

Amendment



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

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

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Tisagenlecleucel (DLBCL)

Dossierbewertung vom 1. Juli 2020

Datum des Amendments: 27. August 2020

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	2
Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Hintergrund.....	4
2 Fragestellung.....	4
3 Liste der verwendeten Quellen	5
4 Ergebnisse.....	6
4.1 Sicherheit.....	6
Referenzen	7

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: UE von besonderem Interesse basierend auf im RMP definierten potentiellen Risiken in der Studie JULIET (inklusive Preferred Terms mit einer Inzidenz $\geq 5\%$, Datenschnitt: 01.07.2019)	6
--	---

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Hintergrund

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

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 16. März 2020 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie JULIET für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine einarmige, multizentrische Phase-II-Studie zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tisagenlecleucel bei Erwachsenen mit r/r DLBCL.

Die Nutzenbewertung wurde am 01. Juli 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 10. August 2020 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Mit dem SAP Version 5.0 wurden UE von besonderem Interesse als wichtige identifizierte und potentielle Risiken auf Basis des Risk Management Plan Version 1.3 vom 30. November 2018 definiert. Mit dem Dossier wurden jedoch nur Ergebnisse für die wichtigen identifizierten Risiken vorgelegt. Im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung reichte der pU Auswertungen zu den als wichtige potentielle Risiken definierten UE von besonderem Interesse ein.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine zusammenfassende Darstellung der UE von besonderem Interesse für die potentiellen Risiken.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 22. Juli 2020 durch den pU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung nachgereichten Unterlagen zu den als wichtige potentielle Risiken definierten UE von besonderem Interesse dargestellt. Als wichtige potentielle Risiken definierten UE von besonderem Interesse sind laut Risk Management Plan Version 1.3: zerebrale Ödeme, Entstehung von replikationskompetenten Lentiviren, sekundäre Malignitäten (inklusive Vektorinsertionsstellen Oligo-/Monoklonalität), Neuauftreten oder Exazerbation von Autoimmunerkrankungen, Hämatologische Erkrankungen (inkl. Aplastischer Anämie und Knochenmarksversagen), Verschlechterung der Graft-versus-Host-Reaktion, Übertragung von Infektionserregern, Abnahme der Zellviabilität wegen unsachgemäßer Behandlung des Produktes.

3 Liste der verwendeten Quellen

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

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 22. Juli 2020 [4]
- Zusätzliche Analysen zur Stellungnahme Tisagenlecleucel (DLBCL) zum Datenschnitt vom 01. Juli 2019 [5]
- Herstellerdossier zu Tisagenlecleucel [3]
- Studienbericht [1]
- Risk Management Plan [2]

4 Ergebnisse

4.1 Sicherheit

Tabelle 1: UE von besonderem Interesse basierend auf im RMP definierten potentiellen Risiken in der Studie JULIET (inklusive Preferred Terms mit einer Inzidenz $\geq 5\%$, Datenschnitt: 01.07.2019)

Group Term¹⁾ Preferred Term	Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 115 n (%)	Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 N = 100 n (%)
Hirnödem	1 (0,9)	0
Hämatologische Erkrankungen (inkl. aplastischer Anämie und Knochenmarksversagen)	88 (76,5)	32 (32,0)
Anämie	50 (43,5)	14 (14,0)
Thrombozytenzahl vermindert	38 (33,0)	10 (10,0)
Neutrophilenzahl vermindert	37 (32,2)	11 (11,0)
Leukozytenzahl vermindert	36 (31,3)	10 (10,0)
Neutropenie	20 (17,4)	9 (9,0)
Febrile Neutropenie	17 (14,8)	-
Thrombozytopenie	12 (10,4)	8 (8,0)
Neuaufreten oder Exazerbation von Autoimmunerkrankung	1 (0,9)	0
Sekundäre maligne Erkrankung	1 (0,9)	4 (4,0)
Entstehung von replikationskompetenten Lentiviren	0²⁾	0²⁾
Verschlechterung der Graft-versus-Host-Reaktion	0²⁾	0²⁾
Übertragung von Infektionserregern	0²⁾	0²⁾
Abnahme der Zellviabilität	0²⁾	0²⁾

¹⁾ Personen mit mehreren UE werden nur einmal pro UE-Kategorie gezählt. UE von besonderem Interesse wurden nur ab Infusion mit Tisagenlecleucel erhoben.

²⁾ Angaben stammen aus der schriftlichen Stellungnahme des pU (S. 28) in der beschrieben wird, dass 4 der 8 potentiellen Risiken nicht auftraten. Die Angaben sind nicht in den Ergebnisoutputs der statischen Analysen enthalten.

Abkürzungen: -: Inzidenz < 5 % (nur für Preferred Terms angewendet); k. A.: keine Angabe; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Referenzen

1. **Novartis.** A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) [CTL019C2201 (JULIET)]: 30 month follow-up report [unveröffentlicht]. 2019.
2. **Novartis.** A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) [CTL019C2201 (JULIET)]: EU Safety Risk Management Plan, Version 1.3 [unveröffentlicht]. 2018.
3. **Novartis Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Tisagenlecleucel (Kymriah); Modul 4 B; Rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell- Lymphom: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 13.03.2020.
4. **Novartis Pharma.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Tisagenlecleucel (Kymriah) [unveröffentlicht]. 22.07.2020.
5. **Novartis Pharma.** Zusätzliche Analysen zur Stellungnahme der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB Tisagenlecleucel (DLBCL), Verfahrensnummer 2020-03-15-D-530 [unveröffentlicht]. 22.07.2020.