

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Tisagenlecleucel (Kymriah<sup>®</sup>)*

Novartis Pharma GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 13.03.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen .....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	29

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	27
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	28

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AESI	Adverse Events of Special Interest [ <i>Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse</i> ]
alloSZT	allogene Stammzelltransplantation
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
autoSZT	autologe Stammzelltransplantation
B-Zell-ALL	ALL-Fälle der B-Zelllinie
CAR	chimärer Antigenrezeptor
CAR-T	Chimäre-Antigenrezeptor-T-Zellen
CD	Cluster of Differentiation
CEC	Clofarabin, Etoposid, Cyclophosphamid
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CR	Complete Remission [ <i>Komplettremission</i> ]
CRES	CAR-related encephalopathy syndrome
CRi	Complete Remission with incomplete Blood Count Recovery [ <i>Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte</i> ]
CRS	Cytokine Release Syndrome [ <i>Zytokin-Freisetzungssyndrom</i> ]
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTL019	Tisagenlecleucel
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma [ <i>Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom</i> ]
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRST	Deutsches Register für Stammzelltransplantationen
EBMTR	European Bone Marrow Transplantation Registry
EQ-5D-VAS	European Quality of Life Five-Domain Scale Visual Analogue Scale
EU	Europäischen Union
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
GMALL	German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
GvHD	Graft-versus-Host-Disease [ <i>Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion</i> ]
HR	Hazard Ratio
ICANS	Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome [ <i>Enzephalopathiesyndrom</i> ]
ICD-10-GM-2018	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, <i>German Modification</i> 2018
ITT	<i>Intention to treat (enrolled set)</i>
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
n. b.	Nicht bestimmbar
ORR	Overall Response Rate [ <i>Gesamtansprechrage</i> ]
OS	Overall Survival [ <i>Gesamtüberleben</i> ]
pädALL	Pädiatrische akute lymphatische Leukämie
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
r/r	rezidiert oder refraktär
SF-36	Short Form-36
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
SZT	Stammzelltransplantation
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analog Skala
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

**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 1-2) 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

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Novartis Pharma GmbH
<b>Anschrift:</b>	Roonstraße 25 90429 Nürnberg Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Novartis Europharm Limited
<b>Anschrift:</b>	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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Tisagenlecleucel</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Kymriah®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XX91</b>

*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 stellt einen neuen Ansatz in der Immunzelltherapie dar. Es handelt sich 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.

Patienteneigene Immunzellen (hier T-Zellen) werden dem Patienten entnommen und an ein zentrales Labor versandt, in dem die T-Zellen des Patienten im Rahmen eines aufwändigen, komplexen Prozesses 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 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 auch auf den malignen Zellen des Patienten findet. Diese Bindung geht mit der Aktivierung der jeweiligen CAR-T-Zelle einher. Auf diese Weise werden die CAR-T-Zellen in die Lage versetzt, die malignen Zellen des Patienten zu erkennen und zu eliminieren.

Die Therapie mit CAR-T-Zellen ist ein individueller und einzigartiger therapeutischer Ansatz. Tisagenlecleucel ist 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 anhaltend persistieren, was eine nachhaltige und langfristige Krankheitskontrolle möglich macht.

### 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 1-4 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 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
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).	23. August 2018	A
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“.		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	r/r pädALL	Nicht zutreffend
B	r/r DLBCL	Nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

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

Bei Tisagenlecleucel handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung von zwei seltenen Erkrankungen gemäß der Anerkennung des „Orphan-Drug-Status“ in der Europäischen Union (EU) aus dem Jahr 2014 (lymphatische B-Zell Leukämie / Lymphom) und dem Jahr 2016 (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) nach der Verordnung Nr. 141 / 2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999. Der Status wurde im Juli 2018 bestätigt. 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 (zVT) zu benennen. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudien 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)*

Im Dossier werden Studien auf Basis des *Full Analysis Sets* (umfasst alle Patienten, welche eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten haben) sowie auf Basis der ITT-Population entsprechend der Befristungsaufgabe des G-BA dargestellt. Im gegebenen Kontext wird die Betrachtung des Full Analysis Set (FAS) als näher an der Versorgungsrealität angesehen.

#### r/r pädALL

Im Folgenden werden Ergebnisse aus der internationalen Zulassungsstudie **ELIANA**, aus der **gepoolten** Auswertung der Studien **ELIANA** und **ENSIGN** sowie aus historischen Vergleichen und Beobachtungsstudien dargestellt. Dabei werden die Endpunkte berücksichtigt, welche seitens des G-BA als patientenrelevant eingestuft wurden.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von über drei Jahren (39 Monate) zeigt sich für das **Gesamtüberleben** in der **ELIANA** ab Monat 24 ein stabiles Plateau, welches ab Monat 33 mit 62,8 % auf konstant hohem Niveau bleibt. Eine Plateaubildung ist ab diesem Zeitpunkt auch für die **gepoolte** Analyse zu erkennen (Monat 33: 57,6 %). Dieser Trend zeigt sich ebenfalls für die ITT-Population (siehe Tabelle).

In den Daten aus der Versorgung (CIBMTR Register) liegt das Gesamtüberleben nach 6 Monaten bei 87,2 %. Dies bestätigt die in **ELIANA** berichteten Überlebensraten von 88,6 %.

Gesamtüberleben (OS)	Tisagenlecleucel	
	FAS	ITT
<b>ELIANA OS zu ...</b>	KM-Schätzer [95 %-KI]	
Monat 12	77,1 [66,1; 84,9]	69,5 [59,2; 77,7]
Monat 24	67,7 [56,0; 76,9]	57,5 [46,9; 66,8]
Monat 33	62,8 [50,7; 72,7]	53,7 [43,0; 63,3]
Monat 39	62,8 [50,7; 72,7]	52,1 [41,3; 61,9]
<b>medianes OS – Monate [95 %-KI]</b>	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [19,4; n. b.]

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gesamtüberleben (OS)	Tisagenlecleucel	
	FAS	ITT
<b>ELIANA + ENSIGN OS zu...</b>	<b>KM-Schätzer [95 %-KI]</b>	
Monat 12	71,9 [63,7; 78,5]	65,5 [57,7; 72,2]
Monat 24	62,6 [53,7; 70,2]	56,7 [48,6; 64,0]
Monat 39	53,6 [43,2; 63,0]	46,8 [37,8; 55,3]
<b>medianes OS – Monate [95 %-KI]</b>	42,4 [29,9; n. b.]	34,4 [20,1; n. b.]

Im Vergleich zu den Therapiealternativen wird mit Tisagenlecleucel eine drastische Reduktion des Mortalitätsrisikos erreicht. Die Ergebnisse aus der **ELIANA** und den **gepoolten** Studien **ELIANA** und **ENSIGN** zeigen, dass Patienten unter Tisagenlecleucel im Vergleich zu einer Salvage Chemotherapie (mit oder ohne SZT) ein um bis zu 76 % (ITT: 64 %) bzw. 73 % (ITT: 65 %) verringertes Sterberisiko haben. Auch im Vergleich zu Blinatumomab (mit oder ohne SZT) verringert sich das Risiko zu versterben um bis zu 69 % (ITT: 56 %), bei Vergleich mit den patientenindividuellen Daten sogar um 75 % (ITT-Population: 59 %). Gleiches gilt für den Vergleich von Blinatumomab mit den gepoolten Studiendaten (siehe Tabelle).

Gesamtüberleben	Tisagenlecleucel vs. Komparator HR [95 %-KI]; p-Wert	
	FAS	ITT
<b>ELIANA vs.</b>		
<b>Blinatumomab mit / ohne SZT</b> (aggregierte Daten)	0,31 [0,18; 0,55] p = 0,0001	0,44 [0,27; 0,72] p = 0,0012
<b>Blinatumomab mit / ohne SZT</b> (Patientenindividuelle Daten)	0,25 [0,15; 0,43] p < 0,001	0,41 [0,26; 0,65] p < 0,001
<b>Salvage Chemotherapie (CEC) mit / ohne SZT</b>	0,24 [0,11; 0,51] p = 0,0002	0,36 [0,19; 0,70] p = 0,0024
<b>ELIANA + ENSIGN vs.</b>		
<b>Blinatumomab mit / ohne SZT</b> (aggregierte Daten)	0,38 [0,24; 0,59] p < 0,0001	0,45 [0,30; 0,69] p = 0,0002
<b>Blinatumomab mit / ohne SZT</b> (Patienten individuelle Daten)	0,32 [0,21; 0,48] p < 0,001	0,43 [0,29; 0,64] p < 0,001
<b>Salvage Chemotherapie (CEC) mit / ohne SZT</b>	0,27 [0,14; 0,49] p < 0,0001	0,35 [0,20; 0,62] p = 0,0004

Diese deutliche Verlängerung der Überlebensdauer wird auch in den medianen Überlebenszeiten offensichtlich. In der **ELIANA** ist das mediane OS nach einer Beobachtungsdauer von 39 Monaten noch nicht erreicht. In der **gepoolten** Auswertung liegt das mediane OS bei 42,4 Monaten (ITT: 34,4 Monate). Mit einer Salvage Chemotherapie (mit oder ohne SZT) liegt das mediane OS dagegen lediglich bei 2,7 Monaten und mit Blinatumomab bei 7,5 Monaten. Das mediane Gesamtüberleben unter Tisagenlecleucel ist damit 5fach (ITT: 4) bzw. mehr als 15fach (ITT: 12) höher als unter den Vergleichstherapien.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Überlegenheit von Tisagenlecleucel zeigt sich auch in den Daten zur Morbidität. Im Vergleich zu Blinatumomab sprechen statistisch signifikant mehr Patienten auf Tisagenlecleucel an. Das Ansprechen nach 6 Monaten liegt für Blinatumomab bei 38,6% und in der **ELIANA** bei 84,6% (ITT: 70,3%). Dieser Vorteil zeigt sich auch in dem Vergleich von Blinatumomab und den gepoolten Studiendaten

Bei der Verträglichkeit zeigt sich für alle Patienten mindestens ein **unerwünschten Ereignis** (UE) jeglichen Grades bei **ELIANA**, Blinatumomab sowie in der **gepoolten** Auswertung. SUE wurden bei 78,5 % (**ELIANA**) sowie 79,7 % (**gepoolt**) der Patienten registriert.

Für CAR-T-Zelltherapien werden unter Fachgruppen besonders das CRS und die neurologischen Ereignisse besprochen. Ein CRS trat bei 77,2 % der Patienten in **ELIANA** und bei 77,6 % in der **gepoolten** Analyse auf. Im Median setzte das CRS 5 Tage nach Infusion ein und klang nach 8 Tagen wieder ab. Schwerwiegende neurologische Ereignisse<sup>1</sup> waren in der **ELIANA**-Studie bei 44,3 %, und in den **gepoolten** Studien bei 39,2 % der Patienten zu verzeichnen. Diese traten im Median 8 Tage nach Infusion auf und waren nach 7 Tagen abgeklungen. Die Ergebnisse aus der Versorgung (CIBMTR-Register) zeigen ein geringeres Auftreten des CRS bei 57 % der Patienten. Im Median trat das CRS innerhalb von 5 Tagen auf und war innerhalb von 6 Tagen abgeklungen. Neurologische Ereignisse traten bei 24 % der Patienten im Median nach 7 Tagen auf und waren nach 7 Tagen abgeklungen.

Trotz Nebenwirkungen zeigten in der **ELIANA**-Studie nach drei Monaten 68,3 % bzw. 80 % der Patienten (FAS) eine klinisch relevante Verbesserung der **Lebensqualität** (EQ-5D-VAS bzw. PedsQL) gegenüber Studienbeginn. Diese Werte stiegen bis Monat 12 auf 70,8 % bzw. 82,6 %.

Im Vergleich zu **historischen Kontrollen** treten sowohl bei **ELIANA** als auch in der **gepoolten** Auswertung UE und UE  $\geq$  Grad 3 vergleichbar häufig auf wie unter Blinatumomab. SUE treten in der **ELIANA**-Studie wie in der **gepoolten** Auswertung häufiger unter Tisagenlecleucel auf. Dabei ist zu berücksichtigen, dass bei Blinatumomab die UE und SUE einer möglichen anschließenden Stammzelltransplantation nicht erfasst sind. Dem potentiell kurativen Tisagenlecleucel müsste der gesamte Therapieansatz, d.h. Blinatumomab plus nachfolgende SZT, gegenübergestellt werden.

---

<sup>1</sup> Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse als auch Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE für die CAR-T-Zell Therapie.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**r/r DLBCL**

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von knapp drei Jahren (33 Monaten) zeigt sich für **JULIET** für das **Gesamtüberleben** ab Monat 30 ein stabiles und anhaltendes Plateau bei 37,6 %. Für die ITT-Population zeichnet sich eine Plateaubildung bereits ab Monat 24 ab.

Gesamtüberleben (OS)	Tisagenlecleucel	
	FAS	ITT
JULIET OS zu ...	KM-Schätzer [95 %-KI]	
Monat 12	48,2 [38,6; 57,1]	41,0 [32,9; 48,9]
Monat 24	40,0 [30,7; 49,1]	33,0 [25,2; 40,9]
Monat 30	37,6 [28,3; 46,8]	32,1 [24,4; 40,0]
Monat 33	37,6 [28,3; 46,8]	31,1 [23,4; 39,0]
<b>medianes OS – Monate [95 %-KI]</b>	11,1 [6,6; 23,9]	8,2 [5,8; 11,7]

In der CIBMTR Registeranalyse von Jaglowski et al. zeigt sich nach 3 Monaten eine Überlebensrate von 79,6 % (67 % nach 6 Monaten). Die Ergebnisse aus der Routineversorgung bestätigen die Resultate der **JULIET**-Studie. Auch in der multizentrischen Auswertung aus der Versorgung von Riedell et al. zeigt sich unter Tisagenlecleucel nach 3 bzw. 6 Monaten ein Gesamtüberleben von geschätzt rund 80 % bzw. etwa 70 %.

Die Ergebnisse des **adjustierten historischen Vergleichs** gegen Salvage-Chemotherapie mit oder ohne SZT zeigen unter Tisagenlecleucel deutlich höhere Überlebensraten zu 12 und 24 Monaten sowohl für das FAS als auch die ITT-Population. Nach 24 Monaten sind in der FAS-Population unter Tisagenlecleucel fast dreimal so viele Patienten am Leben (ITT: mehr als doppelt so viele) wie unter der Salvage-Chemotherapie. Das mediane OS unter Tisagenlecleucel beträgt in der FAS und in der ITT zirka das Doppelte ggü. SCHOLAR-1 (n = 390).

Gesamtüberleben (OS)	Tisagenlecleucel vs. Salvage-Chemotherapie		
	FAS	ITT	Salvage Chemotherapie mit/ohne SZT SCHOLAR-1 (n = 390)
Monat 12	44,7	38,8	21,0
Monat 24	40,0	33,2	14,0
<b>medianes OS – Monate</b>	11,1	8,3	4,3

In Modul 4B wird auch ein Vergleich zwischen Tisagenlecleucel (**JULIET**) und Axicabtagen-Ciloleucel (ZUMA-1) dargestellt. Es bestehen gravierende Unterschiede zwischen beiden klinischen Studien, die auch mittels MAIC nicht adäquat berücksichtigt werden können, wie z. B. die Brückenchemotherapie und Art der lymphodepletierende Chemotherapie. Diese Unterschiede können zu einem gewissen Grad in einer Prädiktoranalyse erfasst werden. Auch diese Methodik birgt Limitationen, so dass, basierend auf den klinischen Studien, keine

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

abschließende Aussage zum Vergleich der Wirksamkeit beider Therapien getroffen werden kann. In der Versorgung zeigt sich aus den CIBMTR Register und der multizentrischen Analyse für beide Therapien eine gleichermaßen hohe Überlebensrate zu Monat 3 und 6.

Gesamtüberleben*	Tisagenlecleucel		Axicabtagen-Ciloleucel	
	Monat 3	Monat 6	Monat 3	Monat 6
CIBMTR (Jaglowski)	79,6	67	-	-
CIBMTR (Pasquini)	-	-	≈ 85	≈ 75
Riedell et al.	≈ 80	≈ 70	≈ 80	≈ 70

CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research  
 \*Gesamtüberlebensrate aus Kaplan-Meier Kurve abgelesen.

Die Daten zur **Morbidität** untermauern die Ergebnisse für das Gesamtüberleben. Dies gilt für das Erreichen einer Komplettremission ebenso wie für die Dauer des Ansprechens: Nach 21 Monaten zeigte sich für die Remissionsdauer ein bis über Monat 33 hinweg stabiles Plateau. Die Resultate der Beobachtungsstudien liegen bezüglich der Qualität des Ansprechens (Komplettremission) sogar über den Ergebnissen der **JULIET**-Studie. Beim PFS lag der Anteil an Patienten ohne Ereignis zwölf Monate nach Behandlungsbeginn bei 34,7 %. Ab 24 Monaten blieb der Anteil mit 32,0 % stabil. Die ORR (CR+PR) betrug über die gesamte Beobachtungsdauer ORR 52,2 %, dabei zeigten 44 von 60 Patienten (38,3 %) eine CR. Die mediane Remissionsdauer (DOR) war in **JULIET** noch nicht bestimmbar. Der Anteil an Patienten ohne Ereignis lag zwölf Monate nach Behandlungsbeginn bei 62,7 % und nach 21 Monaten stabil bei 60,2 %.

Bei allen Patienten in **JULIET** trat mindestens ein **unerwünschten Ereignis** (UE) jeglichen Grades auf. UE der Grade 3 und 4 wurden bei 90,5 %, SUE bei 70,4 % der Patienten registriert.

Für CAR-T-Zelltherapien liegt der Fokus der Fachgruppen besonders auf dem Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) und den neurologischen Ereignissen. Ein CRS trat bei 57,4 % der **JULIET** Patienten im Median 3 Tage nach Infusion auf und war nach 7 Tagen (Median) wieder abgeklungen. Schwerwiegende neurologische Ereignisse<sup>2</sup> waren bei 23,5 % der Patienten zu verzeichnen. Diese traten im Median 6 Tage nach Infusion auf, waren von vorübergehender Natur und im Median nach 13 Tagen abgeklungen.

Im Vergleich zur **JULIET** verzeichnen die Registerdaten von Riedell et al. das Auftreten eines CRS bei 41 % (33 / 80 auswertbaren Patienten) unter Tisagenlecleucel geringer Schweregrade (CRS ≥ Grad 3: 1 %). Schwerwiegende neurologische Ereignisse kamen bei nur 14 % der Patienten vor (≥ Grad 3: 0%). Jaglowski et al. berichtet das Auftreten von CRS und ICANS bei

<sup>2</sup> Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse als auch Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE in der CAR-T-Zell Therapie.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

49 % ( $\geq$  Grad 3: 4%) der behandelten Patienten. Neurotoxizitäten werden für 16 % der Patienten beschrieben ( $\geq$  Grad 3: 5 %), mit einem medianen Auftreten nach 8 Tagen und einer medianen Dauer von 14 Tagen.

Die verschiedenen Auswertungen aus der Routineversorgung zeigen damit für Tisagenlecleucel geringere Häufigkeiten und Schweregrade für CRS und neurologische Ereignisse im Vergleich zur **JULIET**-Studie.

Trotz Nebenwirkungen wurde in der **JULIET**-Studie eine klinisch relevante Verbesserung in der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** vs. Studienbeginn nach zwölf Monaten für 42,4 % mittels FACT-Lym Total Score gezeigt. Eine klinisch relevante Verbesserung fand sich zudem bei 41,2 % der Patienten in der physischen und für 29,4 % in der mentalen Komponente des SF-36-Fragebogens. Fast jeder zweite Patient erreichte so eine klinisch relevante Verbesserung.

In wieweit die Ergebnisse des **adjustierten historischen Vergleichs** aus der **JULIET** vs. ZUMA-1 zur Verträglichkeit auf Grund der Studienunterschiede vergleichbar sind, ist unklar. Jedoch ergibt sich zwischen den Auswertungen der klinischen Studie und den Versorgungsdaten ein einheitliches Bild zu CRS und neurologischen Ereignissen. Es besteht ein deutlich höheres Risiko für das Auftreten eines CRS sowie neurologischer Ereignisse unter Axicabtagen-Ciloleucel. Weiterhin wurden bei Riedell et al. unter Axicabtagen-Ciloleucel 15 nicht progressionsbedingte Todesfälle berichtet gegenüber 2 Todesfällen unter Tisagenlecleucel.

*Geben Sie in Tabelle 1-7 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 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	r/r pädALL	Ja
B	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*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*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)*

**r/r pädALL**

Bei 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) handelt es sich um Patienten in einer schwierigen Therapiesituation mit ungünstiger Prognose und einer sehr kurzen Lebenserwartung. Der Bedarf an neuen wirksamen Therapien ist erheblich. Als Behandlungsoptionen für Patienten mit refraktärer oder rezidivierter pädALL kamen bis dato nur weitere Chemotherapien, eine alloSZT oder palliative Strategien in Frage, wovon lediglich die alloSZT einen kurativen Ansatz darstellt. Diese ist jedoch mit schweren Nebenwirkungen verbunden und setzt eine gute Grundkonstitution, einen passenden Spender und ein Therapieansprechen auf Chemotherapie voraus.

In der **ELIANA**-Studie zeigte sich für mit Tisagenlecleucel behandelte Patienten eine bislang nicht erreichte Verlängerung des Überlebens mit einem stabilen Plateau ab Monat 33 bei 62,5 %. Diese Plateaubildung tritt auch in der gepoolten Auswertung der Studien **ELIANA** und **ENSIGN** auf. Entsprechend stabile Überlebensraten zeigen sich auch in der ITT-Population.

Darüber hinaus spiegeln sich die hohen Überlebensraten auch im Versorgungsalltag wider, ausgewertet anhand von Registerdaten (CIBTMR).

Zudem zeigt eine quantitative Auswertung von Tisagenlecleucel gegenüber historischen Kontrollen ein durchgängig stringentes, deutliches Bild: Gegenüber der Salvage-Chemotherapie (CEC) und Blinatumomab (mit oder ohne SZT) zeigen sich unter Tisagenlecleucel drastisch höhere Überlebensraten sowohl für FAS als auch für ITT von statistischer Signifikanz. Das mediane Gesamtüberleben ist mit Tisagenlecleucel um mindestens das 5fache (ITT: 4fach) bzw. mehr als 15fache (ITT: 12fach) höher als unter Blinatumomab oder Salvage Chemotherapie (mit oder ohne SZT). Dieser eindrucksvolle Vorteil wird durch den Vergleich auf Basis der patientenindividuellen Daten ebenso bestätigt.

Die Daten zu morbiditätsbezogenen Endpunkten untermauern die Ergebnisse für das Gesamtüberleben. Nach 33 Monaten zeigte sich für die Remissionsdauer ein stabiles Plateau mit 52,2 % (**ELIANA**) bzw. 54,1 % in der gepoolten Auswertung. Die Resultate der CIBMTR Registeranalyse von Grupp et al. (2019) liegen dabei mit 72,4 % nach 6 Monaten vergleichbar mit den Ergebnissen zu Monat 6 aus **ELIANA** (80,8 %) bzw. der gepoolten Analyse (80,3 %).

Auswertungen zur Sicherheit zeigen im Anwendungsgebiet erwartete Nebenwirkungen wie hämatologische Veränderungen (Zytopenien) und Infektionen. Mit dem Management dieser Ereignisse sind behandelnde Ärzte aufgrund der Erfahrung im Anwendungsgebiet vertraut. Auch für die unter Fachgruppen diskutierten CAR-T spezifischen Nebenwirkungen, das CRS

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

und neurologische Ereignisse, welche in der Regel nach wenigen Tagen auftreten und in wenigen Tagen aufgelöst sind, gibt es Behandlungsempfehlungen. Daten des CIBMTR zeigen ein generell deutlich selteneres Auftreten eines CRS sowie neurologischer Ereignisse. Dabei zeigen die Versorgungsdaten ein geringeres Auftreten insbesondere der höhergradigen Ereignisse, was vermutlich steigende Erfahrungswerte in der Anwendung der CAR-T Therapien widerspiegelt. Trotz des Auftretens unerwünschter Ereignisse zeigen nach einem Jahr 70,8 % (EQ-5D-VAS) bzw. 82,6 % (PedsQL) eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität.

Im Vergleich zu **historischen Kontrollen** treten sowohl bei **ELIANA** als auch in der **gepoolten** Auswertung UE und UE  $\geq$  Grad 3 vergleichbar häufig auf wie unter Blinatumomab. SUE unter Tisagenlecleucel sind häufiger zu verzeichnen wobei zu berücksichtigen ist, dass bei Blinatumomab die UE und SUE einer anschließenden Stammzelltransplantation nicht erfasst sind. Die allogene SZT ist mit ernsthaften und potenziell lebensbedrohlichen akuten sowie chronischen Nebenwirkungen assoziiert geht einher mit einer hohen behandlungsassoziierten Mortalitätsrate von 10 bis 20 %.

Zusammenfassend ergibt sich sowohl in der klinischen Studie für die ITT und FAS so wie auch in der Versorgungsrealität ein konsistentes, charakteristisches Bild einer heilenden Therapie und ein deutlicher Vorteil gegenüber allen bisher verfügbaren Therapiemöglichkeiten. Nebenwirkungen sind vorhanden, treten hauptsächlich in den ersten Wochen auf, sind mehrheitlich von begrenzter Dauer und gut beherrschbar. Für Kinder, Jugendliche und junge erwachsene Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) B-Zell-ALL, für welche bisher kein kurativer Ansatz zur Verfügung stand, bietet Tisagenlecleucel eine reelle Chance auf Heilung und verbessert drastisch die Prognose dieser Patienten. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, des Schweregrads der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung ist der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel für Patienten mit r/r ALL als erheblich einzustufen.

**r/r DLBCL**

Für die meisten Patienten mit r/r DLBCL ab dritter oder späterer Linie existierte bislang keine Aussicht auf Heilung. Die alloSZT als bislang einzig kurative Therapieoption kann aufgrund der Aggressivität der Therapie nur in seltenen Fällen durchgeführt werden und ist zudem mit einem hohen Mortalitätsrisiko verbunden. Somit kam meist nur eine experimentelle Therapie innerhalb einer klinischen Studie oder eine palliative Behandlung ohne heilende Intention in Frage. Die Lebenserwartung lag bislang bei wenigen Monaten.

Die **JULIET**-Studie zeigt für mit Tisagenlecleucel behandelte Patienten eine bislang nicht erreichte Verlängerung des Überlebens und ein stabiles Plateau ab Monat 30 bei 37,6 %. Diese Plateaubildung zeigt sich sowohl für die FAS wie auch die ITT-Population.

Dies spiegelt sich auch konsistent in den Ergebnissen der Registeranalysen wider. Diese zeigen Überlebensraten von 79,6 % bzw. etwa 80 % nach 3 Monaten und 67 % bzw. etwa 70 % nach 6 Monaten und bestätigen die Resultate der **JULIET**-Studie.

Die Überlebenschancen sind unter Tisagenlecleucel deutlich besser als unter bisherigen Therapieoptionen wie der Salvage-Chemotherapie (mit oder ohne SZT). Nach 24 Monaten sind in der FAS-Population unter Tisagenlecleucel fast dreimal so viele Patienten am Leben (ITT: mehr als doppelt so viele) wie unter der Salvage-Chemotherapie. Das mediane OS unter Tisagenlecleucel in der FAS und in der ITT ist etwa doppelt so hoch wie unter einer Salvage-Chemotherapie. Angesichts der stabilen Plateaubildung unter Tisagenlecleucel (37,6 % ab Monat 30) ist davon auszugehen, dass sich dieser Effekt im weiteren Zeitverlauf verfestigt.

Gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel ist ein Vergleich der Wirksamkeit zwischen den Studien **JULIET** und ZUMA-1 nicht abschließend möglich, da diese wesentliche Unterschiede aufweisen wie z.B. den Einsatz einer Bridging-Chemotherapie und die Art der lymphodepletierenden Chemotherapie. Die bisher verfügbaren Daten aus der Routineversorgung zeigen ein vergleichbares Gesamtüberleben beider Therapien.

Die Daten zu morbiditätsbezogenen Endpunkten untermauern die Ergebnisse für das Gesamtüberleben. Dies gilt für das Erreichen einer Komplettremission ebenso wie für die Dauer des Ansprechens: Nach 21 Monaten zeigte sich für die Remissionsdauer ein bis über Monat 33 hinweg stabiles Plateau. Die Resultate der Beobachtungsstudien liegen bezüglich der Qualität des Ansprechens (Komplettremission) über den Ergebnissen der **JULIET**-Studie.

Auswertungen zur Sicherheit zeigen im Anwendungsgebiet erwartete Nebenwirkungen wie hämatologische Veränderungen (Zytopenien) und Infektionen, mit deren Management behandelnde Ärzte aufgrund Ihrer Erfahrung vertraut sind. Auch die unter Fachgruppen diskutierten CAR-T spezifischen Nebenwirkungen wie CRS und neurologische Ereignisse sind in der Regel von kurzer Dauer, reversibel und es existieren explizite Behandlungsempfehlungen. Daten aus der Routineversorgung mit Tisagenlecleucel zeigen ein selteneres Auftreten von CRS und neurologischen Ereignissen mit geringeren Schweregraden. Hier spielen vermutlich steigende Erfahrungswerte in der der Anwendung von Tisagenlecleucel eine

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Rolle. Trotz des Auftretens unerwünschter Ereignisse zeigte sich in der **JULIET**-Studie bei fast jedem zweiten Patienten eine klinisch relevante Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber Studienbeginn.

Aus dem Vergleich der **JULIET** und der ZUMA-1 (Axicabtagen-Ciloleucel) Daten ist nicht ersichtlich, welchen Einfluss die Unterschiede im Studiendesign z.B. in Hinblick auf den Einsatz einer Bridging-Chemotherapie und der Art der Lymphodepletierenden Chemotherapie auf die Verträglichkeit hat. Jedoch stützen die Ergebnisse der Routineversorgung konsistent den deutlichen Vorteil zugunsten von Tisagenlecleucel hinsichtlich des Auftretens und des Schweregrades von CRS und neurologischen Ereignissen. Weiterhin wurden unter Axicabtagen-Ciloleucel 15 nicht progressionsbedingte Todesfälle berichtet, unter Tisagenlecleucel lediglich 2.

Zusammenfassend ergibt sich sowohl in der klinischen Studie für die ITT und FAS so wie auch in der Versorgungsrealität ein konsistentes, charakteristisches Bild einer heilenden Therapie und ein deutlicher Vorteil gegenüber bisher verfügbaren Therapiemöglichkeiten. Nebenwirkungen sind vorhanden, treten hauptsächlich in den ersten Wochen auf, sind mehrheitlich von begrenzter Dauer und gut beherrschbar. Es traten keine therapieassoziierten Todesfälle auf, was im deutlichen Kontrast zur bislang einzigen, heilenden Therapiemöglichkeit, der alloSZT, steht. Für Patienten mit rezidiviertem und refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom nach zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, für welche bisher kein kurativer Ansatz zur Verfügung stand, bietet Tisagenlecleucel eine reelle Chance auf Heilung und verbessert drastisch die Prognose dieser Patienten. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, des Schweregrads der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung ist der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel für Patienten mit r/r DLBCL als erheblich einzustufen.

## 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 pädALL**

Die ALL ist eine maligne, lebensbedrohliche Erkrankung des blutbildenden Systems und macht bei Kindern im Alter von 0 bis 14 Jahren ca. 80 % aller Leukämien aus. Entartete, unreife lymphatische Vorläuferzellen, sogenannte Blasten, vermehren sich sehr rasch und reichern sich im Knochenmark sowie im Blut, in allen lymphatischen und auch nicht-lymphatischen Organen (z. B. ZNS, Hoden etc.) an. Funktionsfähiges Knochenmark sowie ausgereifte Blutzellen aller blutbildenden Zellreihen werden im Verlauf der Erkrankung mehr und mehr verdrängt. Diese Knochenmarkinsuffizienz führt zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Blutbildung mit den entsprechenden Folgen wie Anämie, Blutungs- und Infektionsneigung. Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb kürzester Zeit zum Tod des Patienten.

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 rezidiert ist oder nach zwei Therapielinien oder später rezidiert (r/r pädALL). Diese Patienten haben aufgrund der primär refraktären bzw. mehrfach rezidierten Erkrankung eine sehr schlechte Prognose. Die therapeutischen Möglichkeiten für dieses Patientenkollektiv sind begrenzt. Tisagenlecleucel bietet diesen Patienten einen potentiell kurativen Behandlungsansatz, den es für viele Kinder und junge Erwachsene in der beschriebenen Therapiesituation bislang nicht gab.

**r/r DLBCL**

Das aggressive DLBCL ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es wird den reifen B-Zell-Neoplasien zugeordnet und kann jede Altersgruppe betreffen. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose beträgt etwa 70 Jahre. Das Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel umfasst erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. Bei der Zielpopulation handelt es sich aufgrund des wiederholten Auftretens eines Rezidivs bzw. eines fehlenden Therapieansprechens um Patienten mit einer schlechten Prognose und einer geringen Lebenserwartung. Diese Patienten mussten häufig in kurzen Zeitabständen aggressive, nebenwirkungsreiche Therapien ertragen. Besonders ungünstig ist die Prognose bei Patienten, die aufgrund ihres Alters, des Auftretens von Komorbiditäten oder einer chemorefraktären Erkrankung nicht für die Standardbehandlung für die Zweitlinie (autoSZT) geeignet sind oder nach autoSZT ein Rezidiv entwickeln. Bei refraktären Patienten in zweiter oder späterer Therapielinie oder mit einem frühen Rezidiv nach autoSZT liegt die mediane Überlebensdauer bei lediglich sechs Monaten, die Patienten sind in einer ausweglosen Situation. Es kam meist nur eine experimentelle Behandlung innerhalb einer klinischen Studie oder eine palliative Behandlung ohne heilende Intention in Frage (schicksalhafter Verlauf).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*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 pädALL***Refraktäre Patienten oder Patienten mit einem Rezidiv nach mindestens zwei Therapielinien*

Bei den Patienten, die während des ersten Zyklus der Induktionstherapie keine morphologische Remission erreichen, spricht man von einer primär refraktären Erkrankung. Das Fünfjahresüberleben liegt bei lediglich 30 %. Da für diese Patienten mit keiner der verfügbaren Optionen ein komplettes Ansprechen (CR1) erreicht werden kann, steht ihnen nur eine palliative Therapie zur Verfügung.

Von den Patienten, die auf eine Erstlinientherapie ansprechen (CR1), erleiden etwa 21 % ein Rezidiv. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei einem Rezidiv nach CR1 bei rund 30 % und sinkt für Patienten mit einem zweiten oder weiteren Rezidiv auf unter 10 %. Für Patienten mit Mehrfachrezidiven bestand bisher kaum eine Chance auf Heilung

*Patienten mit Rezidiv nach allogener Transplantation.*

Trotz des potentiell kurativen Ansatzes einer alloSZT erleiden 29,2% der transplantierten Patienten nach erfolgreicher erster Transplantation ein Rezidiv. Nach einer Auswertung des CIBMTR werden 17,3 % der Patienten, die nach einer alloSZT einen Rückfall erleiden, ein zweites Mal transplantiert. Die Überlebenschancen für diese Patienten sind gering: Das Fünfjahresüberleben fällt auf 21,6 % ab und das mediane Gesamtüberleben liegt bei 12,9 Monaten. Oft bleibt als einzige Option für Patienten mit einem Rezidiv nach Transplantation nur noch eine palliative Behandlung oder der Einschluss in eine Studie mit experimenteller Therapie.

Zusammenfassend besteht beim Patientenkollektiv mit refraktärer oder rezidivierter (nach Transplantation oder nach zwei oder mehr Therapielinien) pädiatrischer Patienten mit einer B-Zell-ALL ein gravierender therapeutischer Bedarf an kurativen Ansätzen mit besserer Wirksamkeit und Verträglichkeit im Vergleich zu bisherigen Optionen. Tisagenlecleucel bietet diesen stark vorbehandelten Kindern und Jugendlichen mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-ALL, die mit derzeitigen Therapieansätzen nur sehr geringe bis gar keine Überlebenschance haben, eine Chance auf Heilung.

**r/r DLBCL**

Das DLBCL ist eine schnell fortschreitende, bösartige Erkrankung des lymphatischen Systems. Für diese mehrfach vorbehandelten Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach zweiter Linie, also für Patienten im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet, besteht insgesamt eine dramatisch schlechte Prognose. Eine Hochdosis Chemotherapie gefolgt von einer autoSZT mit kurativem Ansatz erfolgt in der Regel in zweiter Therapielinie. Im relevanten Anwendungsgebiet haben die Patienten bereits eine autoSZT ohne dauerhaften Erfolg hinter sich oder kamen für eine solche Behandlung gar nicht in Frage.

Die gegenwärtigen Behandlungsmöglichkeiten für die genannten Patienten im Anwendungsgebiet sind stark begrenzt, meist palliativ und ohne kurative Intension, da die alloSZT aufgrund der unvermindert hohen Mortalität und Morbidität nur in Ausnahmefällen (< 5 %) für jüngere, fitte und chemosensitive Patienten in Frage kommt. Die nicht-Rezidiv-assoziierte Mortalitätsrate der alloSZT beträgt 20 bis 29 %, die akute und chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (*Graft-versus-Host-Disease*, GvHD) tritt bei 51 % bzw. 42 % der Patienten auf. Aufgrund der Aggressivität der Therapie sind die meisten Patienten nicht für eine alloSZT geeignet, erreichen die für die SZT notwendige Remission auf Chemotherapie nicht oder es findet sich kein passender Stammzellspender.

Zusammenfassend gab es bislang für die meisten Patienten mit r/r DLBCL nach zweiter oder späterer Linie keine aussichtsreiche kurative Therapieoption. Für die meisten Patienten im Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel kam nur eine experimentelle Behandlung innerhalb einer klinischen Studie oder eine palliative Behandlung in Frage (schicksalhafter Verlauf). Seit August 2018 steht mit Tisagenlecleucel für diese bereits vielfach erfolglos behandelten Patienten ein kurativer Therapieansatz zur Verfügung - unabhängig von deren Eignung für eine alloSZT oder dem Ansprechen auf vorangegangene Therapien.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 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)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	r/r pädALL	61 [Min 43; Max 80]
B	r/r DLBCL	584 [Min: 451; Max: 717]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 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)

Tabelle 1-9: 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	r/r pädALL	Kinder und junge Erwachsene mit r/r pädALL	Erheblich	61 [Min 43; Max 80]
B	r/r DLBCL	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL	Erheblich	584 [Min: 451; Max: 717]

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 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	r/r pädALL	281.324,28 – 288.253,84
B	r/r DLBCL	284.254,56

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient 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
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	r/r pädALL	Nicht zutreffend. <sup>b</sup>	Kinder und junge Erwachsene mit r/r pädALL	Nicht zutreffend. <sup>b</sup>
B	r/r DLBCL	Nicht zutreffend. <sup>b</sup>	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL	Nicht zutreffend. <sup>b</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Tisagenlecleucel hat den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde daher nicht bestimmt.

## 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)*

### **r/r pädALL und r/r DLBCL**

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.

### **Dosierung und Art der Anwendung**

Kymriah ist nur zur autologen Anwendung bestimmt und darf nur intravenös angewendet werden. Vor der Infusion von Kymriah muss bestätigt werden, dass die Identität des Patienten mit den maßgeblichen patientenspezifischen Angaben auf dem / den Infusionsbeutel(n) übereinstimmt.

Es wird empfohlen, die Infusion mit Kymriah 2 bis 14 Tage nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchzuführen. Zur Verminderung potenzieller akuter Infusionsreaktionen wird empfohlen, Patienten circa 30 bis 60 Minuten vor der Infusion von Kymriah Paracetamol und Diphenhydramin oder ein anderes H<sub>1</sub>-Antihistaminikum zu geben.

Die Patienten sollten die ersten 10 Tage nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptome eines möglichen Zytokin-Freisetzungssyndroms, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Während der ersten 10 Tage nach der Infusion oder bei den ersten Anzeichen / Symptomen eines Zytokin-Freisetzungssyndroms und / oder von neurologischen Ereignissen sollten Ärzte eine Hospitalisierung in Betracht ziehen. Im Anschluss an die ersten 10 Tage nach der Infusion sollte der Patient nach Ermessen des Arztes überwacht werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, mindestens 4 Wochen nach der Infusion in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung zu bleiben.

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Das Zytokin-Freisetzungssyndrom, einschließlich tödlicher oder lebensbedrohlicher Ereignisse, wurde nach der Infusion von Kymriah häufig beobachtet. In nahezu allen Fällen trat das Zytokin-Freisetzungssyndrom zwischen 1 und 10 Tagen (medianer Zeitpunkt des

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Auftretens nach 3 Tagen) nach der Infusion von Kymriah auf. Die mediane Dauer bis zum Abklingen des Zytokin--Freisetzungssyndroms lag bei 7 Tagen.

Unter Kymriah kann es häufig zu neurologischen Ereignissen kommen, insbesondere zu Enzephalopathie, Verwirrheitszuständen oder Delirium, die von schwerer oder lebensbedrohlicher Ausprägung sein können. Mehrheitlich traten neurologische Ereignisse innerhalb von 8 Wochen nach der Infusion von Kymriah auf und waren von vorübergehender Natur. Patienten sollten hinsichtlich neurologischer Ereignisse überwacht werden

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Mindestens 6 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 sonstigen Bestandteile von Kymriah.

**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, die Kymriah erhalten, in den ersten 8 Wochen nach der Infusion das Risiko einer Veränderung oder Einschränkung des Bewusstseinszustands oder der Koordination.

**Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

- Für eine optimale Nutzen-Risiko-Abwägung für den jeweiligen Patienten und die Gewährleistung der Patientensicherheit, unter anderem bei einem Auftreten der Car-T-Zell-spezifischen Nebenwirkungen, ist eine optimale Struktur- und Prozessqualität der Behandlungseinrichtung erforderlich.
- Umfangreiche Erfahrung in der Behandlung der jeweiligen malignen Grunderkrankung: Bei der akuten lymphatischen B-Zell Leukämie der Erwachsenen Dokumentation der Behandlung von > 20 Fällen mit dieser Diagnose (C91.0 nach ICD-10-GM-2018) in der Behandlungseinrichtung innerhalb von 3 Jahren und Teilnahme an Studien der GMALL oder einer vergleichbaren multizentrischen Studiengruppe. Bei Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr wird die Erfüllung der Anforderungen der Richtlinie zur Kinderonkologie des G-BA vorausgesetzt.
- Umfangreiche Erfahrung in der Zelltherapie: Bei Erwachsenen Meldung von > 120 allogenen Ersttransplantationen an das DRST/EBMTR innerhalb der 3 letzten ausgewerteten Jahre. Bei Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr werden die Anzahl allogener Transplantationen in dieser Altersgruppe an das DRST/EBMTR innerhalb der 3 letzten ausgewerteten Jahre gemeldet und entsprechend dokumentiert.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

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