortet.

Es gibt drei Punkte, die ich gerne ansprechen möchte. Zum einen: Wie ist die Wirkweise von Kymriah? Zum anderen: Um welche Patienten handelt es sich, und wie ist ganz konkret bei diesen Kindern und jungen Erwachsenen die Therapiesituation? Wie ist die Wirkweise bei den Kindern und jungen Erwachsenen?

Ganz kurz zu Kymriah: Kymriah ist ein Vertreter der Car-T-Zelltherapie, ein innovativer neuer Therapieansatz. Diese Car-T-Zellen werden patientenindividuell hergestellt. Was bedeutet das konkret? Dem Patienten wird Blut abgenommen. Aus dem Blut werden die Abwehrzellen, die Immunzellen des Patienten, aufgereinigt und im Labor so ausgestattet, dass dann, wenn die Zellen dem Patienten wieder zurückgegeben werden, diese Zellen ganz zielgerichtet die Tumorzellen erkennen und sie zerstören können. Das heißt, das Immunsystem des Patienten wird in die Lage versetzt, den Krebs zu zerstören. Für mich als Zellbiologin – das sei noch zur Ergänzung erlaubt – ist es ein ganz faszinierender Vorgang. Als ich das Labor verlassen habe, hätte ich nicht gedacht, dass man wirklich die stärkste Waffe, die man hat, nämlich den eigenen Körper, nutzen kann, um den Krebs zu bekämpfen.

Welche Patienten haben wir hier? Wir haben die Zulassung von Kymriah für die Behandlung von rezidivierten und refraktären Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie im Alter von bis zu 25 Jahren. Das heißt, das Anwendungsgebiet umfasst Kinder und junge Erwachsene, bei denen auch nach zwei bis drei Behandlungen die Krebszellen wieder zurückgekommen sind. Die Patienten sind also in einer dramatischen Therapiesituation; das Überleben beträgt wenige Monate, und der Bedarf nach einer Therapie ist lebensnotwendig.

Dieser Therapiesituation geschuldet, liegen uns drei einarmige Studien vor. Die Daten dieser einarmigen Studien zeigen, dass nach zwei Jahren noch zwei von drei Kindern und jungen Erwachsenen am Leben sind. Dabei stabilisiert sich die Überlebenskurve. Es bildet sich ein stabiles Plateau aus, was für kurative Therapien charakteristisch ist. Auch hierzu wurde der EMA ein historischer Vergleich vorgelegt. Dem Dossier haben wir diesen historischen Vergleich ebenfalls beigelegt, und wir haben auch für die Stellungnahme die Analysen für die Intention-to-treat-Population nachgereicht. Zudem haben wir weitere 5 000 klinische Studien gescreent, um sicherzustellen, dass wir alle Studien für das Anwendungsgebiet von Kymriah erfasst haben. Man erkennt, dass durch Kymriah im Vergleich zu diesen Studien die Überlebenszeit der Patienten mindestens um das Fünffache verlängert wird. Auch hier werden sicherlich die spezifischen Nebenwirkungen Thema sein, die in der Regel von begrenzter Dauer sind, durch erfahrene Ärzte behandelbar sind und sich zurückbilden. Auch hier ist wichtig: Die Lebensqualität normalisiert sich innerhalb kürzester Zeit.

Kymriah zeigt also für die rezidierte refraktäre pädiatrische ALL eine bisher unerhörte Verbesserung für Kinder und junge Erwachsene. Bisher war die Situation aussichtslos, das Überleben betrug wenige Monate. Mit der Behandlung durch Kymriah kann die Überlebenschance deutlich erhöht werden. Zwei Drittel der Patienten sind nach zwei Jahren noch am Leben. Kymriah liefert in dieser Therapiesituation eine erhebliche Lebensverlängerung und Perspektive auf Heilung. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Dann schaue ich in die Runde. – Ansonsten frage ich als Erstes in Richtung DGHO. Wir hatten ja zum Schluss über die Frage gesprochen, welche Kompetenzen dort vorhanden sein sollten, wo die Therapie zur Anwendung kommt. Deshalb lautet die erste relativ triviale und banale Frage von mir: Gibt es aus Ihrer Sicht im Vergleich zu der vorangegangenen Anhörung zum DLBCL Unterschiede hinsichtlich der Anforderungen, die wir an die Zentren adressieren müssen – ich will bewusst nicht „Kliniken“ sagen –, die diese Therapie in diesem Bereich ALL anwenden? Gibt es da bei der Indikationsstellung Unterschiede, bei den Nebenwirkungsprofilen, bei der intensivmedizinischen Kompetenz? Dann haben wir das nämlich schon mal abgearbeitet. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben ja die ALL in unsere Überlegungen mit einbezogen. Der große Unterschied ist, dass eben ein großes Kollektiv an Kindern dabei ist, womit eigene Regeln für die Kompetenz der Zentren bestehen. Insofern würde ich zuerst an Herrn Professor Bader bezüglich der pädiatrischen Patienten weitergeben.

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

Herr Prof. Dr. Bader (Uniklinik Frankfurt): Vielen Dank. – Ich möchte vorwegschicken, dass wir als Zentrum in Frankfurt an den Zulassungsstudien beteiligt waren, als einziges Zentrum in Deutschland für Patienten mit akuten lymphatischen Leukämien. Gegenwärtig

haben wir 22 Patienten in Frankfurt mit diesem Zelltherapeutikum behandelt, verfügen also doch über eine gewisse Erfahrung.

Nun kann ich das mit der Behandlung von Patienten mit Lymphomen nicht vergleichen; denn das haben wir nicht getan. Das waren immer ältere erwachsene Patienten. Ich kann nur aus der Literatur mir Vorstellungen machen, und da scheint es so zu sein, dass die Nebenwirkungsrate scheinbar etwas weniger intensiv ist und die Behandlungen, wenn ich das so sagen darf, etwas weniger komplex erscheinen als die bei den Patienten mit der akuten lymphatischen Leukämie.

Warum ist das der Fall? Die hier als Indikation zur Diskussion stehenden Behandlungsgruppen, nämlich Patienten, deren Leukämie initial nie auf Chemotherapie ansprach, Patienten mit einem zweiten Rückfall dieser Erkrankung oder Patienten, die nach einer allogenen Transplantation einen Rückfall erlitten haben, sind – das kann man sich unschwer vorstellen – extrem krank. Ihr Immunsystem funktioniert seit Langem nicht mehr; sie haben keine Abwehrkräfte, und sie haben in der Regel schon sehr viele chemotherapeutische Behandlung erfahren, sodass auch ihre Organe bereits in Mitleidenschaft gezogen wurden. Nicht selten dauerte die Behandlung schon mehrere Jahre an. Bis zu zehn Jahren sind Patienten in Behandlung gewesen, die schlussendlich im Rahmen der Studie bei uns mit den Car-T-Zellen behandelt worden sind.

Diese Patientengruppe zu behandeln ist nicht einfach. Dazu braucht man meines Erachtens sehr viel Erfahrung, nicht nur mit der Guidance dieser Therapien bis hin zur Fertigstellung der Car-T-Zellen. Dann, wenn sie diese Car-T-Zellen bekommen, ist es die Unmittelbarkeit bei persistenter Leukämie, mit der diese Car-T-Zellen ihre Wirkung entfalten, proliferieren und das bekannte Nebenwirkungsprofil – dieses Cytokine release Syndrome oder auch Nebenwirkungen des Gehirns, enzephalopathische Nebenwirkungen – hervorrufen. Das ist häufig, sie können intensiv sein, und da bedarf es doch meines Erachtens großer medizinischer Erfahrung nicht nur eines Arztes, sondern des ganzen Teams. Der Umgang mit schwerkranken, akuten lymphatischen Leukämiepatienten, aber auch der Umgang mit zelltherapeutischen Optionen oder Zelltherapeutika ist von großer Bedeutung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der zweite wichtige Punkt betrifft etwas, das wir uns hier zu tun getraut haben. Die Zulassung sagt, rezidiert refraktäre ALL, und wir haben uns folgende Frage gestellt: Was ist im deutschen Versorgungskontext eine refraktäre ALL, was muss sie gesehen haben? Das ist durchaus relevant, weil in den letzten Jahren mit Blinatumomab und Inotuzumab, was Sie hier auch verhandelt haben, zwei hochwirksame Rezidivmedikamente zugelassen wurden. Wir haben uns eben auch mit der ALL-Studiengruppe hingesezt, um uns darüber zu verständigen, was ein deutscher junger Erwachsener bekommen haben muss, um sagen zu können, er sei für diese Therapie qualifiziert.

Frau Gökbüget leitet die Studiengruppe ALL, auch das dortige Register. Vielleicht würden Sie dazu etwas sagen?

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

Frau Dr. Gökbuget (GMALL-Studiengruppe, Uniklinik Frankfurt): Ich kann das auch nur unterstreichen. Ich meine, die Erwachsenen-ALL ist hier nur marginal betroffen, weil ja nur die Altersgruppe von 18 bis 25 Jahren für diese Therapie infrage kommt, und das werden sehr wenige Fälle sein. Aber ich kann mich nur den Vorrednern anschließen, dass wir einerseits die Indikation genau prüfen müssen, wie das auch in dem Papier der DGHO festgelegt wurde, und andererseits, dass die Anforderungen an die Zentren mindestens so hoch sein sollten wie für die Lymphome, eben aufgrund der zu erwartenden ja noch höheren Komplikationsrate.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – So, jetzt schaue ich in die Runde. – Frau Grell und dann Herr Kuhn.

Frau Dr. Grell: Wir versuchen ja hier den Zusatznutzen gegenüber Standardtherapien zu quantifizieren. Angesichts der Publikation von Stackelberg stellen sich mir folgende Fragen zu Blinatumomab; Sie waren ja, Herr Professor Bader, an dieser Studie beteiligt: Wie viele Patienten wurden eigentlich gescreent? Wie viele wurden eingeschlossen, und wie viele wurden dann letztendlich behandelt? Unter diesem Aspekt frage ich: Wissen Sie oder können Sie sagen, ob tatsächlich alle Patienten in diesen Phase-I/II-Studien, die gescreent wurden, auch behandelt wurden?

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

Herr Prof. Dr. Bader (Uniklinik Frankfurt): Vielen Dank. – Das ist eine sehr wichtige Frage. Ich möchte, bevor ich auf die Einzelheiten eingehe, noch etwas ganz Grundsätzliches zu bedenken geben. Blinatumomab ist in der Tat ein hochwirksames Immuntherapeutikum, ein Antikörper, der möglicherweise in der Behandlung von erwachsenen Patienten im Vergleich zu pädiatrischen Patienten einen unterschiedlichen Stellenwert haben kann. Mit Blinatumomab lassen sich zumindest pädiatrische Patienten, Adoleszente und wahrscheinlich auch die jungen Erwachsenen nicht kurativ behandeln. Das heißt, durch die Gabe von Blinatumomab kann ich wahrscheinlich nur extrem wenige Patienten heilen.

Der therapeutische Ansatz hier ist: Mit diesen Car-T-Zellen ist die therapeutische Erwartung, kurativ zu wirken. Wir in der Pädiatrie wollen unsere Patienten heilen, also nicht nur wie in der Behandlung vieler Krebserkrankungen im Erwachsenenalter lebensverlängernd wirken. Dies ist mit diesem Therapeutikum möglich; insofern unterscheidet es sich von der Therapie mit Blinatumomab, die unter kurativen Gesichtspunkten immer von einer Stammzelltransplantation gefolgt sein müsste, gegebenenfalls von einer zweiten Stammzelltransplantation.

Mit Ihrer konkreten Frage, ob alle gescreenten Patienten in die Studie aufgenommen werden konnten, meinen Sie die Car-T-Studie?

Frau Dr. Grell: Nein, ich meine die Blinatumomab-Studie, die in JCO 2016 von Arend von Stackelberg als Erstautor publiziert wurde, also zu Blinatumomab.

Herr Prof. Dr. Bader (Uniklinik Frankfurt): Ja. Ob dort alle Patienten, die gescreent worden sind, in die Behandlung aufgenommen wurden? – Okay, das kann ich in der Tat nicht hundertprozentig beantworten. Ob alle gescreenten Patienten auch behandelt worden sind, kann ich nicht sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Kuhn.

Herr Kuhn: Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich habe ebenfalls eine Frage zu Blinatumomab, als Medikament in der Vortherapie allerdings. Es ist ja mittlerweile auch für pädiatrische Patienten zugelassen, eigentlich ein ähnliches Anwendungsgebiet wie die Car-T-Zellen. Meines Wissens waren in der Studie ELIANA und ENSIGN Patienten mit CD19-gerichteter Vortherapie ausgeschlossen. Haben Sie denn aufgrund anderer Daten Erfahrungen, ob Patienten, die mit Blinatumomab vorbehandelt wurden, auf Car-T-Zellen noch ansprechen können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Bitte schön, Frau Skorupa.

Frau Dr. Skorupa (Novartis): Das ist eine sehr wichtige Frage. Sie haben richtig festgestellt, dass in der ELIANA- und in der ENSIGN-Studie eine Vorbehandlung mit Blinatumomab ausgeschlossen war. In der allerersten Studie von Herrn Grupp und Shannon Maude von der University of Pennsylvania waren sechs Patienten mit Blinatumomab vorbehandelt, und wir haben dort auch bei vier Patienten ein Ansprechen gesehen. Insofern haben wir, solange CD19 nach wie vor auf den Blasten exprimiert ist, keinen Hinweis darauf, dass es nicht wirkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Herrn Jantschak.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL-Studiengruppe, Uniklinik Frankfurt): Noch eine kurze Ergänzung hierzu: In der aktuell laufenden Studie der Firma Kite zum Beispiel mit dem anderen Car-T-Zellprodukt in Deutschland können die Patienten mit Vorbehandlung ebenfalls eingeschlossen werden; das bestärkt das noch einmal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke für die Ergänzung. – Herr Jantschak, Frau Göppel und Frau Sixtensson.

Herr Dr. Jantschak: Der pU hatte unter anderem die Arbeit von Stackelberg und Locatelli als historische Kontrolle eingereicht. Da wurde kritisiert, dass wichtige Angaben zur Prognose und zu den Patienten gefehlt haben. Ich habe jetzt in der Stellungnahme keine weiteren Ausführungen dazu gefunden. Deshalb geht die Frage auch an Herrn Bader: Sind die Populationen aus der Stackelberg-Studie mit den Patienten vergleichbar, die jetzt hier bei der ALL hinsichtlich der Car-T-Zellen diskutiert werden?

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

Herr Prof. Dr. Bader (Uniklinik Frankfurt): Ja, diese Patientengruppe ist in der Tat vergleichbar. Es ist sozusagen die einzige Vergleichsgruppe, die, so wie ich die Literatur überblicke, dem entspricht. Ich habe auch an dieser Studie teilgenommen. Das waren Patienten, die nach allogener Transplantation rezidiert waren, zweite Rezidive oder refraktäre Erkrankungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bader. – Frau Grell, dazu?

Frau Dr. Grell: Ja, weil das ebenso wichtig ist. Wir haben ja auch zwei Vertreter von Amgen hier im Hause. Es war ja Ihre Studie; vielleicht können Sie uns weiterhelfen mit ITT included und behandelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schill für Amgen.

Herr Schill (Amgen): Das haben wir uns auch gerade gefragt; da müssten auch wir noch einmal genau gucken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Göppel und dann Frau Sixtensson.

Frau Dr. Göppel: Ich habe eine Nachfrage zu der Erwartung der Kuration. Worauf stützt sich Ihre Erwartung? Wie ist es mit Blick auf die allogene Stammzelltransplantation nach erfolgreicher Car-T-Zelltherapie einzuschätzen? Warum werden diese Stammzelltransplantationen nach Remission durchgeführt, wenn bereits bei der Car-T-Zelltherapie die Kuration erwartet wird?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Bader.

Herr Prof. Dr. Bader (Uniklinik Frankfurt): Das ist eine im internationalen Kollegium umstrittene Fragestellung. Es gibt verschiedene Car-T-Zellpräparate. Das Präparat, das hier zur Diskussion steht, zeigt klar, dass es in der Lage ist, für eine Persistenz der T-Zellen einzustehen, eine Persistenz der T-Zellen zu gewährleisten. Solange diese T-Zellen persistieren, ist die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten einen Rückfall bekommen, extrem gering. Eine bessere Therapie als eine T-Zelltherapie spezifisch gegen die Leukämie kann es nicht geben. Das ist nichts Anderes. Wenn wir eine allogene Stammzelltransplantation durchführen, wollen wir einen Immundefekt gegen die Leukämien etablieren. Nur ist er eben nicht so spezifisch, wie wenn ich T-Zellen habe, die sich ganz genau gegen ein Antigen richten. Meines Erachtens denken wir hier in der Republik, dass diese Therapie nicht von einer allogenen Stammzelltransplantation gefolgt sein muss, solange diese T-Zellen persistieren und die B-Zellen nicht nachweisbar sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kuhn, dazu, oder zu einem anderen Thema? – Nein, dann würde ich Frau Sixtensson als Erster und dann Herrn Kuhn das Wort geben.

Frau Sixtensson: Ich möchte gern noch mal auf die historische Kontrollpopulation von Stackelberg zurückkommen, die mit Blinatumomab behandelt wurde. Wir haben festgestellt, dass bestimmte prognostische Faktoren zur Beurteilung einer Vergleichbarkeit nicht vorliegen. Hierzu zählen zum Beispiel der Karnofsky-Index und die Anzahl der Vortherapien. All jene Informationen konnten wir aus der Publikation nicht entnehmen, sodass wir eine Vergleichbarkeit zur vorliegenden Studienpopulation ELIANA und ENSIGN nicht abschließend beurteilen konnten.

Darüber hinaus sehen wir noch eine Diskrepanz in der Erhebung der Gesamtmortalität. In der Studie von Stackelberg wird die Gesamtmortalität ab Einschluss in die Studie erhoben. Es wird also jeder Patient, der nach Einschluss in die Studie verstirbt, unter Gesamtmortalität erfasst. In den Studien ELIANA und ENSIGN gilt das jedoch nur für Patienten, die therapiert werden, und nicht für alle, die in diese Studien eingeschlossen wurden. Hierzu müssten Auswertungen zum Gesamtüberleben für das All-Enrolled-Set vorliegen.

Hierzu meine Fragen: Haben Sie Auswertungen vorliegen, die sich auf das Enrolled-Set separat für die Studien ENSIGN und ELIANA beziehen? Wenn ja, wie viele Patienten sind verstorben, und wie vergleicht sich das zu den Mortalitätsangaben zur historischen Kontrollpopulation?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Novartis): Vielleicht fange ich zunächst einmal an. In der Stellungnahme haben wir analog zum DLBCL alle Angaben für die All-Enrolled-Population dargestellt. Das heißt, in der Stellungnahme finden Sie diese Daten. Sie sind in der Grafik mit enthalten, die wir dargestellt haben. Hier haben wir immer parallel die All-Infused und die All-Enrolled drin, und zwar ab dem Zeitpunkt, da die Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, damit man auch eine vernünftige Vergleichbarkeit hat. Das heißt, hier sieht man sehr gut zu den Kontrollen in einer Grafik mit dem Kaplan-Meier-Plot, wie der Unterschied zwischen den Patienten der ENSIGN und der ELIANA im Vergleich zu den anderen Studien ist.

Frau Sixtensson: Rückfrage dazu: Wir konnten den Grafiken bislang nur gepoolte Analysen zu ELIANA und ENSIGN entnehmen. Eine separate Darstellung liegt uns nicht vor. Zudem fehlen auch die präzisen Angaben zur Anzahl der Todesfälle, Anzahl der Zensierungen und insbesondere auch der Zensierungsgrund.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schwarz, dann Herr Wörmann. – Anschließend Frau Grell, auch dazu?

Frau Schwarz (Novartis): Also, wir haben die Kurven geliefert, die rohen Daten nicht. Aber die Kurven bestätigen das Gleiche. In gleichen Kurven sieht man, dass bei den Kontrollen alles drastisch abfällt, und bei beiden Kurven, Enrolled und Infused, bildet sich ein Plateau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Frau Sixtensson.

Frau Sixtensson: Zu dem Plateau, was Sie ansprechen, habe ich auch eine Rückfrage. Sie geben für beide Studien die mediane Beobachtungszeit mit circa 20 - 25 Monaten an. Genau ab diesem Moment stellt sich auch das Plateau ein. Können Sie dazu vielleicht noch mal ausführen? Wir vermuten, dass das aufgrund der vielen Zensierungen, die sich einfach durch den Datenschnitt ergeben, ein Plateau darstellt. Darüber hinaus sehen wir auch ein Plateau bei den Vergleichstherapien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Novartis): In der Tat ist es so, dass die mediane Beobachtungsdauer für diese Patienten im Moment 24 Monate beträgt. Es soll noch einen weiteren Datenschnitt geben, sodass insgesamt 5-Jahres-Daten vorliegen sollen. In der Fachinformation ist zum Beispiel dargestellt, dass das der EMA noch nachgeliefert werden soll.

Ganz generell ist es so, dass sich da ein Plateau ergibt, aber die Methodik des Kaplan-Meier-Plots ja mit einbezieht, ob Patienten zensiert werden, und zu jedem Zeitpunkt werden nur noch die Patienten unter Risiko in den Kaplan-Meier-Plot eingetragen. Das heißt, wenn dieses Plateau nicht da wäre, dann würde man das sehen. Wenn also zum Ende hin relativ viele Ereignisse passierten, dann sähe man das im Kaplan-Meier-Plot. Aber in der Tat ist es

so: Die Nachbeobachtungszeit ist 24 Monate, und für diesen Zeitraum können wir Angaben machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, Sie hatten Ergänzungen. – Dann Frau Grell.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde grundsätzlich sagen: Wir respektieren natürlich, dass versucht wird, hier Vergleiche aufzubauen. Trotzdem ist das weiter Indirektologie. Es ist nicht komplett dasselbe Kollektiv. Professor Bader hat meines Erachtens sehr deutlich gemacht, dass gerade in der sehr jungen Population Blinatumomab nicht zu einer Langzeitherstellung führt. Insofern ist der klinische Eindruck entsprechend dem, was die Kurven abbilden. Wir haben es auch in unserer Stellungnahme sehr sauber formuliert, dass wir das auf keinen Fall als ausreichend sicher nehmen, um damit eine Quantifizierbarkeit eines Zusatznutzens zu erzielen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt habe ich Frau Grell und Herrn Kuhn.

Frau Dr. Grell: Frau Gökbüget, beobachten Sie die Patienten, die Sie jetzt in Frankfurt im Rahmen der Routine behandeln, nach, oder ist der Patient, der bei Ihnen dann in der Remission ist, aus den Augen, aus dem Sinn?

Frau Dr. Gökbüget (GMALL-Studiengruppe, Uniklinik Frankfurt): Es ist wirklich nett, dass Sie mich das fragen. In der Erwachsenenenszene hatten wir ja leider bisher wenig Möglichkeiten, Kymriah einzusetzen.

(Zuruf von Frau Dr. Grell)

– Ach, Sie meinen ALL insgesamt. – Ja, natürlich werden die Patienten nachbeobachtet. Sie sind für lange Jahre an das Zentrum angebunden. Das gehört zum allgemeinen Standard sowohl für die chemotherapierten als auch für die stammzelltransplantierten Patienten. Sofern sie nicht direkt im Zentrum nachbeobachtet werden, gibt es auch Möglichkeiten, die Nachsorge an anderen Zentren so zu koordinieren, dass man Rückmeldung bekommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kuhn und dann Herr Jantschak.

Herr Kuhn: Wir hatten gerade in der vorherigen Anhörung schon die Frage zu den B-Zellaplasien und zu den Hypogammaglobulinämien. Herr Borchmann hat da schon angedeutet, es sei ein etwas anderer Schnack bei den ALL-Patienten: Die Infektionsraten sind höher, die Patienten leiden auch stärker darunter, wahrscheinlich wegen der noch nicht ausgeprägten Immunkompetenz. Deswegen meine Frage, vielleicht an die Kliniker: Haben Sie da schon Erfahrung, wie lange diese B-Zellaplasien denn anhalten? Halten sie tatsächlich so lange an, solange Kymriah im Knochenmark persistiert? Behandeln Sie die Patienten präventiv schon mit IVIg oder erst, wenn die B-Zellen abfallen? – Das wären meine Fragen zu diesem Komplex.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Bader, bitte.

Herr Prof. Dr. Bader (Uniklinik Frankfurt): Solange die T-Zellen persistieren, wie gerade CD19-T-Zellen, so lange fehlen die B-Zellen, und solange die B-Zellen fehlen, werden keine

Immunglobuline gebildet. Kinder, Jugendliche, junge Erwachsene ohne eine B-Zellproduktion werden im Laufe ihres Lebens schwere Störungen des Lungengerüsts erleiden. Deswegen muss man sie selbstverständlich mit Immunglobulinen substituieren, und das machen wir spiegeladaptiert.

Die Frage, wie lange es dauern wird, ist schwierig zu beantworten, klar. Sie wissen, dass die Langzeitnachbeobachtung der publizierten Patienten noch nicht so groß ist. Unserer Erfahrung nach erlischt in mehreren Fällen dann die T-Zellpersistenz jenseits eines Jahres, die B-Zellen kommen zurück, und eine Substitution muss nicht mehr gegeben werden, ohne dass Patienten zwangsläufig einen Rückfall der Erkrankung erleiden müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ausreichend, Herr Kuhn?

Herr Kuhn: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe noch mal eine Verständnisfrage an den pU und an die Vertreter des FB Med. Sie hatten gesagt, dass für eine adäquate Bewertung im Prinzip die separaten Studiendaten für die ENSIGN- und die ELIANA-Studie vorliegen müssten, aber nur gepoolte eingereicht wurden. Reichen Sie dann jetzt noch die Einzeldaten nach, oder bleibt es bei den gepoolten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schwarz.

Frau Schwarz (Novartis): Im Dossier sind die Daten sowohl separat als auch gepoolt dargestellt.

Herr Dr. Jantschak: Aber nicht für die ITT.

Frau Schwarz (Novartis): Das ist korrekt. Also, wir haben sie gepoolt. Somit sind beide Datenschnitte vorhanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das hatten wir ja eben auch schon. Okay. – Ja, bitte schön, Frau Sixtensson.

Frau Sixtensson: Im Modul 4 sind nur die Daten des Full-Analysis-Sets vorhanden und nicht die der ITT-Population. Dazu habe ich auch noch eine Frage. Sie beschreiben, dass Sie doch eine Reihe mehr Patienten in die Studie einschließen. Mich würde interessieren: Wie unterscheiden sich die Patienten, die nicht mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, von denen, die dann später die Behandlung erfahren haben? Können Sie hierzu Angaben machen? Uns liegen keine Charakteristika der All-Enrolled-Patientenpopulation vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Bitte schön.

Frau Dr. Skorupa (Novartis): Die Daten für die gesamten eingeschlossenen Patienten können Sie auch der Fachinformation entnehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Es war eben schon die Frage, ob im Moment die ALL-Patienten, die behandelt werden, bereits in ein Register gemeldet werden oder nicht. Könnten Sie, Frau Gökbuget, dazu etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gökbuget.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL-Studiengruppe, Uniklinik Frankfurt): Ich kann natürlich wieder nur zu den erwachsenen Patienten Stellung nehmen, die hier einen kleineren Anteil haben. Hierzu haben wir ein Register der Deutschen ALL-Studiengruppe aufgebaut, in das alle Patienten eigentlich schon mit der Erstdiagnose eingeschlossen werden sollen. Das ist natürlich keine Verpflichtung; aber ich denke, wir haben eine ganz gute Abdeckung. Ich halte das auch für sehr wichtig, weil wir hierin eben alle Patienten einschließen und nicht nur die letztendlich mit neuen Substanzen behandelten Patienten und sozusagen das gesamte Krankheitsbild abdecken wollen. Das ist halt ein Unterschied zum Beispiel zu Transplantationsregistern oder Ähnlichem. Aber, wie gesagt, das ist freiwillig; es ist durch nichts finanziert und eine Aktivität der Studiengruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Kröger, dann Herr Kuhn.

Herr Prof. Dr. Kröger (DAGKBT): Im Moment ist es ja so, dass die beiden zugelassenen Produkte in Verhandlung bezüglich der sogenannten PASS-Studien sind. Wenn diese Studien anlaufen, dann sind die Zentren zwar nicht verpflichtet, aber dann wird der Durchsatz oder die Dokumentation kontrollierter sein. Im Moment basiert es wie bei den Transplantationen auf freiwilliger Basis. Wir haben zwar im Moment im europäischen Register weit über 400 verschiedene Zelltherapien einschließlich Car-T-Zellen, aber wir können im Moment nicht sagen, ob das flächendeckend ist, weil die Meldung und die Dokumentation auf freiwilliger Ebene stattfinden. Das betrifft eben viele Studien mit Car-T-Zellen. Da sind wahrscheinlich auch Patienten dabei, die mit Kymriah oder auch mit Yescarta behandelt worden sind, jetzt im Lymphomsetting. Aber es sind eben auch viele dabei, wo man zum Beispiel Car-T-Zellen auf akademischer Ebene herstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – An dieser Stelle weise ich darauf hin, dass wir jetzt auch die Ermächtigung bekommen – das wurde ja gestern noch an einer Presseerklärung kritisiert –, bei Orphans in den Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung vorzusehen, dass Patienten, sofern sie nicht ausdrücklich widersprechen, in solche Register, die von uns präferiert werden, eingeschlossen werden, um eine möglichst flächendeckende Erhebung zu gewährleisten. Vorbehaltlich der Beschlussfassung in diesem Gremium, was ich natürlich nicht allein jetzt hier präjudizieren kann, werden wir davon auch Gebrauch machen, weil wir natürlich versuchen müssen, möglichst viel an nachgelagerten Erkenntnissen zu generieren; das ist ganz klar.

Insofern können wir das, was Sie seitens der pharmazeutischen Unternehmer in verschiedenen Absprachen mit der EMA zur künftigen Registerausgestaltung anstreben, unterstützend flankieren. Dadurch bekommt man sicherlich eine noch höhere Dichte der Meldungen. Das ist aber nur als Hinweis oder Androhung zu verstehen; vielleicht ist es auch etwas, was uns gemeinsam freudig erregt. Dann kommt der Druck von verschiedenen Seiten, dass man die Leute wirklich flächendeckend erfasst. – Jetzt haben wir Herrn Kuhn und Herrn Jantschak.

Herr Kuhn: Ich habe auch noch etwas zu dem PASS-System der EMA oder zu ihrem PASS-Studien. Vor einigen Tagen hat eine Studie zu rekrutieren begonnen, die Studie OBERON, in der Tisagenlecleucel mit Blinatumomab und Inotuzumab verglichen wird, allerdings nur bei Patienten, die 18 Jahre oder älter sind. Dazu habe ich mehrere Fragen. Erstens. Ist im Rahmen dieser Studie vorgesehen – wir haben gerade gehört, die Antikörper dienen hauptsächlich als „bridge to transplant“ –, dass nach Blinatumomab oder Inotuzumab eine allogene Transplantation erfolgt? Zweitens. Ist jetzt aufgrund der Zulassung von Blinatumomab für das pädiatrische Kollektiv vorgesehen, diese Studie auch auf Kinder auszuweiten? – Diese beiden Fragen gehen an den pU.

Eine Frage richtet sich an die Kliniker: Wäre es aus Ihrer Sicht sinnvoll, diese Studie auf pädiatrische Patienten auszuweiten, um vergleichende Daten gegenüber Blinatumomab und anschließende allogene Stammzelltransplantation zu generieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte für den pU antworten?

Herr Prof. Dr. Kröger (DAGKBT): Ganz kurz zu PASS und klinischen Studien: Wir sprechen ja jetzt über ein Medikament, das aufgrund von Phase-II-Studien zugelassen wird. Es gibt also keine richtige randomisierte Phase III, wie das sonst üblich ist. Das heißt: Natürlich müssen im akademischen Bereich und wahrscheinlich auch durch die Industrie noch neue Studien gemacht werden, um neue Indikationen mit einer Phase-III-Studie zu untersuchen und das Feld abzustecken, wie Sie erwähnen.

Die PASS-Studie ist etwas Anderes. Die PASS-Studie betrifft eigentlich nur den Sachverhalt, dass Sie gucken, wie die Anwendung im Rahmen der Zulassungstexte ist. Das heißt, es ist eigentlich keine interventionelle Studie, sondern Sie registrieren nur, wie die Patienten im Rahmen der Zulassung behandelt werden, und generieren damit noch mehr Daten. Das ist eigentlich der Sinn der PASS-Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Herr Kuhn? – Okay. – Dann Herr Jantschak.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir können die Frage beantworten. Wir wussten nur nicht, ob wir als Erste gefragt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gut.

Frau Dr. Skorupa (Novartis): Genau. – Vielleicht ganz kurz, um die eine Frage klarzustellen: Die OBERON-Studie schließt Patienten oberhalb von 18 Jahren ein. Es wird auch ein anderes Dosisschema getestet, weshalb wir das im Moment noch nicht auf die pädiatrischen Patienten ausweiten. Wie Sie angemerkt haben, kann nach den Antikörpertherapien transplantiert werden; aber vielleicht auch hier noch eine Klarstellung.

Frau Dr. Gökbüget (GMALL-Studiengruppe, Uniklinik Frankfurt): In dieser Studie werden endlich einmal Daten für erwachsene Patienten gesammelt, hinsichtlich derer bis jetzt die Datenlage sehr gering ausgeprägt ist. Der Vergleich mit Inotuzumab und Blinatumomab kann eigentlich auch nur für die Erwachsenen gezogen werden, weil zum Beispiel für Inotuzumab in der pädiatrischen ALL keine Daten vorhanden sind. Deswegen kann es meiner Meinung nach nicht auf pädiatrische Patienten ausgeweitet werden.

Zur Frage der Stammzelltransplantation: Auch hier gibt es bei Erwachsenen sowohl nach Blinatumomab und Inotuzumab als auch nach Car-T-Zellen zu wenig Daten, um upfront festzulegen, dass jemand nicht transplantiert werden darf. Das kann man, glaube ich, auch aus ethischen Gründen gar nicht machen, weil die Situationen einfach viel zu individuell sind. Deswegen ist es halt in beiden Armen, auch in der OBERON-Studie, freigestellt. Man kann schon einmal antizipieren, dass wahrscheinlich in dem Car-T-Arm eher mal auf eine Transplantation verzichtet wird als im anderen Arm. Deshalb ist das im Grunde letztendlich ärztliche Entscheidung, wird aber bei den Auswertungen sicherlich entsprechend berücksichtigt.

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

Herr Prof. Dr. Bader (Uniklinik Frankfurt): Sie hatten auch die Pädiatrie angesprochen. Ich möchte betonen, dass die Situation im Vergleich zu unseren internistischen Kollegen einmal mehr unterschiedlich ist. Wir haben deutlich weniger Erkrankungen, etwa 650 Neuerkrankungen der ALL. Von diesen 650 Patienten werden 99 Prozent in Therapieoptimierungsstudien eingeschlossen. Sie haben dafür gesorgt, dass wir diese therapeutischen Fortschritte erzielen konnten. Etwa 80 Kinder rezidivieren pro Jahr, und insgesamt zählen circa 50 zu Hochstrisikopatienten, die eine Indikation für eine allogene Transplantation haben. Die Patientenzahlen sind so gering, dass sich auf europäischer Ebene verschiedene große Studiengruppen zusammenschließen. Was die Patienten angeht, die mit einem Rückfall behandelt werden müssen, so ist die Studiengruppe weltweit vernetzt, um Therapiekonzepte auszuloten.

Wir, die Studiengruppe, sind der Meinung, dass wir sehr sorgfältig weitere Studienkonzepte etablieren müssen, um herausfinden zu können, wo der Stellenwert dieser Car-T-Zelltherapeutika in der Zukunft liegen kann. Deswegen glaube ich, dass eine solche Eins-zu-eins-Spiegelung dieser Studie, wie sie hier im Erwachsenenbereich vorliegt, nicht die Lösung für uns ist. Insofern brauchen wir Studienkonzepte, um herauszufinden, wo der Stellenwert außerhalb der hier beschriebenen Indikation liegt.

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

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an die Fachexperten. Sie hatten ja dargestellt, dass es bei der Kinder-ALL umfangreiche Registererhebungen von diesen Patienten gibt. Da frage ich: Wie gut sind die Daten aus diesen Registern, um für diese Population möglicherweise OS-Daten zu generieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bader.

Herr Prof. Dr. Bader (Uniklinik Frankfurt): Könnten Sie die Frage noch etwas spezifizieren? Also, von welchen Patienten sprechen Sie?

Herr Dr. Jantschak: Von einer Kohorte, die der Car-T, die der jener Patienten entspricht, die – –

Herr Prof. Dr. Bader (Uniklinik Frankfurt): – die hier in der Indikationsliste stehen, ja?

Herr Dr. Jantschak: Genau.

Herr Prof. Dr. Bader (Uniklinik Frankfurt): Hinsichtlich dieser Patienten gibt es prospektive Untersuchungen zum Beispiel von der IntReALL-Gruppe, die Herr von Stackelberg leitet, in denen gezeigt werden kann, wie niedrig diese Overall-Survival-Daten sind. In der Gruppe derjenigen Patienten, die nicht auf Chemotherapie ansprechen, überlebt beispielsweise kein einziger Patient, keine einzige Patientin. Bei denjenigen, die mit einem zweiten Rezidiv behandelt werden, sind das etwa 20 bis 30 Prozent der Patienten, in prospektiven Analysen dargestellt.

Jüngst hatten wir in zwei Studien – wir die Europäische Arbeitsgemeinschaft Pediatric Diseases Working Party der EBMT und die große Therapiestudie ALL-Stammzelltransplantation – Daten, wonach Patienten, die nach einer allogenen Transplantation einen Rückfall haben, mit allen gegenwärtig zur Verfügung stehenden therapeutischen Optionen – Antikörper, Chemotherapie, gefolgt von einer weiteren Stammzelltransplantation – eine Überlebenschance haben, die nicht höher ist als 30 Prozent.

Herr Dr. Jantschak: Da stellt sich konkret für mich die Frage: Wie verfügbar sind diese Daten? Hätte der pU auch auf diese Daten zugreifen können, um sie hier auch als eine historische Kontrolle heranzuziehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bader.

Herr Prof. Dr. Bader (Uniklinik Frankfurt): Ja, diese Daten sind publiziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Das wäre jetzt ein anderer Komplex; ich weiß nicht, ob der pU darauf noch antworten möchte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, es hat sich niemand bewegt. – Frau Bickel fragt noch mal konkret.

Frau Bickel: Ich möchte dann gern die Frage stellen, warum Sie die Daten nicht herangezogen haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist naheliegend, ja.

(Heiterkeit)

– Wer möchte?

Frau Dr. Schmidt (Novartis): Folgendes haben wir gemacht: Wir haben umfassende Literaturstellen gescreent, wir haben insgesamt 5 000 weitere Publikationen gescreent, und das, was wir in diesen Publikationen gefunden haben, haben wir eingebunden. Wir denken auch, dass die Blinatumomab-Studie diejenige ist, die am ehesten dem Anwendungsgebiet entspricht, und haben all die Analysen, die wir aus dem historischen Vergleich bekommen haben, vorgelegt und der Stellungnahme beigelegt.

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

Herr Kuhn: Ich habe dann noch eine Frage zu den Registern, die ja EMA-Anforderung waren. Welche Patienten werden denn in die Register eingeschlossen? Sind das wieder nur die infundierten Patienten, oder werden alle Patienten eingeschlossen, die eine Leukapherese hatten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Frau Dr. Skorupa (Novartis): Die aktuelle Ausgestaltung der Dokumente befindet sich gerade noch in der Verhandlung; daher kann ich das noch nicht kommentieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kröger.

Herr Prof. Dr. Kröger (DAGKBT): Ganz kurz. Im Moment gibt es ja keine vertragliche Vereinbarung zwischen dem Register und den Firmen. Das heißt, im Moment erfolgt die Registrierung auf freiwilliger Basis der Zentren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es da ein einheitliches Schema, oder meldet da jeder nach Gutdünken?

Herr Prof. Dr. Kröger (DAGKBT): Nein, die sogenannten Dokumentationsformen sind gegeben; sie sind vorgeschrieben. Das ist ein ganz normales Sheet für zelluläre Therapien, auf dem eben Car-T-Zellen, aber auch andere zelluläre Therapien erfasst werden können, wobei ich sagen muss, dass hauptsächlich diejenigen dokumentiert werden, die auch Car-T-Zellen bekommen haben. Das ist so ähnlich wie ein Transplantationsregister, in dem Sie eben nur diejenigen Patienten haben, die auch transplantiert worden sind. Wenn jemand „intent-to-treat“ für eine Transplantation war, aber die Transplantation nicht bekommen hat, ist er nicht im Register. So ähnlich ist das mit den zellulären Therapien dann auch, im Moment jedenfalls.

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

Herr Dr. Jantschak: Eine Frage noch an den pU. Sie haben ja in der Studie auch die Lebensqualität mit dem PedsQL-Fragebogen erhoben. In der Nutzenbewertung wurde dargestellt, dass ab dem zweiten Amendment bei den Kleinkindern keine Erhebung mehr vorgesehen war. Da ist die Frage: Warum war das so? Zudem stellt sich die Frage: Wie viele Patienten unter acht Jahren waren das überhaupt, die dann aus der Erhebung herausgefallen sind? Wie groß ist diese Gruppe? Aus der Nachreichung konnte ich das auch nicht entnehmen.

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

Frau Schwarz (Novartis): Ja, das ist richtig. Wir haben den PedsQL eingeschlossen; der ist auch grundsätzlich für ab Achtjährige. Es gibt einen Fragebogen, der auch in Bezug auf unter Achtjährige ausgefüllt werden kann; er wird aber nicht von den Patienten, also nicht von den Kindern, ausgefüllt, sondern von den Eltern. Uns war es wichtig, die Lebensqualität eben von den Patienten zu erheben, nicht von den Eltern. Zu der Frage, wie viele Patienten über 8 Jahre es waren: Das waren 61.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Noch mal der FB Med dazu.

Frau Sixtensson: Dazu habe ich eine Rückfrage. Sie sagen, es waren 61 Patienten über 8 Jahre. Sie sprechen hier über Patienten, die infundiert wurden. Wie viele Patienten waren es, die tatsächlich infrage kämen bei Einschluss in die Studie, die über 8 Jahre waren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schwarz.

Frau Schwarz (Novartis): Also, die Anzahl der Patienten über 8 Jahre – – Beim Enrolled weiß ich es jetzt nicht auswendig. Aber wir haben die Lebensqualität auch nur für infundierte Patienten erhoben; deswegen würde das auch nichts aussagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ergänzend.

Frau Sixtensson: Das heißt, Sie haben nicht gemäß Studienprotokoll zu Baseline Lebensqualität erhoben, sondern erst nach Infusion?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schwarz.

Frau Schwarz (Novartis): Zu Baseline schon. Ich kann Ihnen aber jetzt nicht sagen, wie viele Patienten über acht waren bei Enrolled, das müsste ich nachschauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage.

Frau Sixtensson: Das heißt, es liegen Ihnen Daten zur Lebensqualität von nicht infundierten Patienten vor?

Frau Schwarz (Novartis): Wenn, dann nur zu Baseline.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Professor Bader, Sie hatten ebenso gesagt „Rückfall“. Welche Rolle spielt denn die molekulare Testung am Knochenmark gegenüber der hämatologischen, gerade bei der ALL, bei den Kindern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bader.

Herr Prof. Dr. Bader (Uniklinik Frankfurt): Das ist eine sehr wichtige Frage. Der molekulare Rückfall – – Wir haben heutzutage durch die Analyse der minimalen Resterkrankung ganz klar die Fähigkeit, sowohl die Response auf die initiale Therapie zu prüfen und dieses Risiko für das Überleben oder Nichtüberleben klar abschätzen zu können – das ist für das Erwachsenenalter wie im Besonderen im Kindesalter klar gezeigt –, als auch die Möglichkeit, durch die Untersuchung dieser Resterkrankung mit molekularbiologischen Verfahren auch das Rezidiv vorherzusagen und Interventionen zu ermöglichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ziegler und dann noch mal Fachberatung Medizin.

Herr Ziegler: Wir haben noch eine Frage zu den Endpunkten, insbesondere zum ereignisfreien Überleben. Die Frage geht an die Praktiker: Wie schätzen Sie den Endpunkt in

der vorliegenden Therapiesituation ein? Schätzen Sie ihn als patientenrelevant ein, und wenn ja, warum?

Herr Prof. Dr. Bader (Uniklinik Frankfurt): Das ist eine extrem wichtige Frage. Wenn wir dieses ereignisfreie Überleben betrachten, so zählen da zwei Größen hinein. Das eine ist der Rückfall, das Rezidiv, und das andere ist offensichtlich der Tod durch Komplikationen. Ich finde, wenn ein Patient ein Ereignisrezidiv hat, dann ist das ein äußerst patientenrelevantes und einschneidendes Ereignis. Wohin führt das? Es führt entweder zur Unbehandelbarkeit und nachfolgend zum Tod oder zur Behandelbarkeit in solchen Situationen mit einer erneuten Stammzelltransplantation. Eine erneute Stammzelltransplantation bedeutet für einen Patienten das Herauskatapultiertsein aus dem normalen Leben für wenigstens ein halbes Jahr. Also, meines Erachtens ist das ereignisfreie Überleben sehr relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak und dann Frau Sixtensson.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe die Frage an die Fachberatung, ob zu den aktuellen Datenschnitten durch die Nachreichung die fehlenden Informationen jetzt zufriedenstellend vorgelegt wurden.

Frau Sixtensson: Darauf kann ich antworten. Wir haben tatsächlich Lücken entdeckt. Das heißt, wir wissen bis dato immer noch nicht, welche Charakteristika die ITT-Population aufweist. Wir haben keine Information zum Studienverlauf nach Infusion. Das heißt, wir wissen, wie viele vor Infusion ausgeschieden sind, aber auch da nicht konkret, wie viele verstorben sind. Wir haben keine Information zur Begleitmedikation, zu Protokollverletzungen, zur Nachbeobachtungszeit – das fehlt uns –, und zur Mortalität fehlen uns insbesondere die Zensierung und die Zensierungsgründe. – Darf ich gleich weitermachen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Sixtensson: Zu den Datenschnitten habe ich tatsächlich auch eine Rückfrage. Mich würde Folgendes interessieren: Im SAP wurde spezifiziert, dass es eine Interimsanalyse gibt; sie haben Sie auch dargestellt. Danach soll es jährliche Nachbeobachtungen oder Analysen geben. Die Datenschnitte, die Sie jetzt zur Studie ELIANA vorlegen, beziehen sich auf den 31. Dezember 2017 und auf den 13. April 2018. Können Sie kurz darlegen, wodurch diese Datenschnitte getriggert wurden? Ich frage dies, weil der Abstand weniger als ein Jahr betrug.

Frau Schwarz (Novartis): Erstens zu den Punkten, die Ihnen noch fehlen: Sie würden wir gerne nachreichen. Da wäre ich sehr dankbar, wenn Sie uns eine Liste schickten. Dann stellen wir auch sicher, dass Sie alle Informationen haben.

Der zweite Punkt war die Frage zu den Datenschnitten. Alle Datenschnitte, die durchgeführt worden sind, wurden für die EMA, also für das Zulassungsverfahren durchgeführt und mit der EMA abgesprochen. Für die DLBCL sind auch weitere geplant. Das hat Herr Schwenke vorhin schon erwähnt. Sie sind auch in der Gebrauchsinformation zu finden. Das heißt, die EMA hat sich weitere Daten gewünscht. Das war auch in dem EMA-Zulassungsverfahren für

die ALL der Fall. Dafür sind aber keine weiteren Datenschnitte geplant, erst der finale, der auch im Studienprotokoll definiert ist.

Frau Sixtensson: Rückfrage dazu: Im EPAR wurden jedoch nur diejenigen Datenschnitte dargestellt, die auch in der Nutzenbewertung ausgeführt wurden. Das heißt, die EMA hat sich die jüngeren Datenschnitte angeschaut, aber nicht im EPAR verwertet?

Frau Dr. Skorupa (Novartis): Im EPAR wurden auch Updates erwähnt – sie sind auch dort zu finden –, und es wurden auch Datenschnitte in Meetings mit der EMA besprochen, zum Beispiel das SAG-O-Meeting.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Ja, machen Sie.

Frau Sixtensson: Wir sind im Rahmen der Bewertung auf Inkonsistenzen im Studienverlauf gestoßen; vielleicht können Sie uns da auch noch mal weiterhelfen.

Wenn wir uns das Flow-Diagramm anschauen, das Sie für die Studie ELIANA angeben, so sagen Sie, dass 75 Patienten mit Tisagenlecleucel behandelt wurden; zum Zeitpunkt des Datenschnitts befanden sich noch 32 Patienten in der primären, 16 Patienten in der sekundären Nachbeobachtung und 14 Patienten in der Nachbeobachtung für das Gesamtüberleben. Das ergäbe 62 Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch unter Nachbeobachtung sind. Gleichzeitig sagen Sie aber auch, dass 19 Patienten verstorben sind. Wenn wir 19 Patienten von 75 abziehen, dann ergibt sich für uns eine Patientenzahl von 56, die noch am Leben sein dürften. Vielleicht können Sie kurz dazu ausführen, worauf diese Diskrepanz fußt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kennt die Toten, kennt ihre Namen? – Bitte schön, Frau Schmidt.

Frau Dr. Schmidt (Novartis): Ich kenne sie nicht mit Namen. – Sie sehen, dass wir gerade versuchen, das nachzuvollziehen. Ich gucke mal in das Team, ob wir eine spontane Antwort haben; falls nicht, würden wir Ihnen auch dies im Nachgang noch einmal darlegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bis Freitag. – Nein, das ist kein Spaß. Wir haben ja eben eine ganze Latte gehört. Also, wir benötigten das bis Freitag. – Okay. – Frau Sixtensson.

Frau Sixtensson: Das waren jetzt die Angaben für den Datenschnitt, der in der Nutzenbewertung herangezogen wurde; Sie legen ja noch zwei jüngere Datenschnitte vor. Auch da wünschten wir uns, dass Sie da analog den Studienverlauf darstellten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Frau Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Professor Bader, ich muss nochmals nachfragen. Mir leuchtet ein, dass der Rückfall für das betroffene Kind und die Eltern natürlich dramatisch ist, auch wegen der Konsequenzen, die es hat. Wie ist die Definition, die bei uns üblich ist? Würden Sie bei jedem Patienten in Deutschland das molekulare Ansprechen auch für die Therapiesteuerung nehmen, oder würde wie hier das Hämatologische ausreichen, wenn es kein extramedulläres ist? Wie weit ist das sozusagen in der Praxis durchdrungen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bader.

Herr Prof. Dr. Bader (Uniklinik Frankfurt): Sie meinen für die Indikation zur Behandlung mit Car-T-Zellen?

Frau Dr. Grell: Nein, überhaupt zum Rückfall. Also, wie ist die Therapiesteuerung da?

Herr Prof. Dr. Bader (Uniklinik Frankfurt): Gegenwärtig ist es nach wie vor so, dass in der Pädiatrie – – Frau Gökbuget muss diese Frage für die Erwachsenen behandeln.

Für die Therapiesteuerung und Auslösung einer erneuten Aufnahme der Therapie gilt das offene hämatologische Rezidiv immer noch, aber während der Behandlungen, sowohl der Frontline-Behandlung als auch der Behandlung des Rezidivs, stellt die Höhe der MRD eine Stratifizierung in Risikogruppen dar und hat sehr wohl die Bedeutung, dass Patienten auf der Basis dieser Befunde eine allogene Stammzelltransplantation bekommen, oder, wenn sie keine MRD-Last mehr nachweisbar haben, nur eine orale Dauertherapie. – Beantwortet das die Frage?

Frau Dr. Grell: Nicht für die Definition des Rezidivs?

Herr Prof. Dr. Bader (Uniklinik Frankfurt): Nicht für die Definition des Rezidivs.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL-Studiengruppe, Uniklinik Frankfurt): Ich denke, dass aktuell der Standard für das Event-free-Survival immer noch ist, dass man die hämatologischen Rezidive dafür berücksichtigt. Das ist auch notwendig, um eine historische Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu erreichen. Man kann sicherlich für die Zukunft überlegen, zusätzlich noch ein molekulares Event-free-Survival zu erheben, als weitere Möglichkeit Studien zu analysieren. Aber da haben wir eben wenig historische Daten, mit denen das verglichen werden kann. Die Entscheidungen, aufgrund von MRD dann die Therapie umzustellen, stellen sich bei den Erwachsenen-ALL natürlich in gleicher Weise und hängen zusätzlich davon ab, welche Therapieoptionen man überhaupt hat und wie das MRD-Niveau ist, welche Vortherapien der Patient hat. Man kommt ja dann auch oft in Situationen, in denen selbst bei MRD-Positivität nicht mehr viele Optionen zur Verfügung stehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Grell, ausreichend, nicht? – Okay. – Ich schaue noch mal: Keine Fragen mehr. Dann würde ich Ihnen noch mal die Möglichkeit zur Zusammenfassung geben. Wer macht das? – Wieder Frau Dr. Schmidt. – Bitte schön.

Frau Dr. Schmidt (Novartis): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Fragen und die Diskussion zur pädiatrischen ALL. Ich möchte gerne für Kymriah zusammenfassen. Wir haben von den Fachexperten gehört, dass wir es hier mit Kindern und Jugendlichen zu tun haben, die extrem krank sind und für die eine Therapie lebensnotwendig ist. Die Lebenserwartung beträgt wenige Monate, und der Verlauf der Erkrankung ist deterministisch. Dies wird durch Tisagenlecleucel geändert. Wir haben nach zwei Jahren eine Überlebensrate, dass noch zwei von drei Patienten am Leben sind, und wir haben alle Daten, die uns vorliegen, Ihnen auch vorgelegt. Das ergibt ein konsistentes Bild, nämlich ein Plateau der Überlebenskurve.

Wir haben ebenfalls von den Fachexperten gehört, dass die Blinatumomab-Studie diejenige Studie ist, die am ehesten vergleichbar ist oder eigentlich das identische Anwendungsgebiet darstellt. Die Nebenwirkungen haben wir auch besprochen, weshalb es wichtig ist, dass wir

diese Therapie mit viel Erfahrung einsetzen. Auch hier ist wichtig: Die Lebensqualität normalisiert sich in kürzester Zeit.

Das Kymriah stellt eine Sprunginnovation in diesem Anwendungsgebiet dar. Der Zusatznutzen ist nach unserer Auffassung entsprechend den Vorgaben der Arzneimittelnutzenverordnung und aufgrund der Effektstärke und des konsistenten Effekts über alle Daten hinaus sowie unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung als erheblich einzustufen. Emily, im Alter von 6 Jahren mit Kymriah behandelt und heute ein ganz normaler 13-jähriger Teenager, beweist, dass Kymriah eine Perspektive auf Heilung gibt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Ausführungen, herzlichen Dank für die Beantwortung der Fragen.

Ich will nur noch mal, weil Sie sagen, Sie haben alles vorgelegt, was Sie haben, an die Punkte erinnern, die wir eben adressiert hatten. Wir werden Ihnen das auch noch mal per Mail übermitteln, was wir gerne von Ihnen noch hätten, sofern Sie es zu liefern bereit sind, um den Evidenzkörper vielleicht noch etwas zu festigen und das Bild abzurunden. Wir brauchen das bis Freitag dann eben noch mal. – Danke für die Beantwortung der Fragen; es war spannend. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:34 Uhr