

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tisagenlecleucel (Kymriah[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 12.09.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1.1 Administrative Informationen	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	31
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	36
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	39

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	8
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu untersuchenden Arzneimittel.....	20
Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	27
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	36
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	37
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	37
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	38
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	38

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
autoSZT	Autologe Stammzelltransplantation
B-NHL	B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
CEC	Clofarabin, Etoposid plus Cyclophosphamid
CD19	Cluster of differentiation 19
CR	Complete remission [<i>Komplettremission</i>]
CRi	Complete Remission with incomplete Blood Count Recovery [<i>Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte</i>]
CRS	Cytokine release syndrome [<i>Zytokinfreisetzungssyndrom</i>]
CTL019	Tisagenlecleucel
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFS	Disease free survival [<i>Krankheitsfreies Überleben</i>]
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma [<i>Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom</i>]
DOR	Duration of remission [<i>Remissionsdauer</i>]
EAS	Efficacy Analysis Set [<i>Auswertungspopulation zur Wirksamkeitsanalyse</i>]
EFS	Event-free survival [<i>Ereignisfreies Überleben</i>]
EG	Europäische Gemeinschaft
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy General
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy Lymphoma
FAS	Full analysis set [<i>Gesamtauswertungspopulation</i>]
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	Graft-versus-Host-Disease [<i>Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion</i>]
HR	Hazard Ratio

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
KM-Schätzer	Kaplan-Meier-Schätzer
MCS	Mental Component Summary [<i>Mentale Summenskala</i>]
MHC	Major histocompatibility complex
MID	Minimal important difference [<i>Kleinster relevanter Unterschied</i>]
MRD	Minimal residual disease [<i>Minimale Resterkrankung</i>]
MW	Mittelwert
MwSt	Mehrwertsteuer
n. b.	nicht bestimmbar
n. e.	nicht erreicht
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate [<i>Gesamtansprechrage</i>]
OS	Overall survival [<i>Gesamtüberleben</i>]
PCS	Physical Component Summary [<i>Physische Summenskala</i>]
pedALL	Pediatrische Akute Lymphatische Leukämie
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PFS	Progression-free survival [<i>Progressionsfreies Überleben</i>]
PR	Partial remission [<i>Teilremission</i>]
R-CHOP	<i>Therapieschema mit Rituximab; Cyclophosphamid; Doxorubicin; Vincristin; Prednison</i>
RD	Risikodifferenz
r/r	Rezidiert oder refraktär
RR	Relatives Risiko
SD	Standard deviation [<i>Standardabweichung</i>]
SF-36 MCS	Short Form 36 Mental Component Summary
SF-36 PCS	Short Form 36 Physical Component Summary
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse
SZT	Stammzelltransplantation
T-NHL	T-Zell Non-Hodgkin-Lymphom

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

UE	Unerwünschte Ereignisse
VAS	Visual analog scale [<i>Visuelle Analogskala</i>]

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Pharma GmbH
Anschrift:	Roonstraße 25 90429 Nürnberg Deutschland

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Elisabeth Schwarz
Position:	Senior Market Access Manager Oncology
Adresse:	Roonstraße 25 90429 Nürnberg Deutschland
Telefon:	+49 911 273 13143
Fax:	+49 911 273 17143
E-Mail:	elisabeth.schwarz@novartis.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Europharm Limited
Anschrift:	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tisagenlecleucel
Handelsname:	Kymriah®
ATC-Code:	Noch nicht zugewiesen

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Tisagenlecleucel (CTL019, Kymriah®) stellt einen innovativen Ansatz der Immunzelltherapie dar. Es handelt es sich dabei um eine neuartige Therapie, bei der Immunzellen des jeweiligen Patienten mittels gentechnischer Methoden so modifiziert werden, dass Sie eine gegen die Tumorzellen des Patienten gerichtete Immunreaktion vermitteln können. Tisagenlecleucel ist ein Arzneimittel aus der Klasse der sogenannten „Advanced Therapy Medicinal Products“ (ATMPs). Diese Klasse umfasst Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte.

Patienteneigene Immunzellen (hier T-Zellen) werden dem Patienten entnommen und anschließend an ein zentrales Labor gesendet, in welchem die T-Zellen des Patienten im Rahmen eines aufwändigen, komplexen Herstellungsprozesses modifiziert und vermehrt werden. Dabei wird mittels eines lentiviralen Vektors die DNA-Sequenz für einen chimären Antigenrezeptor (CAR) in das Erbgut der T-Zellen eingebracht. Der CAR integriert dann in die Zellmembran der T-Zellen, welche dadurch zu sogenannten CAR-T-Zellen werden. Diese Zellen werden dem Patienten wieder infundiert. Im Körper der Patienten vermittelt der CAR eine spezifische Bindung an das Oberflächenantigen CD19, welches sich unter anderem auf den malignen Zellen des Patienten findet. Diese Bindung geht einher mit einer Aktivierung der jeweiligen CAR-T-Zelle. Auf diese Weise werden die CAR-T-Zellen in die Lage versetzt, die malignen Zellen des Patienten zu erkennen und zu eliminieren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Therapie mit CAR-T-Zellen ist ein individueller und einzigartiger therapeutischer Ansatz. Im Unterschied zu verfügbaren Behandlungsoptionen vereint dieser die gentechnisch erreichte Spezifität für CD19 mit den antitumoralen Funktionen einer T-Zelle. Der bispezifische Antikörper Blinatumomab erkennt zwar ebenfalls zielgerichtet CD19+-Zellen und bewirkt deren Zerstörung unter Rekrutierung von körpereigenen T-Zellen. Hierbei werden die körpereigenen T-Zellen nicht verändert und nur vorübergehend durch die Anwesenheit des Antikörpers aktiviert. Dem gegenüber ist Tisagenlecleucel Antikörper-unabhängig über einen langen Zeitraum in der Lage, CD19+-Zellen zu erkennen und zu zerstören. Die infundierten CAR-T-Zellen können sich im Körper vermehren und so langfristig persistieren. Dadurch ist eine nachhaltige und lange anhaltende Krankheitskontrolle möglich. Die vollständige Aktivierung der CAR-T-Zelle wird gemeinschaftlich mithilfe der ko-stimulatorischen Signaldomäne 4-1BB vermittelt, die im Gegensatz zu anderen CAR-T-Ansätzen mit der alternativen Domäne CD28 (enthalten in Axicabtagen Ciloleucel, Yescarta[®], neu zugelassen zur Behandlung des rezidierten oder refraktären DLBCL) zu einer langanhaltenden Persistenz der CAR-T-Zellen im Körper und damit zu einer gesteigerten antitumoralen Wirkung führt.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
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).	23. August 2018	A
Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom- (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie	23. August 2018	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder und junge Erwachsene mit r/r pedALL	Nicht zutreffend
B	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL	Nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 hat Tisagenlecleucel im Jahr 2014 (Anwendungsgebiet B-Zell-ALL) bzw. im Jahr 2016 (Anwendungsgebiet DLBCL) den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesen Fällen durch die Zulassung als belegt. Für Tisagenlecleucel ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudien und Vergleichen mit historischen Kontrollen festgestellt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

r/r pedALL (siehe auch Tabelle 1-9)

Der Nachweis des Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen der Zulassungsstudien **ELIANA**, **ENSIGN** und **PEDICAR** sowie einem Vergleich mit historischen Kontrollen. Dieser beruht auf den Studien **ELIANA** und **ENSIGN**¹ sowie Studien zur Anwendung von Blinatumomab, einer Chemotherapie aus Clofarabin, Etoposid, Cyclophosphamid (CEC), einer Clofarabin-Monotherapie sowie verschiedenen Salvage-Therapien (jeweils mit oder ohne nachfolgende Stammzelltransplantation (SZT)).²

Mortalität

Die Überlebensrate nach zwölf bzw. 24 Monaten lag bei 71,4 % bzw. 59,7 % (**ELIANA+ENSIGN**). Bei Patienten mit CR/CRi lag das Gesamtüberleben nach 12 bzw. 24 Monaten bei 84,9 % bzw. 72,6 %. In der Studie **PEDICAR** lagen die 12- bzw. 24 Monats-OS-Raten bei 78,6 % bzw. 62,5 %. Unter Vergleichstherapien lagen die Zwölf-Monats-OS-Raten gemäß den Ergebnissen des historischen Vergleichs signifikant niedriger, das Mortalitätsrisiko wurde unter Tisagenlecleucel reduziert um 60 % bzw. 65 % vs. Blinatumomab (+/-SZT), um 73 % vs. CEC (+/- SZT), um 79 % vs. einer Clofarabin-Monotherapie (+/- SZT), sowie um 82 % vs. verschiedenen Salvage-Therapien (+/- SZT). Die medianen Überlebensdauern lagen in den eingeschlossenen Studien bei etwa drei bis acht Monaten. Unter Tisagenlecleucel wurde das mediane Gesamtüberleben in den Studien **ELIANA** und **ENSIGN** bei einer medianen Beobachtungsdauer von rund 24 Monaten noch nicht erreicht. Dies spricht für eine deutliche

¹ Aus der Studie ELIANA wurden die Ergebnisse des vorletzten Datenschnitts vom 31. Dezember 2017 mit den Ergebnissen des aktuellsten Datenschnitts der Studie ENSIGN vom 6. Oktober 2017 gepoolt (entspricht dem Vergleich, der den Zulassungsbehörden vorgelegt wurde).

² Blinatumomab mit oder ohne nachfolgende SZT: Von Stackelberg et al., 2016; Locatelli et al., 2017.

CEC mit oder ohne nachfolgende SZT: Miano et al., 2012; Locatelli et al., 2009; Hijjiya et al., 2011.

Clofarabin mit oder ohne nachfolgende SZT: Jeha et al., 2006.

Salvage-Therapie mit oder ohne nachfolgende SZT: Von Stackelberg et al., 2011.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verlängerung der Überlebensdauer durch Tisagenlecleucel. Tisagenlecleucel erhöht außerdem das Gesamtüberleben um das bis zu Fünffache.

Morbidität³

Die Ansprechrates auf Therapie (Overall Response Rate, ORR)⁴ in den Studien **ELIANA+ENSIGN** bzw. **PEDICAR** lag bei 73,0 % bzw. 94,6 %. Die Anteile der Patienten ohne nachweisbare minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD; MRD-negativ) lagen bei 70,8 % (**ELIANA+ENSIGN**) bzw. 89,3 % (**PEDICAR**). Die ORR unter den Vergleichstherapien sind signifikant niedriger. Etwa doppelt so viele Patienten erreichten demnach unter Tisagenlecleucel ein Therapieansprechen (CR oder CRi) verglichen mit bisherigen Therapien.

Die mediane Remissionsdauer (Duration Of Remission, DOR) war in den Studien **ELIANA** und **ENSIGN** noch nicht erreicht. In der **PEDICAR**-Studie lag sie bei 33,4 Monaten. Nach zwölf Monaten waren in den Studien **ELIANA+ENSIGN** 64,0 % der Patienten noch in Remission, in der **PEDICAR**-Studie 62,8 %. Die medianen Remissionsdauern lagen in den eingeschlossenen Studien des historischen Vergleichs bei etwa sechs bis 17 Monaten. Unter Tisagenlecleucel wurde die mediane Remissionsdauer bei einer medianen Beobachtungsdauer von rund 24 Monaten noch nicht erreicht. Dies spricht für eine deutliche Verlängerung der Remissionsdauer durch Tisagenlecleucel.

Das mediane ereignisfreie Überleben (EFS) lag in den Studien **ELIANA+ENSIGN** bei 20,9 Monaten und in der Studie **PEDICAR** bei 28,8 Monaten. Die Zwölf-Monats-EFS-Raten in den Studien **ELIANA+ENSIGN** bzw. **PEDICAR** lagen bei 51,3 % bzw. 59,4 %.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Nach drei Monaten zeigten ca. 70 % bzw. 80 % der Patienten eine relevante Verbesserung der Lebensqualität (EQ-5D-VAS bzw. PedsQL) vs. Studienbeginn. Dieser Effekt blieb bestehen und konnte weiter gesteigert werden, sodass nach neun bzw. zwölf Monaten die Lebensqualität einer gesunden Population erreicht werden konnte.

³ Ein historischer Vergleich für die Endpunkte Ereignisfreies Überleben, Gesundheitsbezogene Lebensqualität war aufgrund der unzureichenden Datenlage in den Publikationen zu historischen Kontrollen nicht möglich.

⁴ ORR war definiert als CR (Komplettremission) oder CRi (Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte)

r/r DLBCL (siehe auch Tabelle 1-10)

Die Bewertung beruht auf der Zulassungsstudie **JULIET** sowie einem Vergleich mit historischen Kontrollen, der die Ergebnisse der Studie **JULIET**⁵ den Ergebnissen aus zwei Studien (SCHOLAR und CORAL)⁶ zur Salvage-Therapie mit oder ohne nachfolgender Stammzelltransplantation gegenüberstellt.

Mortalität

Das mediane Gesamtüberleben (OS) unter Tisagenlecleucel lag in der **JULIET**-Studie bei 11,1 Monaten. Das 12- bzw. 18-Monats-OS lag bei 48,3 % bzw. 43,2 %. Bei Patienten mit Komplettremission lag das 12- bzw. 18-Monats-OS bei 92,2 % bzw. 82,4 %.

Das mediane OS in den Vergleichsstudien CORAL und SCHOLAR lag bei 5,8 und 6,3 Monaten. Das Mortalitätsrisiko unter Tisagenlecleucel wurde um 60 % bzw. 54 % vs. Salvage-Chemotherapie mit oder ohne nachfolgende SZT signifikant reduziert. Tisagenlecleucel führt damit zu einer Verdopplung der Überlebensdauer im Vergleich zu den bisherigen Therapien.

*Morbidität*⁷

Die ORR lag zum aktuellsten Datenschnitt bei 52,2 % (**JULIET**). In den Vergleichsstudien CORAL und SCHOLAR werden lediglich ORR von 40,3% und 26 % erreicht. Der historische Vergleich zeigt eine signifikante Risikoreduktion unter Tisagenlecleucel vs. Salvage-Chemotherapie mit oder ohne nachfolgender Stammzelltransplantation (SZT). Etwa doppelt so viele Patienten erreichten demnach unter Tisagenlecleucel ein Therapieansprechen. Weiterhin weisen unter Tisagenlecleucel deutlich mehr Patienten eine Komplettremission (CR) auf (39,8 % vs. 28,4 % in der CORAL-Analyse bzw. 37,8 % vs. 7 % in der SCHOLAR-Analyse)⁸.

Die mediane Zeit bis zur ersten kompletten Remission (CR) betrug in der **JULIET**-Studie 1,0 Monate. Nach drei Monaten hatten 32,2 % der Patienten eine CR erreicht. Die mediane Remissionsdauer war in der **JULIET**-Studie noch nicht bestimmbar. 62,7 % der Patienten mit CR oder PR (Teilremission) waren nach zwölf Monaten noch in Remission.

Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) lag in der Studie **JULIET** bei 2,9 Monaten, die Zwölf-Monats-PFS-Rate betrug 34,9 % und blieb über den weiteren Verlauf stabil. Für Patienten mit CR oder PR nach drei Monaten lag das progressionsfreie Überleben nach zwölf Monaten bei 83 %.

⁵ Aus der Studie JULIET gehen die Daten des vorletzten Datenschnitts vom 8. Dezember 2017 in den historischen Vergleich ein (entspricht dem Vergleich, der den Zulassungsbehörden vorgelegt wurde).

⁶ CORAL-Nachbeobachtung: van den Neste 2016 und van den Neste 2017.
SCHOLAR: Crump et al. 2017.

⁷ Ein historischer Vergleich für die Endpunkte Remissionsdauer, Progressionsfreies Überleben, Ereignisfreies Überleben, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit war aufgrund fehlender Informationen zum Endpunkt in den Vergleichsstudien nicht möglich.

⁸ Vgl Tabelle 4-1 in Modul 4 des vorliegenden Nutzendossiers

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das mediane ereignisfreie Überleben (EFS) in der **JULIET**-Studie lag bei 2,8 Monaten. Zu Monat 12 waren 29,1 % der Patienten ereignisfrei.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Eine klinisch relevante Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vs. Studienbeginn konnte nach zwölf Monaten gezeigt werden für 43,3 % mittels FACT-Lym Total Score, der alle Aspekte des FACT-Lym-Fragebogens zusammenfasst und damit die Lebensqualität der Patienten umfassend beschreibt. Eine klinisch relevante Verbesserung wurde außerdem gezeigt für 46,7 % der Patienten in der physischen und für 33,3 % in der mentalen Komponente des SF-36-Fragebogens. Etwa jeder zweite Patient erreichte somit eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität.

Verträglichkeit bei r/r pedALL und r/r DLBCL (siehe auch Tabelle 1-9 und Tabelle 1-10)

UE traten bei fast allen Patienten auf. UE der Grade 3 und 4 traten bei 89,9 % der Patienten der **ELIANA**-Studie auf, bei 86,2 % der Patienten der **ENSIGN**-Studie, bei 94,6 % der Patienten der **PEDICAR**-Studie sowie bei 90,5 % der DLBCL-Patienten in der **JULIET**-Studie. Schwerwiegende UE traten bei 78,5 % (**ELIANA**); 77,6 % (**ENSIGN**); 83,9 % (**PEDICAR**) sowie 68,7 % (**JULIET**) der Patienten auf.

97,5 % (**ELIANA**), 89,7 % (**ENSIGN**), 96,4 % (**PEDICAR**) bzw. 87,0 % (**JULIET**) der Patienten wiesen mindestens ein UE von besonderem Interesse auf (therapieassoziiert: 83,5 % bei **ELIANA**, 82,8 % bei **ENSIGN**, 89,3 % bei **PEDICAR** sowie 69,6 % bei **JULIET**).

Zu den UE von besonderem Interesse zählten das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS), das in den Zulassungsstudien bei 77,2 bis 89,3 % (pedALL; Spanne aus **ELIANA**, **ENSIGN**, **PEDICAR**) bzw. 57,4 % (DLBCL, **JULIET**) der Patienten auftrat. Im Median setzte dies drei Tage nach Infusion ein und war im Median nach acht (pedALL) bzw. sieben (DLBCL) Tagen wieder abgeklungen.

Weitere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse waren:

- Länger anhaltende Zytopenien bei 37,9 bis 41,8 % (pedALL) bzw. 45,2 % (DLBCL) der Patienten (therapieassoziiert 22,4 bis 24,1 % bzw. 22,6 %).
- Fiebrige Neutropenien traten bei 34,2 bis 78,6 % (pedALL) bzw. 16,5 % (DLBCL) der Patienten auf (therapieassoziiert 25,3 bis 78,6 % bzw. 13,0 %).
- Infektionen bei rund 63,8 bis 73,4 % (pedALL) bzw. 59,1 % (DLBCL) der Patienten (therapieassoziiert 20,7 bis 60,7 % bzw. 18,3 %).
- Neurologische Ereignisse bei 34,5 bis 53,6 % (pedALL) bzw. 23,5 % (DLBCL) der Patienten (therapieassoziiert 22,4 bis 50,0 % bzw. 14,8 %). Bei den beobachteten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ereignissen handelte es sich am häufigsten um Enzephalopathie und Verwirrtheitszustände.

- Ein Tumorlysesyndrom über alle Studien zusammen trat bei zehn (pedALL) bzw. zwei (DLBCL) Patienten auf.
- B-Zell-Aplasien, die den hämatologischen Veränderungen zuzuordnen sind, wurden öfters bei Patienten mit Therapieansprechen festgestellt. In den Zulassungsstudien wurden sie jedoch noch nicht systematisch erfasst. Die Häufigkeit lässt sich damit nicht berichten.

Die beschriebenen Nebenwirkungen sind mit den existierenden geeigneten Behandlungen besonders bei frühzeitiger Erkennung und Intervention in der Regel therapierbar und gut beherrschbar.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder und junge Erwachsene mit r/r pedALL	Ja
B	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei Tisagenlecleucel als Orphan Drug gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Daher wird lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel quantifiziert.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird definiert über die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten. Gemäß der AM-Nutzen-V sind eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer und eine Heilung Kriterien für einen erheblichen Zusatznutzen. Überdies wurden die Endpunkte (Ansprechrates, Minimale Resterkrankung, Remissionsdauer, Ereignisfreies Überleben, Progressionsfreies Überleben) durch das IQWiG im Zusammenhang mit einer alloSZT bei Patienten mit aggressivem B-NHL und T-NHL als patientenrelevant betrachtet. Dies wird damit begründet, dass bei einer solchen Therapie mit kurativem Ansatz davon auszugehen ist, „dass ein Rezidiv oder Progress eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als ‚diagnostischer Schock‘ erlebt wird.“⁹ Die Therapie der r/r pedALL bzw. des r/r DLBCL erfolgt mit kurativer Intention, daher werden die progressions- bzw. rezidivbezogenen Endpunkte in den Studien zu Tisagenlecleucel zu beiden Indikationen als patientenrelevant eingestuft. Auch der G-BA hat im Nutzenbewertungsverfahren zu Pertuzumab Rezidive als patientenrelevant anerkannt.¹⁰

r/r pedALL

Tisagenlecleucel wird eingesetzt bei Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierender (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) B-Zell-ALL. Dabei handelt es sich um stark vortherapierten Patienten die sich in den meisten Fällen in einer aussichtsloser Therapiesituation befinden und nur eine sehr kurze Lebenserwartung von zirka drei bis acht Monaten haben. In der Regel gab es bislang für diese Patienten keine kurativen Therapien mehr. Die bisherigen Standardtherapien für das zweite oder spätere Rezidiv führen nicht zu nachhaltigen Remissionen. Der Bedarf nach einer wirksamen Therapie ist erheblich.

Der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel ergibt sich insbesondere aus der bis zu fünffachen Verlängerung der Überlebensdauer. Etwa doppelt so viele Patienten erreichten unter Tisagenlecleucel ein Therapieansprechen. Bei mehr als 60 % der Patienten war die komplette Remission auch nach zwölf Monaten andauernd. Bei den meisten Patienten mit einem Therapieansprechen war die Erkrankung nicht mehr nachweisbar. Fast 90 % der mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten, die vollständig ansprechen, sind nach zwölf Monaten noch am Leben. Bei der Bewertung der klinischen Relevanz der Ergebnisse ist zu

⁹ vgl. IQWiG: Vorläufiger Berichtsplan N17-02. Allogene Stammzelltransplantation bei aggressivem B-NHL und T-NHL“ vom 13.06.2017.

¹⁰Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab: „Rezidive sind [...] als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit des Versuchs der Heilung der Erkrankung in der bewertungsgegenständlichen Indikation patientenrelevant“. Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/65/>. Abgerufen am: 29. Juli 2018.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

berücksichtigen, dass es sich aufgrund des hohen Einjahresüberlebens gepaart mit dem hohen Anteil der Patienten mit einer über zwölf Monate stabilen Remission um einen potenziell kurativen Behandlungseffekt handelt. Bereits nach drei Monaten wurde zudem bei 70 % bzw. 80 % der Patienten eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht, die im weiteren Studienverlauf auf das Niveau der gesunden Normalbevölkerung anstieg. Die Nebenwirkungen von Tisagenlecleucel sind substanziell, allerdings im Allgemeinen gut nach standardisierten bzw. in der Fachinformation empfohlenen Behandlungsansätzen und –algorithmen behandelbar, reversibel und meist nur von wenigen Tagen Dauer.

Die Verträglichkeit von Tisagenlecleucel ist deutlich besser als die einer alloSZT, der einzigen Therapie mit kurativem Anspruch im relevanten Anwendungsgebiet. Sie wird hauptsächlich in zweiter Linie eingesetzt. Spätere oder wiederholte Transplantationen sind lediglich Ausdruck der fehlenden Therapiealternativen. Die alloSZT ist jedoch eine mit schweren Nebenwirkungen verbundene Option. So beträgt allein die therapiebedingte Mortalität der alloSZT 10 % bis 20 %. Sie setzt eine gute Grundkonstitution, einen passenden Spender und ein Therapieansprechen auf die vorausgehende Induktions-Chemotherapie voraus. Viele Patienten im Anwendungsgebiet können diese Voraussetzungen nicht erfüllen. Jüngste therapeutische Fortschritte wie Inotuzumab Ozogamicin mit einem geringen Zusatznutzen oder Blinatumomab mit einem beträchtlichen Zusatznutzen gelten als Brückentherapien zur alloSZT, jedoch nicht als eigener kurativer Ansatz. Mehrfache Behandlungsversuche mit bisherigen Optionen ohne nachhaltigen Erfolg lassen nur äußerst geringe Erfolgschancen bei einer Wiederholung der gleichen Behandlungsstrategien für Patienten mit zweitem oder späterem Rezidiv oder wiederholt fehlendem Ansprechen erwarten. Der Wechsel des Therapieansatzes ist angezeigt. Durch Tisagenlecleucel konnte nun ein potenziell kurativer Ansatz für stark vorbehandelte Patienten geschaffen werden, für die es bisher keine solche kurative Therapiemöglichkeit gab.

In der Gesamtschau ergibt sich aus der Bewertung der Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit daher entsprechend den Kriterien von § 5 AM-NutzenV ein erheblicher Zusatznutzen von Tisagenlecleucel im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie der r/r pedALL.

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu untersuchenden Arzneimittel

Endpunktkategorie Endpunkt	Tisagenlecleucel bzw. Tisagenlecleucel vs. Komparator	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
<u>Medianes OS – Monate [95%-KI]</u>		Zusatznutzen;
ELIANA (alle Patienten)	n. b. [28,2; n. b.]	Ausmaß:
ENSIGN (alle Patienten)	23,8 [8,8; n. b.]	erheblich
PEDICAR (alle Patienten)	37,9 [22,7; n. b.]	
ELIANA+ENSIGN (alle Patienten)	n. b. [23,8; n. b.]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ELIANA (Patienten mit CR/CRi)	n. b. [28,2; n. b.]	
ENSIGN (Patienten mit CR/CRi)	n. b. [14,8; n. b.]	
PEDICAR (Patienten mit CR/CRi)	n. b. [32,7; n. b.]	
ELIANA+ENSIGN (Patienten mit CR/CRi)	n. b. [28,2; n. b.]	
<u>Historischer Vergleich des medianen OS</u>		
	vs. Blinatumomab mit/ohne SZT	
ELIANA+ENSIGN vs. Stackelberg 2016	n. b. [23,8; n. b.] vs. 7,5 Monate	
ELIANA+ENSIGN vs. Locatelli 2017	Keine Angabe	
	vs. CEC mit/ohne SZT	
ELIANA+ENSIGN vs. Hijjiya 2011	n. b. [23,8; n. b.] vs. 2,5 Monate	
ELIANA+ENSIGN vs. Locatelli 2009	n. b. [23,8; n. b.] vs. 7 Monate	
ELIANA+ENSIGN vs. Miano 2012	n. b. [23,8; n. b.] vs. 4,1 Monate	
	vs. Clofarabin mit/ohne SZT	
ELIANA+ENSIGN vs. Jeha 2006	n. b. [23,8; n. b.] vs. 3 Monate	
	vs. Salvage-Chemotherapie mit/ohne SZT	
ELIANA+ENSIGN vs. Stackelberg 2011	n. b. [23,8; n. b.] vs. 5 Monate	
<u>Zwölf-Monatsüberleben – KM-Schätzer in % [95%-KI]</u>		
ELIANA (alle Patienten)	76,4 [65,2; 84,5]	
ENSIGN (alle Patienten)	62,6 [45,8; 75,6]	
PEDICAR (alle Patienten)	78,6 [65,4; 87,2]	
ELIANA+ENSIGN (alle Patienten)	71,4 [62,3; 78,7]	
ELIANA (Patienten mit CR/CRi)	87,1 [75,8; 93,3]	
ENSIGN (Patienten mit CR/CRi)	80,9 [59,3; 91,8]	
PEDICAR (Patienten mit CR/CRi)	83,0 [69,9; 90,8]	
ELIANA+ENSIGN (Patienten mit CR/CRi)	84,9 [75,4; 91,0]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<p><u>Historischer Vergleich des Zwölf-Monatsüberlebens</u> % [95%-KI]; HR [95%-KI]; p-Wert</p> <p>ELIANA+ENSIGN vs. Stackelberg 2016</p> <p>ELIANA+ENSIGN vs. Locatelli 2017</p> <p>ELIANA+ENSIGN vs. Hijjya 2011, Locatelli 2009, Miano 2012</p> <p>ELIANA+ENSIGN vs. Jeha 2006</p> <p>ELIANA+ENSIGN vs. Stackelberg 2011</p>	<p>vs. Blinatumomab mit/ohne SZT</p> <p>71 [63,2; 79,9]* vs. 36,9 [26,3; 51,7]^a HR 0,351 [0,229; 0,536]; <0,0001</p> <p>71 [63,2; 79,9] vs. 41,2 [26; 65,3]^b HR 0,404 [0,229; 0,711]; 0,0017</p> <p>vs. CEC (gepoolt) mit/ohne SZT</p> <p>71 [63,2; 79,9] vs. 32,1 [22,3; 46,1]^c HR 0,268 [0,176; 0,407] <0,0001</p> <p>vs. Clofarabin mit/ohne SZT</p> <p>71 [63,2; 79,9] vs. 24,6 [15,8; 38,2]^d HR 0,212 [0,14; 0,321]; <0,0001</p> <p>vs. Salvage-Chemotherapie mit/ohne SZT</p> <p>71 [63,2; 79,9] vs. 11,8 [5,5; 24,9]^e HR 0,179 [0,117; 0,273]; <0,0001</p>	
<p><u>24-Monatsüberleben – KM-Schätzer in % [95%-KI]</u></p> <p>ELIANA (alle Patienten)</p> <p>ENSIGN (alle Patienten)</p> <p>PEDICAR (alle Patienten)</p> <p>ELIANA+ENSIGN (alle Patienten)</p> <p>ELIANA (Patienten mit CR/CRi)</p> <p>ENSIGN (Patienten mit CR/CRi)</p> <p>PEDICAR (Patienten mit CR/CRi)</p> <p>ELIANA+ENSIGN (Patienten mit CR/CRi)</p>	<p>66,3 [53,6; 76,2]</p> <p>45,7 [25,5; 63,8]</p> <p>62,5 [47,8; 74,1]</p> <p>59,7 [49,0; 68,9]</p> <p>74,8 [60,7; 84,4]</p> <p>66,2 [39,2; 83,4]</p> <p>66,0 [50,9; 77,4]</p> <p>72,6 [60,7; 81,4]</p>	
Morbidität		
<p><u>Ansprechrate (ORR) – n (%) [95%-KI]</u></p> <p>ELIANA</p> <p>ENSIGN</p> <p>PEDICAR</p> <p>ELIANA+ENSIGN</p>	<p>65 (82,3) [72,1; 90,0]</p> <p>35 (60,3) [46,6; 73,0]</p> <p>53 (94,6) [85,1; 98,9]</p> <p>100 (73,0) [64,7; 80,2]</p>	<p>Zusatznutzen; Ausmaß: erheblich</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<p><u>Historischer Vergleich der Ansprechrate ORR – n (%), OR [95%-KI]; p-Wert</u></p> <p>ELIANA+ENSIGN vs. Stackelberg 2016</p> <p>ELIANA+ENSIGN vs. Locatelli 2017</p> <p>ELIANA+ENSIGN vs. Hijjya 2011, Locatelli 2009, Miano 2012</p> <p>ELIANA+ENSIGN vs. Jeha 2006</p> <p>ELIANA+ENSIGN vs. Stackelberg 2011</p>	<p>vs. Blinatumomab mit/ohne SZT</p> <p>100 (73)^f vs. 27 (38,6)^a OR 4,304 [2,335; 7,933]; <0,0001</p> <p>100 (73)^f vs. 25 (62,5)^b OR 1,622 [0,771; 3,409]; 0,2022</p> <p>vs. CEC (gepoolt) mit/ohne SZT</p> <p>100 (73)^f vs. 36 (48,6)^c OR 2,853 [1,579; 5,155]; 0,0005</p> <p>vs. Clofarabin mit/ohne SZT</p> <p>100 (73)^f vs. 12 (19,7)^d OR 11,036 [5,29; 23,024]; <0,0001</p> <p>vs. Salvage-Chemotherapie mit/ohne SZT</p> <p>100 (73)^f vs. 16 (31,4)^e OR 5,912 [2,931; 11,923]; <0,0001</p>	
<p><u>Minimale Resterkrankung (MRD negativ) – n (%) [95%-KI]</u></p> <p>ELIANA</p> <p>ENSIGN</p> <p>PEDICAR</p> <p>ELIANA+ENSIGN</p>	<p>64 (81,0) [70,6; 89,0]</p> <p>33 (56,9) [43,2; 69,8]</p> <p>50 (89,3) [78,1; 96,0]</p> <p>97 (70,8) [62,4; 78,3]</p>	
<p><u>Remissionsdauer – Median (Monate) [95%-KI]</u></p> <p>ELIANA</p> <p>ENSIGN</p> <p>PEDICAR</p> <p>ELIANA+ENSIGN</p> <p><u>Historischer Vergleich der medianen Remissionsdauer</u></p> <p>ELIANA+ENSIGN vs. Stackelberg 2016</p> <p>ELIANA+ENSIGN vs. Locatelli 2017</p>	<p>n. b. [20,0; n. b.]</p> <p>n. b. [5,9; n. b.]</p> <p>33,4 [8,0; n. b.]</p> <p>n. b. [20,0; n. b.]</p> <p>vs. Blinatumomab mit/ohne SZT</p> <p>Keine Angabe</p> <p>Keine Angabe</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ELIANA+ENSIGN vs. Hijiya 2011 ELIANA+ENSIGN vs. Locatelli 2009 ELIANA+ENSIGN vs. Miano 2012	vs. CEC mit/ohne SZT n. b. [20,0; n. b.] vs. 17 Monate n. b. [20,0; n. b.] vs. 6 Monate Keine Angabe	
ELIANA+ENSIGN vs. Jeha 2006	vs. Clofarabin mit/ohne SZT n. b. [20,0; n. b.] vs. 7 Monate	
ELIANA+ENSIGN vs. Stackelberg 2011	vs. Salvage-Chemotherapie mit/ohne SZT Keine Angabe	
<u>Remissionsdauer – Zwölf-Monatsrate rezidivfreier Patienten, KM-Schätzer in % [95%-KI]</u>		
ELIANA	66,3 [51,8; 77,4]	
ENSIGN	59,6 [37,0; 76,4]	
PEDICAR	62,8 [46,7; 75,2]	
ELIANA+ENSIGN	64,0 [52,0; 73,8]	
<u>Ereignisfreies Überleben – Median (Monate)</u>		
ELIANA	n. b. [9,2; n. b.]	
ENSIGN	7,9 [4,4; n. b.]	
PEDICAR	28,8 [8,6; n. b.]	
ELIANA+ENSIGN	20,9 [8,3; n. b.]	
<u>Ereignisfreies Überleben nach zwölf Monaten, KM-Schätzer in % [95%-KI]</u>		
ELIANA	55,9 [43,0; 67,0]	
ENSIGN	44,0 [27,4; 59,5]	
PEDICAR	59,4 [44,0; 71,9]	
ELIANA+ENSIGN	51,3 [41,1; 60,6]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
<u>EQ-5D-VAS – Klinisch relevante Veränderung nach drei bzw. zwölf Monaten</u>		
ELIANA		Zusatznutzen;
N' zu Studienbeginn	52	Ausmaß:
MW (SD) zu Studienbeginn	66,1 (21,54)	erheblich
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach drei Monaten (MID 10), n/N' (%)	28/41 (68,3)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach zwölf Monaten (MID 10), n/N' (%) ENSIGN PEDICAR	16/22 (72,7) Nicht untersucht Nicht untersucht	
<u>PedsQL – Klinisch relevante Veränderung nach drei bzw. zwölf Monaten</u>		
ELIANA N' zu Studienbeginn MW (SD) zu Studienbeginn Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach drei Monaten (MID 4,4), n/N' (%) Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach zwölf Monaten (MID 4,4), n/N' (%) ENSIGN PEDICAR	52 58,6 (20,57) 32/40 (80,0) 19/22 (86,4) Nicht untersucht Nicht untersucht	
Sicherheit und Verträglichkeit		
<u>Unerwünschte Ereignisse – n (%)</u> ELIANA ENSIGN PEDICAR	gesamt bzw. therapieassoziiert 79 (100,0) / 75 (94,9) 57 (98,3) / 56 (96,6) 56 (100,0) / 56 (100,0)	Zusatznutzen; Ausmaß: größerer/ geringerer Schaden nicht belegt
<u>Historischer Vergleich – alle UE – n/N (%)</u> , [95%-KI] ELIANA+ENSIGN vs. Stackelberg 2016	vs. Blinatumomab 136/137 (99,3) vs. 70/70 (100,0) ^a RR 1,00 [0,97; 1,02]	
<u>Unerwünschte Ereignisse Grade 3/4 – n (%)</u> ELIANA ENSIGN PEDICAR	gesamt bzw. therapieassoziiert 71 (89,9) / 59 (74,7) 50 (86,2) / 46 (79,3) 53 (94,6) / 53 (94,6)	
<u>Historischer Vergleich – UE >Grad 3 – n/N (%)</u> , [95%-KI] ELIANA+ENSIGN vs. Hijjiya 2011	vs. CEC 121/137 (88,3) vs. 25/25 (100,0) ^f RR 0,90 [0,83; 0,97]	
<u>Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse – n (%)</u> ELIANA ENSIGN	gesamt bzw. therapieassoziiert 62 (78,5) / 53 (67,1) 45 (77,6) / 42 (72,4)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PEDICAR	47 (83,9) / 47 (83,9)	
<u>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – n (%)</u>	gesamt bzw. therapieassoziiert	
ELIANA – gesamt	77 (97,5) / 66 (83,5)	
Zytokinfreisetzungssyndrom	61 (77,2) / 61 (77,2)	
Fiebrige Neutropenie	27 (34,2) / 20 (25,3)	
Hämatopoetische Zytopenie**	33 (41,8) / 19 (24,1)	
Infektionen	58 (73,4) / 24 (30,4)	
Neurologische Ereignisse	35 (44,3) / 27 (34,2)	
Tumorlysesyndrom	5 (6,3) / 4 (5,1)	
ENSIGN – gesamt	52 (89,7) / 48 (82,8)	
Zytokinfreisetzungssyndrom	47 (81,0) / 47 (81,0)	
Fiebrige Neutropenie	20 (34,5) / 18 (31,0)	
Hämatopoetische Zytopenie**	22 (37,9) / 13 (22,4)	
Infektionen	37 (63,8) / 12 (20,7)	
Neurologische Ereignisse	20 (34,5) / 13 (22,4)	
Tumorlysesyndrom	2 (3,4) / 1 (1,7)	
PEDICAR – gesamt	54 (96,4) / 54 (96,4)	
Zytokinfreisetzungssyndrom	50 (89,3) / 50 (89,3)	
Fiebrige Neutropenie	44 (78,6) / 44 (78,6)	
Hämatopoetische Zytopenie**	k. A.	
Infektionen	39 (69,6) / 34 (60,7)	
Neurologische Ereignisse	30 (53,6) / 28 (50,0)	
Tumorlysesyndrom	3 (5,4) / 2 (3,6)	
<p>CEC: Clofarabin, Etoposid, Cyclophosphamid; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; MID: Minimal important difference [<i>Kleinster relevanter Unterschied</i>]; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; N': Anzahl auswertbarer Patienten; n. b.: nicht bestimmbar; ORR: Overall response rate [<i>Gesamtansprechrate</i>]; OS: Overall survival [<i>Gesamtüberleben</i>]; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standard deviation [<i>Standardabweichung</i>].</p> <p>* Berechnung der Konfidenzintervalle auf Basis der Survit Function in R (Konfidenzintervalle der Hauptauswertung wurden mithilfe der Greenwood-Formel berechnet; daraus ergeben sich Abweichungen im Konfidenzintervall).</p> <p>**Länger als 28 Tage.</p> <p>a Von Stackelberg 2016; Vergleich mit Blinatumomab.</p> <p>b Locatelli 2017; Vergleich mit Blinatumomab.</p> <p>c Gepoolte Analyse aus Miano et al., 2012; Locatelli et al., 2009; Hijjiya et al., 2011; Vergleich mit CEC.</p> <p>d Jeha 2006; Vergleich mit Clofarabin.</p> <p>e Von Stackelberg 2011; Vergleich mit verschiedenen Salvage-Therapien.</p> <p>f ORR in sechs Monaten.</p>		

r/r DLBCL

Tisagenlecleucel wird eingesetzt bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (r/r DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. Dabei handelt es sich um austerapierte Patienten, die schon mehrere Behandlungen erhalten haben und für die es in der Regel keine kurativen Therapieoptionen mehr gibt. Sie haben eine verbleibende Lebenserwartung von wenigen Monaten. Der Bedarf nach einer wirksamen Therapie ist daher erheblich.

Der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel ergibt sich insbesondere durch die Verdopplung der Überlebensdauer. Durch die Gabe von Tisagenlecleucel erreichen bis zu fünfmal mehr Patienten mit r/r DLBCL eine komplette Remission. Bei diesen Patienten ist die Erkrankung nicht mehr nachweisbar. Über 90 % der mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten, die vollständig ansprechen, sind nach zwölf Monaten am Leben. Bei der Bewertung der klinischen Relevanz dieser Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass es sich hierbei um eine langfristige Tumorfreiheit und damit einen potenziell kurativen Behandlungseffekt handelt. Bis dato gab es für 97 % der Patienten mit r/r DLBCL keine kurative Therapieoption, da bei nur etwa 3 % der Patienten eine alloSZT erfolgen konnte. Durch Tisagenlecleucel liegt nun ein potenziell kurativer Ansatz für stark vorbehandelte Patienten vor, für die es bisher keine solche kurative Therapiemöglichkeit gab. Bei etwa der Hälfte der Patienten konnte außerdem eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Behandlung mit Tisagenlecleucel beobachtet werden. Unter Chemotherapie mit nachfolgender autoSZT hingegen verschlechtert sich die Lebensqualität. Die Nebenwirkungen von Tisagenlecleucel sind substanzial, allerdings im Allgemeinen gut behandelbar und meist nur von wenigen Tagen Dauer.

In der Gesamtschau ergibt sich aus der Bewertung der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit daher entsprechend den Kriterien von § 5 AM-NutzenV ein erheblicher Zusatznutzen von Tisagenlecleucel im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie des r/r DLBCL.

Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie Endpunkt	Tisagenlecleucel bzw. Tisagenlecleucel vs. Komparator	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
<u>Medianes OS – Monate [95%-KI]</u>		Zusatznutzen; Ausmaß: erheblich
JULIET (alle Patienten)	11,1 [6,6; n. b.]	
JULIET (Patienten mit CR)	n. b. [21,1; n. b.]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<p><u>Historischer Vergleich des medianen OS</u></p> <p>Median [95%-KI] HR [95%-KI]; p-Wert</p> <p><u>Zwölf-Monatsüberleben – KM-Schätzer in % [95%-KI]</u></p> <p>JULIET (alle Patienten) JULIET (Patienten mit CR)</p>	<p>vs. Salvage-Chemotherapie mit/ohne SZT**</p> <p>16,3 [11,1; n. b.] vs. 5,8 [4,7; 7,2]^a HR 0,40 [0,30; 0,55]; <0,01</p> <p>11,7 [6,0; n. b.] vs. 6,3 [5,9; 7,0]^b HR 0,66 [0,48; 0,90]; <0,01</p> <p>48,3 [38,4; 57,4] 92,2 [77,6; 97,4]</p>	
Morbidität		
<p><u>Ansprechrate (ORR) – n (%) [95%-KI]</u></p> <p>JULIET JULIET (nach drei Monaten)</p> <p><u>Ansprechrate (CR) – n (%)</u></p> <p>JULIET JULIET (nach drei Monaten)</p> <p><u>Historischer Vergleich für ORR</u></p> <p>n (%) RD [95%-KI]; p-Wert</p> <p><u>Historischer Vergleich für CR</u></p> <p>n (%) RD [95%-KI]; p-Wert</p>	<p>60 (52,2) [42,7; 61,6] 43 (37,4) [28,5; 46,9]</p> <p>43 (37,4) 37 (32,2)</p> <p>vs. Salvage-Chemotherapie mit/ohne SZT**</p> <p>51,6 vs. 40,3^c (CORAL) RD 11,3 [-0,4; 23,1]; 0,06</p> <p>47,3 vs. 26,0^d (SCHOLAR) RD 21,3 [9,2; 33,4]; <0,01</p> <p>vs. Salvage-Chemotherapie mit/ohne SZT**</p> <p>39,8 vs. 28,4^c (CORAL) RD 11,4 [0,0; 22,7]; <0,05</p> <p>37,8 vs. 7,0^d (SCHOLAR) RD 30,8 [19,5; 42,2]; <0,01</p>	<p>Zusatznutzen; Ausmaß: erheblich</p>
<p><u>Remissionsdauer – Median (Monate), [95%-KI]</u></p> <p>JULIET</p> <p><u>Patienten in Remission nach zwölf Monaten, KM-Schätzer in % [95%-KI]</u></p> <p>JULIET</p>	<p>n. b. [10,0; n. b.] (Median nicht erreicht)</p> <p>62,7 [48,2; 74,2]</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<u>Progressionsfreies Überleben – Median (Monate)</u> JULIET	2,9 [2,3; 4,2]	
<u>Progressionsfreies Überleben nach zwölf Monaten, KM-Schätzer in % [95%-KI]</u> JULIET	34,9 [25,7; 44,2]	
<u>Ereignisfreies Überleben – Median (Monate)</u> JULIET	2,8 [2,1; 3,1]	
<u>Ereignisfreies Überleben nach zwölf Monaten, KM-Schätzer in % [95%-KI]</u> JULIET	29,1 [21,0; 37,8]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
<u>Klinisch relevante Veränderung nach zwölf Monaten</u> JULIET (alle Patienten) <i>FACT-Lym Total Score</i> N' zu Studienbeginn MW (SD) zu Studienbeginn Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID 11,2), n/N' (%) <i>SF-36 PCS</i> N' zu Studienbeginn MW (SD) zu Studienbeginn Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID 3), n/N' (%) <i>SF-36 MCS</i> N' zu Studienbeginn MW (SD) zu Studienbeginn Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID 3), n/N' (%)	107 121,2 (23,98) 13/30 (43,3) 108 44,3 (9,17) 14/30 (46,7) 108 48,1 (10,49) 10/30 (33,3)	Zusatznutzen; Ausmaß: erheblich
Sicherheit und Verträglichkeit		
<u>Unerwünschte Ereignisse – n (%)</u> JULIET	Gesamt bzw. therapieassoziiert 115 (100,0) / 102 (88,7)	Zusatznutzen; Ausmaß: größerer/geringerer Schaden nicht belegt
<u>Unerwünschte Ereignisse Grade 3/4 – n (%)</u> JULIET	Gesamt bzw. therapieassoziiert 104 (90,5) / 73 (63,4)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<u>Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse – n (%)</u>	Gesamt bzw. therapieassoziiert	
JULIET	79 (68,7) / 56 (48,7)	
<u>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – n (%)</u>	Gesamt bzw. therapieassoziiert	
JULIET – gesamt	100 (87,0) / 80 (69,6)	
Zytokinfreisetzungssyndrom	66 (57,4) / 66 (57,4)	
Fiebrige Neutropenie	19 (16,5) / 15 (13,0)	
Hämatopoetische Zytopenie*	52 (45,2) / 26 (22,6)	
Infektionen	68 (59,1) / 21 (18,3)	
Neurologische Ereignisse	27 (23,5) / 17 (14,8)	
Tumorlysesyndrom	2 (1,7) / 2 (1,7)	
<p>CR: Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; MID: Minimal important difference [<i>Kleinster relevanter Unterschied</i>]; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; N': Anzahl auswertbarer Patienten; n. b.: nicht bestimmbar; n. e.: nicht erreicht; ORR: Overall response rate [<i>Gesamtansprechrate</i>]; OS: Overall survival [<i>Gesamtüberleben</i>]. MW: Mittelwert; SD: Standard deviation [<i>Standardabweichung</i>].</p> <p>*Länger als 28 Tage.</p> <p>**Verschiedene Salvage-Chemotherapien mit oder ohne nachfolgende(r) SZT.</p> <p>a: JULIET vs. CORAL-Studie: N=111 vs. N=266 (OS war für die JULIET-Studie in dieser Auswertung definiert als die Zeit von Rezidiv nach der letzten Therapie, von der letzten Dosis der vorherigen Therapie oder nach der letzten SZT (je nachdem was näher am Studieneinschluss lag) bis zum Tod).</p> <p>b: Analyse mit ausschließlich den Patienten der JULIET-Studie basierend auf der FAS, die den Einschlusskriterien der SCHOLAR-Analyse entsprachen, und allen Patienten der SCHOLAR-Analyse (N=90 vs. N=603).</p> <p>c: Analyse basierend auf den Patienten der „Main-cohort-EAS“ aus der JULIET-Studie (Main cohort: Patienten, für die Tisagenlecleucel im Labor in Morris Plains, USA hergestellt wurde; N=93) vs. Patienten der CORAL-Studie (N=278).</p> <p>d: Analyse mit ausschließlich den Patienten der JULIET-Studie (basierend auf dem EAS, N=75), die den Einschlusskriterien der SCHOLAR-Analyse (N=523) entsprachen.</p>		

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

r/r pedALL

Die ALL ist eine maligne, lebensbedrohliche Erkrankung des blutbildenden Systems. Entartete, unreife lymphatische Vorläuferzellen, sogenannte Blasten, vermehren sich sehr rasch und reichern sich im Knochenmark an. Sie verdrängen dort funktionale blutbildende Zellen. Im weiteren Verlauf entwickeln sich aufgrund dieser Knochenmarkinsuffizienz Zytopenien mit entsprechenden Folgeerkrankungen (Anämie, Blutungs- und Infektionsneigung). Bei Kindern macht die ALL etwa ein Drittel aller Krebsarten und etwa 80 % aller Leukämien aus. Tisagenlecleucel ist zugelassen als Einmalgabe zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis 25 Jahren mit akuter lymphatischer B-Zell-ALL, die refraktär bzw. nach einer Transplantation rezidiviert ist oder nach zwei Therapielinien oder später rezidiviert (r/r pedALL). Bei der Zielpopulation handelt es sich aufgrund des Auftretens eines Rezidivs bzw. eines fehlenden Therapieansprechens um Patienten mit einer schlechten Prognose. So liegt das Fünfjahresüberleben bei primärrefraktären Patienten nur bei 30 %. Die Überlebensrate bei Patienten mit Rezidiv nach Stammzelltransplantation liegt nach fünf Jahren bei 20 %, und die ereignisfreie Überlebensrate nach zehn Jahren bei Patienten mit zwei oder mehr Rezidiven liegt unter 10 %. Die therapeutischen Möglichkeiten für dieses Patientenkollektiv sind bisher sehr begrenzt.

r/r DLBCL

Das DLBCL gehört zu den aggressiven B-Zell-Lymphomen und ist hier den Non-Hodgkin-Lymphomen zuzuordnen. Die Erkrankung ist lebensbedrohlich und kann prinzipiell jede Altersgruppe betreffen, wobei das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose etwa 70 Jahre beträgt. Die Mehrzahl der DLBCL-Fälle tritt in den Lymphknoten auf. Extranodale Manifestation betreffen am häufigsten den Gastrointestinaltrakt. Weiterhin treten Knochenmarkinfiltrationen sowie Manifestationen auf der Haut, im zentralen Nervensystem, in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Speicheldrüse, in der Lunge, Niere und Leber auf. Tisagenlecleucel ist zugelassen als Einmalgabe zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom nach zwei oder mehr Therapielinien (r/r DLBCL). Bei der Zielpopulation handelt es sich aufgrund des wiederholten Auftretens eines Rezidivs bzw. eines fehlenden Therapieansprechens um Patienten mit einer schlechten Prognose. Das mediane Überleben bei Auftreten eines Rezidivs liegt nach zweiter oder späterer Therapielinie bei nur noch etwa sechs Monaten. Die therapeutischen Möglichkeiten für dieses Patientenkollektiv sind bisher sehr begrenzt.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

r/r pedALL

Für Kinder und Jugendliche mit r/r pedALL gibt es bisher nur wenige bis keine Therapiemöglichkeiten, die außerdem eher mit schlechten Erfolgsaussichten verbunden sind. 73 % bzw. 85 % der Patienten mit Zweit- bzw. Drittlinientherapie erleiden innerhalb von fünf Jahren ein Rezidiv. Derzeit ist der einzige kurative Therapieansatz die alloSZT. Als Erstlinientherapie kommt sie nur selten zum Einsatz und spielt vor allem ab zweiter Therapielinie eine Rolle. Sie setzt einen geeigneten Spender sowie eine Remission mit einer Hochdosischemotherapie voraus und ist mit potenziell letalen Nebenwirkungen und einer hohen behandlungsassoziierten Mortalitätsrate von 10 bis 20 % assoziiert. Die Rezidivrate liegt nach der ersten SZT bei 30 %. Eine zweite alloSZT wird angestrebt obwohl es mit zunehmenden Therapielinien immer schwieriger wird, das benötigte Ansprechen zu erreichen. Mangels Alternativen wird trotzdem ein weiterer geeigneter Spender gesucht und Patienten erhalten eine weitere toxische Hochdosischemotherapie. Auch wenn Patienten eine weitere alloSZT bekommen können liegt jedoch das Fünfjahresüberleben bei nur 22 %.

Für Patienten mit Mehrfachrezidiven bestand bisher kaum eine Chance auf Heilung. Für chemorefraktäre Patienten ist die Ausgangslage noch schlechter, da sie die benötigte Remission nicht erreichen und der kurative Therapieansatz einer SZT damit nicht ausführbar ist. Mit den bisher verfügbaren Therapieoptionen bestand insgesamt nur eine Überlebensrate von etwa 10 % bis 20 %. Tisagenlecleucel ist eine neuartige Therapieform mit erstmals kurativem Anspruch außerhalb der alloSZT. Die einmalige Gabe bietet den stark vorbehandelten Kindern und Jugendlichen mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-ALL, die mit derzeitigen Therapieansätzen sehr geringe bis gar keine Überlebenschance haben, eine Chance auf Heilung.

r/r DLBCL

Auch für Patienten mit r/r DLBCL gibt es bisher nur wenige bis keine Therapiemöglichkeiten, die außerdem mit schlechten Erfolgsaussichten verbunden sind. Eine autoSZT mit kurativem Ansatz erfolgt in der Regel in zweiter Therapielinie. Im relevanten Anwendungsgebiet haben die Patienten daher bereits eine autoSZT ohne dauerhaften Erfolg hinter sich oder kamen für eine solche Behandlung gar nicht in Frage. Behandlungsversuche mit Chemotherapieregimen bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zweiter oder späterer Linie führen in der Regel nicht zu einem für eine allogene Stammzelltransplantation benötigten angemessenen Ansprechen und werden von den zumeist älteren Patienten nur schlecht vertragen.

Bei chemosensitiven Patienten, die nach autologer SZT ein Rezidiv erleiden, stellt die allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) eine kurative therapeutische Option dar. Die allogene Stammzelltransplantation kommt für die meisten Patienten aufgrund von Alter, Komorbiditäten oder fehlendem Erreichen einer Remission jedoch nicht mehr in Frage. Außerdem ist die Erfolgswahrscheinlichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation bei diesen Patienten gering. Die Therapie ist außerdem mit massiver Morbidität und Mortalität assoziiert. Die akute und chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion tritt bei 51 % bzw. 42 % der Patienten auf. Die nicht-Rezidiv-assoziierte Mortalität beträgt etwa 20 bis 29 %. Oftmals wird auch kein geeigneter Spender gefunden. Unter anderem aus diesen Gründen erhalten lediglich 3 % der Patienten eine alloSZT. Aus Mangel an effektiven und verträglichen Therapien folgt die Behandlung in der Regel einem palliativen Ansatz oder die Patienten werden innerhalb klinischer Studien behandelt. Aussichtsreiche Therapieansätze mit dem Ziel der Heilung stehen für diese Patienten daher nicht mehr zur Verfügung, die Lebenserwartung dieser Patienten liegt im Bereich weniger Monate.

Für Patienten mit pedALL oder DLBCL mit bereits mehrfachen erfolglosen Behandlungsversuchen besteht daher besonderer und dringender therapeutischer Bedarf. Tisagenlecleucel ist eine neuartige Therapieform mit erstmals kurativem Anspruch außerhalb der allogenen SZT und bietet somit mehr Patienten eine Chance auf ein längeres Leben und eine potenzielle Heilung.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder und junge Erwachsene mit r/r pedALL	57 [Min 47; Max 65]
B	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL	570 [Min: 438; Max: 702]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Kinder und junge Erwachsene mit r/r pedALL	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).	Erheblich	57 [Min 47; Max 65]
B	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie	Erheblich	570 [Min: 438; Max: 702]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Kinder und junge Erwachsene mit r/r pedALL	Arzneimittel: 380.800 ^b Zusatzleistungen: 8.657,81 – 23.751,00 Summe: 389.457,81 – 404.551,00	Arzneimittel: 21.705.600,00 Zusatzleistungen: 493.495,17 – 1.353.807,00 Summe: 22.199.095,17 – 23.059.407,00
B	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL	Arzneimittel: 380.800 ^b Zusatzleistungen: 7.021,44 – 9.913,01 Summe: 387.821,44 – 390.713,01	Arzneimittel: 217.056.000,00 Zusatzleistungen: 4.002.220,80 – 5.650.415,70 Summe: 221.058.220,80 – 222.706.415,70
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: 320.000 Euro Herstellerabgabepreis zzgl. 19 % MwSt.			

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
243.257.315,97 – 245.765.822,70

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Kinder und junge Erwachsene mit r/r pedALL	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).	Arzneimittel: 380.800 ^b Zusatzleistungen: 8.657,81 – 23.751,00 Summe: 389.457,81 – 404.551,00	Arzneimittel: 21.705.600,00 Zusatzleistungen: 493.495,17 – 1.353.807,00 Summe: 22.199.095,17 – 23.059.407,00
B	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie	Arzneimittel: 380.800 ^b Zusatzleistungen: 7.021,44 – 9.913,01 Summe: 387.821,44 – 390.713,01	Arzneimittel: 217.056.000,00 Zusatzleistungen: 4.002.220,80 – 5.650.415,70 Summe: 221.058.220,80 – 222.706.415,70
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
b: 320.000 Euro Herstellerabgabepreis zzgl. 19 % MwSt.				

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
243.257.315,97 – 245.765.822,70

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Kinder und junge Erwachsene mit r/r pedALL	Nicht zutreffend.			
B	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL	Nicht zutreffend.			

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Kymriah[®] muss an einem qualifizierten Behandlungszentrum 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 Kymriah und das Management von Patienten, die mit Kymriah behandelt werden, geschult ist. Vor der Infusion müssen mindestens vier Dosen Tocilizumab (anti-IL6-Rezeptor-Antikörper) zur Anwendung beim Auftreten eines Zytokinfreisetzungssyndroms (CRS) sowie eine Notfallausrüstung verfügbar sein.

Dosierung und Art der Anwendung

Kymriah ist nur zur autologen Anwendung bestimmt und muss intravenös angewendet werden. Vor der Infusion von Kymriah wird eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion empfohlen. Zur Verminderung potenzieller akuter Infusionsreaktionen wird empfohlen, Patienten circa 30 bis 60 Minuten vor der Infusion von Kymriah Paracetamol und Diphenhydramin oder ein anderes H1-Antihistaminikum zu geben.

Vor der Infusion von Kymriah muss die Identität des Patienten überprüft werden. Die Patienten sollten die ersten zehn Tage nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptome eines möglichen CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Ärzte sollten eine Hospitalisierung in Betracht ziehen. Nach den ersten zehn Tagen sollte der Patient nach Ermessen des Arztes überwacht werden.

Die Patienten sollten mindestens vier Wochen nach der Infusion in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung bleiben.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das CRS, einschließlich tödlicher oder lebensbedrohlicher Ereignisse, wurde nach der Infusion von Kymriah häufig beobachtet. Die Behandlung des CRS erfolgt ausschließlich anhand der klinischen Ausprägung und entsprechend des in der Fachinformation aufgeführten Behandlungsalgorithmus.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unter Kymriah kann es häufig zu neurologischen Ereignissen kommen. Mehrheitlich traten neurologische Ereignisse innerhalb von acht Wochen nach der Infusion auf und waren vorübergehend. Patienten sollten hinsichtlich neurologischer Ereignisse überwacht werden.

Wechselwirkungen von Tisagenlecleucel mit anderen Arzneimitteln und weitere Wechselwirkungen

Mindestens sechs Wochen vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, während der Behandlung mit Kymriah und bis zur immunologischen Regeneration nach der Behandlung mit Kymriah wird die Impfung mit viralen Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Kymriah hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund des Potenzials für neurologische Ereignisse besteht bei Patienten in den ersten acht Wochen nach der Kymriah-Infusion das Risiko einer Veränderung oder Einschränkung des Bewusstseinszustands oder der Koordination.