

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tisagenlecleucel (Kymriah®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 31.08.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	8
1.1 Administrative Informationen.....	9
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	10
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	14
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	32
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	9
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	11
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	32
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	33

Abbildungsverzeichnis

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Adverse Event of Special Interest [<i>Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse</i>]
ALL	Akute lymphatische Leukämie
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products [<i>Arzneimittel für neuartige Therapie</i>]
ATMP-QS-RL	ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie
autoSZT	autologe Stammzelltransplantation
CAR-T	Chimäre-Antigenrezeptor-T-Zellen
CR	Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]
CR1	First Complete Remission [<i>erste Komplettremission</i>]
CRi	Complete Remission with incomplete Blood Count Recovery [<i>Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte</i>]
CRS	Cytokine Release Syndrom [<i>Zytokinfreisetzungssyndrom</i>]
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma [<i>Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom</i>]
DOR	Duration of Remission [<i>pädALL: Remissionsdauer, DLBCL: Dauer der Remission</i>]
EFS	Event-Free Survival [<i>ereignisfreies Überleben</i>]
EMA	European Medicines Agency [<i>Europäische Arzneimittel-Agentur</i>]
EQ-5D VAS	European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analog Scale
FACT Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma
FACT-G	FACT-General
FAS	Full Analysis Set [<i>Gesamtauswertungspopulation</i>]
FL	Follikuläres Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	Graft-versus-Host-Disease [<i>Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion</i>]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
HR	Hazard Ratio
ICANS	Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome <i>[Enzephalopathiesyndrom]</i>
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10. Revision, German Modification <i>[Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision, Deutsche Modifikation]</i>
ITT	Intention to Treat (Enrolled Set)
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
LTFU	Long-Term Follow-Up <i>[Langzeitnachbeobachtung]</i>
MCS	Mental component summary <i>[Mentaler Gesamtscore]</i>
MID	Minimal important difference <i>[Kleinster relevanter Unterschied]</i>
MRD	Minimal Residual Disease <i>[Minimale Resterkrankung]</i>
ORR	Overall Response Rate [pädALL: <i>Gesamtremissionsrate</i> ; DLBCL: <i>Ansprechrage</i>]
OS	Overall Survival <i>[Gesamtüberleben]</i>
PCS	Physical component summary <i>[Körperlicher Gesamtscore]</i>
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PFS	Progression free survival <i>[Progressionsfreies Überleben]</i>
PID	Patientenindividuelle Daten
(r/r) DLBCL	(Rezidiertes/refraktäres) diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
(r/r) pädALL	(Rezidierte/refraktäre) pädiatrische akute lymphatische Leukämie
RD	Risikodifferenz
RFS	Relapse-free survival <i>[rezidivfreies Überleben]</i>
RR	Relatives Risiko
SF 36	36 Item Short Form Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Standard of Care
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SZT	Stammzelltransplantation
TOI	Trial outcome index
UE	Unerwünschtes Ereignis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
VerfO	Verfahrensordnung
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.

Aus Gründen der Prägnanz und einfacheren Lesbarkeit im Rahmen der Darstellung von komplexen medizinischen Sachverhalten und Studienergebnissen wird innerhalb des vorliegenden Moduls das generische Maskulinum verwendet. Die Verwendung des generischen Maskulinums dient lediglich der sprachlichen Vereinfachung und bezieht sich inhaltlich auf Personen aller Geschlechter. Die Wahl dieser Form soll keinesfalls eine Benachteiligung oder Ausgrenzung anderer Geschlechter zum Ausdruck bringen. Vielmehr zielt sie darauf ab, den Text flüssig und verständlich zu gestalten, ohne dabei auf wiederholende oder umständliche Formulierungen zurückzugreifen. Es ist zu beachten, dass sämtliche Personen, unabhängig von ihrem Geschlecht, gleichermaßen einbezogen und angesprochen werden.

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

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Europharm Limited
Anschrift:	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, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tisagenlecleucel
Handelsname:	Kymriah®
ATC-Code:	L01XX71
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	38666
Pharmazentralnummer (PZN)	14188467
ICD-10-GM-Code	C91.0 (Akute lymphatische Leukämie) C83.3 (Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom)
Alpha-ID	I25518 (Akute lymphatische Leukämie) I30536 (Akute lymphoblastische Leukämie) I95956 (Akute lymphoide Leukämie) I17634 (Akute lymphozytäre Leukämie) I118563 (Akute lymphozytische Leukämie) I25519 (ALL [Akute lymphatische Leukämie]) I131611 (B-lymphoblastische Leukämie mit Hyperdiploidie) I131612 (B-lymphoblastische Leukämie mit Hypodiploidie) I131593 (B-lymphoblastische Leukämie mit rekurrenter genetischer Anomalie) I131619 (B-lymphoblastische Leukämie mit t(1;19)(q23;p13.3)) I131616 (B-lymphoblastische Leukämie mit t(12;21)(p13.2;q22.1)) I131620 (B-lymphoblastische Leukämie mit t(5;14)(q31.1;q32.3)) I131608 (B-lymphoblastische Leukämie mit t(9;22)(q34.1;q11.2)) I131615 (B-lymphoblastische Leukämie mit t(v;11q23.3)) I30535 (Lymphoblastenleukämie) I76142 (Lymphoblastische Leukämie) I114432 (Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom) I116059 (Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Subtyp nicht differenziert)

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Kymriah wird angewendet zur Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL). 	23. August 2018	A
Kymriah wird angewendet zur Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. 	23. August 2018	B
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. a: Angabe „A“ bis „Z“.		
Die Novartis Pharma GmbH hat am 14. September 2018 gemäß 5. Kapitel § 8 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel eingereicht. Auf Basis der eingereichten Unterlagen hat der G-BA mit seinem Beschluss vom 7. März 2019 den Zusatznutzen von Tisagenlecleucel als nicht quantifizierbar eingestuft. Dieser Beschluss wurde bis zum 15. März 2020 befristet. Auf Grundlage des – gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit § 8 Abs. 1 Nr. 5 des 5. Kapitels der G-BA VerfO – fristgerecht eingereichten Dossiers wurde vom G-BA am 17. September 2020 der „Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“ bestätigt.		
Der G-BA Beschluss vom 17. September 2020 wurde bis zum 1. September 2023 befristet. Das vorliegende Dossier wird entsprechend zum Ablauf dieser Frist vorgelegt.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kymriah wird angewendet zur Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> • erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. 	29. April 2022

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 ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	r/r pädALL	Nicht zutreffend. Tisagenlecleucel hat den Status eines Arzneimittels zur Behandlung von seltenen Erkrankungen gemäß der Anerkennung des „Orphan-Drug-Status“ in der Europäischen Union.
B	r/r DLBCL	Für Orphan Drugs ist im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V keine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zu benennen.

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
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 seltenen Erkrankungen gemäß der Anerkennung des „Orphan-Drug-Status“ in der Europäischen Union aus dem Jahr 2014 (lymphatische B-Zell Leukämie / Lymphom), dem Jahr 2016 (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) und dem Jahr 2021 (Follikuläres Lymphom) nach der Verordnung Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999. Der Status wurde im Juli 2018 bzw. April 2022 bestätigt (siehe dazu auch Modul 3A und Modul 3B).

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesen Fällen durch die Zulassung als belegt. Für Orphan Drugs ist im Nutzenbewertungsverfahren daher nach § 35a SGB V keine zweckmäßige Vergleichstherapie

(zVT) zu benennen. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudien festgestellt. Im Anwendungsgebiet A (r/r pädALL) werden zusätzlich quantitative, adjustierte Vergleiche auf Basis einer Registerstudie mit patientenindividuellen Daten (PID) aus den drei größten Indikationsregistern im deutschsprachigen Raum als historische Kontrollen zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel gegenüber der Realversorgung (Standard of care, SOC) eingereicht (siehe Modul 4A).

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)

Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene (bis 25 Jahre) mit refraktärer oder rezidivierter akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (r/r pädALL)

Im Anwendungsgebiet liegen drei einarmige klinischen Studien mit Tisagenlecleucel vor: **ELIANA**, **ENSIGN**, **B2001X** sowie eine **Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie LTFU (A2205B)**.

Eine prospektive Vergleichsstudie ist in der Indikation refraktäre oder rezidierte B-Zell-ALL derzeit nicht umsetzbar. Kausal hierfür ist wesentlich das Fehlen infrage kommender Vergleichstherapien. Dementsprechend sind retrospektive Vergleiche gegen den tatsächlichen Versorgungsstandard, wie von Novartis vorgelegt, die beste verfügbare Evidenz zur Ableitung bzw. Bewertung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel.

Zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel gegenüber der Realversorgung (Standard of care, SOC) wurden von Novartis **quantitative, adjustierte Vergleiche** für die Endpunkte Gesamtüberleben (OS) und Gesamtremissionsrate (ORR) auf Basis einer Registerstudie mit patientenindividuellen Daten (PID) aus den drei größten Indikationsregistern im deutschsprachigen Raum (ALL-REZ BFM-, ALL-SCT BFM und GMALL-Register) als historische Kontrollen generiert.

Die Endpunkte für die adjustierten Vergleiche mit den gepoolten Registerdaten wurden aus den Endpunkten der zulassungsbegründenden klinischen Studie **ELIANA** nach den Kriterien „Abbildbarkeit“ und „systematische Erfassung“ in den Registerdaten ausgewählt. Ein adjustierter Vergleich war für die Endpunkte OS und ORR möglich, da andere Endpunkte in der Registerpopulation nicht abbildbar waren oder nur begrenzte Daten vorlagen. Aus patientenindividuellen Daten der drei beschriebenen Register wurde mittels Adjustierung (Propensity Score [PS] Weighting) jeweils ein Kontrollarm für folgende Vergleiche gebildet:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- **Hauptanalyse:** Adjustierter Vergleich der gepoolten Populationen der Studien **ELIANA**, **ENSIGN**, **B2001X** inkl. der Patienten, die in die Studie **LTFU (A2205B)** eingingen, gegen einen Kontrollarm auf Basis der gepoolten PID¹.
- **Ergänzende Analyse:** Adjustierter Vergleich der Population der Studie **ELIANA** gegen einen Kontrollarm auf Basis der **gepoolten PID**.

Ergänzend werden zur Bewertung des Zusatznutzens auch die Ergebnisse anderer Endpunkte der einarmigen Studien berücksichtigt (**ELIANA**, **ENSIGN**, **B2001X** und Daten aus der **LTFU [A2205B]** Studie).

Mortalität

Der adjustierte Vergleich der Studien **ELIANA**, **ENSIGN**, **B2001X** und **LTFU (A2205B)** (ITT-Population², N = 236) gegenüber **SOC** (N = 281) zeigt für Tisagenlecleucel einen signifikanten Vorteil in Form einer **Verdopplung der Überlebenschancen** mit einem HR [95 % KI] von 0,57 [0,43; 0,74], p < 0,001. Das mediane Gesamtüberleben lag unter Tisagenlecleucel bei 43,2 Monaten gegenüber 10,4 Monaten unter SOC. Die ergänzende Analyse bestätigte diesen signifikanten Vorteil.

In der pivotalen Zulassungsstudie **ELIANA (LTFU [A2205B])** zeichnete sich ein Plateau bereits nach zwei Jahren ab, das mit dem finalen Datenschnitt bestätigt werden konnte. Die Überlebenschancen lag ab Monat 60 für die ITT-Population bei 46,3 % bzw. für die FAS-Population³ bei 55,5 %.

Morbidität

Für die **ORR** ergab der adjustierte Vergleich mit einer **ORR** von 68,2 % für Tisagenlecleucel gegenüber **SOC** mit 51,6 % einen statistisch signifikanten Vorteil (RR [95 % KI] 1,31 [1,14; 1,52], p < 0,001).

In der Studie **ELIANA (FAS)** lag die **ORR** 6 Monaten nach Infusion bei 83,8 %, in der **ITT-Population** bei 68,4 %.

Für folgende Morbiditätsendpunkte war kein adjustierter Vergleich möglich. In **ELIANA** zeigten sich folgende Ergebnisse, welche durch **ENSIGN** und **B2001X** bestätigt werden:

- Der Anteil der Patienten ohne nachweisbare minimale Resterkrankung (**MRD-Negativität**) betrug nach 6 Monaten 82,5 % (ITT-Population: 67,3 %).

¹ Der Kontrollarm auf Basis der gepoolten PID der Register wird nachfolgend als „SOC“ (Standard of Care) bezeichnet.

² Die ITT-Population umfasst alle Patienten, welche die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie erfüllt haben, unabhängig vom individuellen Tisagenlecleucel-Herstellungstermin oder ob Patienten eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben. Die Auswertung erfolgte ab dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses.

³ Die FAS-Population umfasst alle Patienten, welche eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten haben. Die Auswertung erfolgte ab dem Zeitpunkt der Tisagenlecleucel-Infusion.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Die Wahrscheinlichkeit, die Remission 48 Monate nach Tisagenlecleucel-Infusion beizubehalten (Remissionsdauer [**DOR**]), lag bei 49,7 %.
- Die Rate des ereignisfreien Überlebens (**EFS**) betrug für die FAS-Population nach 48 Monaten 42,3 %. (ITT-Population: 41,4 %).
- Ein rezidivfreies Überleben (**RFS**) zeigten nach 48 Monaten 49,7 % der Patienten.
- Eine klinisch relevante Verbesserung des subjektiven Gesundheitszustandes (**EQ-5D VAS**, MID = 15 % der Skalenweite) erreichten 24 Monate nach Infusion 75,0 % der Patienten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der **ELIANA**-Studie zeigten nach 6 Monaten nach Tisagenlecleucel-Infusion 47,4 % der Patienten im Alter von ≥ 8 Jahren eine relevante Verbesserung anhand PedsQL gegenüber Studienbeginn. Nach 9 bzw. 24 Monaten entsprach die Lebensqualität der Patienten der einer gesunden Population. In den übrigen Studien wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

Verträglichkeit

In **ELIANA** traten unerwünschte Ereignisse (UE) bei allen (100 %) Patienten auf, UE Grad 3 und 4 bei 91,3 % und SUE bei 78,8 % der Patienten.

Ein Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) trat bei 76,3 % der Patienten in der **ELIANA**-Studie auf (bei 47,5 % der Patienten ein CRS Grad 3 oder 4). Eine verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie trat bei 58,8 % der Patienten auf, hämatologische Erkrankungen einschließlich Zytopenien bei 70,0 %. Infektionen traten bei 76,3 % der Patienten auf, schwerwiegende neurologische Ereignisse⁴ bei 43,8 % und ein Tumorlysesyndrom bei 6,3 % der Patienten. Tendenziell waren die Häufigkeiten dieser unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) in **ENSIGN** und **B2001X** etwas geringer als in der **ELIANA**-Studie. Das Verträglichkeitsprofil insgesamt ist aber vergleichbar.

⁴ 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.

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

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tisagenlecleucel erfolgt anhand der einarmigen pivotalen Phase -II Zulassungsstudie **JULIET**, in welcher Tisagenlecleucel bei 115 erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL nach Stammzelltransplantation (SZT) oder ohne Eignung für eine SZT, die eine Vortherapie aus zwei oder mehr Linien Chemotherapie erhalten hatten, untersucht wurde. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 22.12.2022 dargestellt. Dabei werden für das OS auch die Patienten einbezogen, welche aus **JULIET** in die **Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie LTFU (A2205B)** übergangen.

Mortalität

Das OS betrug in der FAS-Population nach 60 Monaten 31,7 % [23,1; 40,6]. Für die ITT-Population betrug das OS nach 60 Monaten 25,5 % [18,5; 33,1]. Bereits für den Datenschnitt vom 01 Juni 2019 wurde eine Plateaubildung der Überlebenskurven nach rund 24 Monaten festgestellt. Diese Stabilität bestätigte sich mit dem vorliegenden finalen Datenschnitt vom 22.12.2022: Die Überlebensraten bleiben in beiden Populationen ab der Plateaubildung nach etwa 24 Monaten bis Monat 60 nahezu stabil.

Morbidität

Die Ergebnisse zur **Morbidität** untermauern diese Resultate zum OS. Zu Monat 6 betrug in der FAS-Population⁵ die **Ansprechrate (ORR)**, dem primären Endpunkt der **JULIET**-Studie nach IRC-Bewertung gemäß Lugano-Kriterien, 33,0 % [24,6; 42,4]. Die Wahrscheinlichkeit, in Remission zu verbleiben (**DOR**), blieb ab Monat 24 mit 60,5 % [46,3; 72,0] bis Monat 60 stabil. Für die FAS-Population betrug die Wahrscheinlichkeit eines progressionsfreien Überlebens (**PFS**) nach 36 Monaten 31,5 % [22,6; 40,8] und blieb danach nahezu stabil. In der ITT-Population betrug der Anteil an Patienten ohne Ereignis nach 36 Monaten 26,3 % [18,9; 34,2] und blieb danach nahezu stabil. Die Wahrscheinlichkeit eines **EFS** lag nach 36 Monaten bei 23,7 % [16,3; 31,9] und blieb danach ebenfalls nahezu stabil.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die FAS-Population⁶ zeigte sich 24 Monate nach Infusion eine klinisch relevante Verbesserung, beurteilt anhand der präspezifizierten, validierten minimal important difference (MID), bei 36,0 % (**FACT-Lym Trial Outcome Index [TOI]**), 48,0 % (**FACT-Lym-Gesamtscore**) bzw. 52,0 % (**FACT-G-Gesamtscore**) der Patienten. Bei Anwendung des Schwellenwerts von 15 % der Skalenspannweite zeigten im Zeitverlauf zwischen 12,0 % und

⁵ Für die ITT-Population wurden nichtinfundierte Patienten in Bezug auf die Ansprechrate als Non-Responder imputiert, da bei nichtinfundierten Patienten das Ansprechen nur zum Screening und 4 Wochen vor der (geplanten) Infusion erhoben wurde. Da diese Patienten keine Infusion erhielten, wurde später kein Ansprechen erhoben. Die Zahl der Patienten mit Komplettremission bzw. ohne Ansprechen ist daher identisch mit der Zahl derer des FAS.

⁶ Da sowohl der FACT-Lym als auch der SF-36 bei nicht infundierten Patienten nur zu Studienbeginn erhoben wurde, wurden Veränderungen gegenüber dem Studienbeginn für die ITT-Population nicht erfasst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

20,0 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung. Für den 36 Item Short Form Health Survey (**SF-36**) zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung für den körperlichen Gesamtscore (**PCS**) und den mentalen Gesamtscore (**MCS**), gemäß dem Responsekriterium von 3 Punkten, nach 36 Monaten bei 39,1 % bzw. 47,8 % der Patienten. Bei Anwendung des Schwellenwerts von 15 % lag der Anteil bei 26,1 % bzw. 21,7 %.

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse (UE) traten bei allen (100 %) Patienten auf, UE Grad 3 und 4 bei 91,3 % und SUE bei 73,0 % der Patienten.

Ein Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) trat bei 57,4 % der Patienten auf (bei 22,6 % der Patienten ein CRS Grad 3 oder 4). Eine verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie trat bei 19,1 % der Patienten auf, hämatologische Erkrankungen einschließlich Zytopenien bei 78,3 %. Infektionen traten bei 60,9 % der Patienten auf, schwerwiegende neurologische Ereignisse⁷ bei 23,5 % und ein Tumorlysesyndrom bei 1,7 % der Patienten.

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 ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	r/r pädALL	Ja
B	r/r DLBCL	Ja

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
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

⁷ 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

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)

Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene (bis 25 Jahre) mit refraktärer oder rezidivierender akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (r/r pädALL)

Vor Einführung von Tisagenlecleucel kamen für pädiatrische Patienten mit r/r pädALL als Therapie der erneute Einsatz von Chemotherapien, allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) oder palliative Strategien in Frage. Hierunter stellt lediglich die alloSZT einen kurativen Ansatz dar. Diese geht jedoch mit schweren Nebenwirkungen einher. Das mit einer alloSZT verbundene durchschnittliche Mortalitätsrisiko wird auf 22,1 % beziffert. Zudem setzt die alloSZT eine gute Konstitution, einen passenden Spender und das Ansprechen auf eine Chemotherapie voraus. Viele Patienten im Anwendungsgebiet erfüllen diese Voraussetzungen nicht. Jüngste therapeutische Fortschritte wie Inotuzumab Ozogamicin bei Erwachsenen oder Blinatumomab gelten als Brückentherapien zur alloSZT, nicht als eigener kurativer Ansatz.

Tisagenlecleucel wurde 2018 als gänzlich neuer Therapieansatz mit kurativem Ziel eingeführt und gilt als Sprunginnovation in der Behandlung der akuten lymphatischen B-Zell-Leukämie. Mit Tisagenlecleucel wurde ein kurativer Ansatz für die stark vorbehandelten Patienten geschaffen. Aufgrund des hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs wurde Tisagenlecleucel von der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) der ‚Prime status‘ zuerkannt.

Im **Gesamtüberleben (OS)** zeigte der **adjustierte Vergleich** einen statistisch signifikanten Vorteil (HR [95 % KI] 0,57 [0,43; 0,74], $p < 0,001$) für Tisagenlecleucel gegenüber **SOC**. Das Mortalitätsrisiko wird also gegenüber der Standardversorgung fast halbiert. Die ergänzende Analyse mit Daten aus **ELIANA** gegenüber **SOC** bestätigt diesen deutlichen Vorteil (HR [95 % KI]: 0,61 [0,44; 0,86] $p < 0,001$). Aufgrund dieses klinisch hoch relevanten, signifikanten Vorteils beim Gesamtüberleben ist der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel in der Dimension Mortalität als **erheblich** einzustufen.

Die Ergebnisse zum **OS** in der Studie **ELIANA** verdeutlichen weiter das kurative Potenzial von Tisagenlecleucel: Die Überlebensrate lag für die FAS-Population nach 48 Monaten noch bei 58,5 %. Schon nach zwei Jahren war die Ausbildung eines Plateaus zu beobachten, das ab Monat 60 bei 55,5 % stabil blieb. Für die ITT-Population betrug die Überlebensrate nach 48 Monaten 48,8 % und bildete ebenfalls ab Monat 60 ein stabiles Plateau. Die Ergebnisse der Studien **ENSIGN** und **B2001X** bestätigen diese Ergebnisse.

Die Endpunkte zur **Morbidität** untermauern weiter die Ergebnisse für das **OS**. Für Tisagenlecleucel zeigte sich bei der **ORR** im **adjustierten Vergleich** ein signifikanter Vorteil (RR [95 % KI] 1,31 [1,14; 1,52], $p < 0,001$) gegenüber **SOC**, gleichbedeutend mit einem um ein Drittel gesteigerten Ansprechen. Aufgrund dieses klinisch relevanten, signifikanten Vorteils

bei der ORR ist der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel in der Dimension Morbidität als **erheblich** einzustufen.

Für die weiteren Endpunkte zur **Morbidität**, wie auch zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Verträglichkeit, konnte kein adjustierter Vergleich durchgeführt werden. Insgesamt zeigen die Ergebnisse aus **ELIANA** aber über alle Endpunkte zur **Morbidität** hinweg ein konsistentes Bild langfristig stabiler Überlebensraten nach frühzeitiger Plateaubildung. Hervorzuheben ist dabei die Konsistenz dieses Gesamtbildes nicht nur innerhalb der **ELIANA**-Studie und über beide Analysepopulationen, sondern auch über die Einzelstudien **ELIANA**, **ENSIGN** und **B2001X** hinweg.

Die Ergebnisse der Studie **ELIANA** zeigen eine klinisch relevante Verbesserung der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität**. Bereits rund 9 bzw. 24 Monate nach Infusion entsprach die Lebensqualität der mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten der einer gesunden Population. Dies stellt für die schwerkranken, mehrfach vorbehandelten Patienten eine maßgebliche Verbesserung dar. Im Vergleich dazu liegt die Lebensqualität bei Patienten unter Behandlung mit einer Chemotherapie (PedsQL) um etwa ein bis zwei Standardabweichungen unter den Normwerten. Ebenfalls stark eingeschränkt ist die Lebensqualität 12 Monate nach einer alloSZT.

Aus den Ergebnissen zur **Verträglichkeit**, welche im Dossier 2020 berichtet wurden, ergaben sich keine Anhaltspunkte für einen Schaden durch Tisagenlecleucel. Die Ergebnisse des nun vorliegenden finalen Datenschnittes lassen keine Veränderungen im Sicherheitsprofil erkennen: Es zeigen sich die erwarteten Nebenwirkungen wie das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) bei 76,3 %, Infektionen bei 76,3 %, hämatologische Veränderungen einschließlich Zytopenien bei 70,0 %, verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie bei 58,8 %, schwerwiegende neurologische Ereignisse bei 43,8 % und Tumorlysesyndrom bei 6,3 % der Patienten. Mit dem Management dieser Ereignisse sind die behandelnden Ärzte aufgrund ihrer Erfahrung im Anwendungsgebiet vertraut. Zudem wurden mit der Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP)-Qualitätssicherungs-Richtlinie des G-BA die Anforderungen an Leistungserbringer sowie die Maßnahmen zur Überprüfung der dauerhaften Erfüllung der Anwendungsvoraussetzungen definiert. Dem entsprechend enthält auch die Fachinformation zu Tisagenlecleucel Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und des Weiteren medizinischen Personals sowie Anforderungen an die Infrastruktur der verabreichenden Einrichtungen. Auch für die CAR-T-Zell-Therapie spezifischen Nebenwirkungen, wie **CRS** und **neurologische Ereignisse**, welche in der Regel nach wenigen Tagen abgeklungen sind, gibt es Behandlungsempfehlungen. Somit sind die Nebenwirkungen mit den existierenden Behandlungsempfehlungen und Leitlinien besonders bei frühzeitiger Erkennung und Intervention in der Regel therapierbar, gut beherrschbar und reversibel. Die Auswertungen zur Lebensqualität zeigen zudem keine Einschränkungen.

Die Therapie mit Tisagenlecleucel ist ein Durchbruch in der Behandlung dieser austherapierten Patientengruppe und bietet erstmalig eine Chance auf Heilung, die es für viele Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene in der beschriebenen Therapiesituation vorher nicht gab. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, des Schweregrads der Erkrankung und des therapeutischen Ziels der Behandlung ist der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel für Patienten mit r/r B-Zell-ALL als **erheblich** einzustufen.

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

Das DLBCL ist eine schnell fortschreitende, bösartige Erkrankung des lymphatischen Systems. Für die mehrfach vorbehandelten Patienten im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet besteht eine sehr schlechte Prognose. Bei Einführung von Tisagenlecleucel war der einzige kurative Ansatz eine allogene SZT (alloSZT). 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. Für die meisten Patienten kam nur eine experimentelle Behandlung innerhalb einer klinischen Studie oder eine Palliativtherapie in Frage.

Als neuartiges Therapiekonzept ermöglicht die CAR-T-Zell-Therapie seit der Zulassung im Jahr 2018 Patienten mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie eine potenziell kurative Therapie, für die es vorher keinen solchen Ansatz gab. Ohne diese Option hatten die betroffenen Patienten eine fatale Prognose und meist nur noch wenige Monate Lebenszeit vor sich. Aufgrund des hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs wurde Tisagenlecleucel bei der EMA ein ‚Prime status‘ zuerkannt.

Bereits mit dem Datenschnitt vom 19. Juli 2019 zeigte sich für die Patienten der **JULIET**-Studie eine frühe, bisher dato unerreichte Bildung eines stabilen Plateaus zum **Gesamtüberleben** mit nahezu unveränderter Stabilität über den Beobachtungszeitraum. Die Daten zum finalen Datenschnitt vom 22. Dezember 2022 bestätigen diese weitgehende Stabilität der hohen Überlebensraten: So lag das **OS** für die FAS-Population nach 60 Monaten noch bei 31,7 % [23,1; 40,6] bzw. bei 25,5 % [18,5; 33,1] in der ITT-Population. Diese Ergebnisse bestätigen Tisagenlecleucel als kurativen Therapieansatz. Vor Zulassung der CAR-T-Zelltherapie betrug die Überlebenszeit dieser Patienten nur etwa 6 Monate. Angesichts der Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren können diese Patienten als geheilt gelten.

Ein identisches Bild zeigt die Betrachtung der Endpunkte zur **Morbidität**. Diese untermauerten bereits beim Datenschnitt zum 19. Juli 2019 die Ergebnisse für das Gesamtüberleben, da sich die Ereignisraten früh nach Tisagenlecleucel-Infusion stabilisierten (Plateaubildung) und über den gesamten Beobachtungszeitraum annähernd stabil blieben. Auch dies wurde durch den finalen Datenschnitt bestätigt. Über die gesamte Beobachtungsdauer lag die Ansprechrate (**ORR**) bei 53,0 %. Des Weiteren betrug die Wahrscheinlichkeit, nach 24 Monaten noch in Remission zu verbleiben, 60,5 % und blieb bis zum Ende der Beobachtungszeit von 60 Monaten stabil (**DOR**). Beim DLBCL treten Rezidive meist in den ersten zwölf Monaten auf; spätere Rezidive sind seltener. Für Patienten ohne Rezidiv nach zwölf Monaten besteht daher eine realistische Chance auf Heilung. Auch für die Endpunkte **PFS** und **EFS** blieben die nach der frühen Plateaubildung erreichten Überlebenswahrscheinlichkeiten über den Beobachtungszeitraum von 60 Monaten annähernd stabil.

Aus den Ergebnissen zur **Verträglichkeit**, welche im Dossier 2020 berichtet wurden, ergaben sich keine Anhaltspunkte für einen Schaden durch Tisagenlecleucel. Die Ergebnisse des nun vorliegenden finalen Datenschnittes lassen keine Veränderungen im Sicherheitsprofil erkennen. Es zeigen sich erwartete Nebenwirkungen wie hämatologische Veränderungen (Zytopenien) und Infektionen. Mit dem Management dieser Ereignisse sind die behandelnden Ärzte aufgrund ihrer Erfahrung vertraut. Zudem wurden mit der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie des G-BA die Anforderungen an Leistungserbringer sowie die Maßnahmen zur Überprüfung der dauerhaften Erfüllung dieser Anforderungen definiert. Auch die Fachinformation zu Tisagenlecleucel beinhaltet Anforderungen an die Qualifikation der Leistungserbringer und des Weiteren medizinischen Personals sowie Anforderungen an die Infrastruktur der Einrichtungen. Auch für die CAR-T-Zell-Therapie spezifischen Nebenwirkungen, wie **CRS** und **neurologische Ereignisse**, welche in der Regel nach wenigen Tagen abgeklungen sind, gibt es Behandlungsempfehlungen.

Die Ergebnisse des finalen Datenschnittes bestätigen das in den vergangenen Verfahren beschriebene Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil für Tisagenlecleucel. Für das Gesamtüberleben sowie bei der Morbidität zeigt sich ein früher Wirkeintritt. Dabei stabilisieren sich die Ereignisraten früh (Plateaubildung) und bleiben über den Beobachtungszeitraum von nunmehr 5 Jahren weitgehend stabil. Es traten dabei keine neuen Sicherheitssignale auf. Die beschriebenen Nebenwirkungen sind mit den existierenden Behandlungsempfehlungen und Leitlinien besonders bei frühzeitiger Erkennung und Intervention in der Regel gut therapierbar, gut beherrschbar und reversibel.

Für die Patienten besteht ein kurativer Therapieansatz mit Chance auf eine langanhaltende Remission und eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer. In der Gesamtschau erweist sich die Behandlung mit Tisagenlecleucel als wesentliche Verbesserung der Versorgung von Patienten, für welche vorher keine kurative Therapieoption außer einer alloSZT (unter Inkaufnahme der damit assoziierten hohen Mortalitätsraten) verfügbar war. Der finale Datenschnitt der Studie JULIET bestätigt das kurative Potenzial von Tisagenlecleucel: Dieser Erfolg als kurativer Behandlungsansatz wird, anders als bei einer Standard Salvage Chemotherapie gefolgt von anschließender autoSZT, nicht mit Verschlechterungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erkauft: Vielmehr zeigen sich durchgängig klinisch relevante Verbesserungen.

Das Potenzial der CAR-T-Zell-Therapie für Patienten in der dritten und späteren Therapielinien mit primär kurativer Intention wird auch durch die aktuelle S3-Therapieleitlinie vom Oktober 2022 bestätigt. Hervorgehoben werden dabei das auch aus den klinischen Daten zu Tisagenlecleucel erkennbare deutliche Therapieansprechen und das daraus resultierende Potenzial für eine langfristige Komplettremission. Des Weiteren konnte die Wirksamkeit von Tisagenlecleucel im Real Word Setting bei besserer Verträglichkeit bestätigt werden.

Angesichts der erheblichen Verbesserung der Versorgungssituation der Patienten und des potenziell kurativen Therapieansatzes ist der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel in der Gesamtschau 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)

Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene (bis 25 Jahre) mit refraktärer oder rezidivierter akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (r/r pädALL)

Die ALL ist die häufigste Krebserkrankung bei Kindern. Die maligne, lebensbedrohliche Erkrankung macht bei Kindern im Alter bis zu 14 Jahren ca. 80 % aller Leukämien aus. Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb kürzester Zeit zum Tod. Die lymphatische Leukämie bezeichnet die Entwicklung funktionsunfähiger Lymphozyten (Lymphoblasten). Diese sich rasant vermehrenden Lymphoblasten verdrängen zunehmend funktionsfähiges Knochenmark sowie ausgereifte Blutzellen aller blutbildenden Zellreihen. Im weiteren Verlauf führt diese Knochenmarkinsuffizienz zur erheblichen Beeinträchtigung der Blutbildung und damit zu Zytopenien aller drei Zellreihen.

Eine akute Leukämie ist durch plötzliches Auftreten und sehr rasches Fortschreiten gekennzeichnet. Von refraktärer ALL spricht man bei vollständig fehlendem Therapieansprechen. Rezidierte Patienten sprechen zwar zunächst auf die Therapie an, doch kommt es im weiteren Verlauf zu einem Wiederauftreten der Erkrankung.

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

Bei der Zielpopulation handelt es sich aufgrund der primär refraktären bzw. rezidierten Erkrankung um Patienten mit einer schwierigen Therapiesituation und mit ungünstiger Prognose, d. h. einer sehr kurzen Lebenserwartung. So beträgt das 5-Jahres-Überleben primär refraktärer Patienten 30 %, es existiert keine Standardbehandlung. Tisagenlecleucel bietet seit 2018 eine Chance auf Heilung und verbessert die Prognose dieser Patienten drastisch.

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

Das als aggressiv eingestufte DLBCL ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems und wird den reifen B-Zell-Neoplasien zugeordnet. Das DLBCL kann jede Altersgruppe betreffen. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose beträgt etwa 70 Jahre. Die Mehrzahl der DLBCL-Fälle (60 %) tritt in den Lymphknoten auf, extranodale Manifestationen betreffen am häufigsten den Gastrointestinaltrakt.

Etwa ein Drittel der Patienten spricht nicht auf die Erstlinientherapie an (primär refraktäre Patienten) oder erleidet ein Rezidiv, d. h. es kommt zu einem Wiederauftreten der Erkrankung nach initialer Remission. Das Auftreten einer refraktären bzw. rezidivierten Erkrankung verschlechtert die Prognose dramatisch. Besonders ungünstig ist die Prognose bei Patienten, die aufgrund ihres Alters, des Auftretens von Komorbiditäten oder einer chemorefraktären Erkrankung nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (autoSZT) geeignet sind oder nach autoSZT ein Rezidiv entwickeln.

Kymriah wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen 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 schlechter Prognose und geringer Lebenserwartung. Die kurativen Therapiemöglichkeiten neben den CAR-T-Zell-Therapien sind für diese Patienten sehr begrenzt. Tisagenlecleucel bietet für diese Patienten einen zuvor, mit Ausnahme der nur für wenige Patienten geeigneten alloSZT, nicht vorhandenen kurativen Therapieansatz.

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)

Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene (bis 25 Jahre) mit refraktärer oder rezidivierender akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (r/r pädALL)

Refraktäre Patienten oder Patienten mit einem Rezidiv nach mindestens zwei Therapielinien

Bei den Patienten, die nach zwei oder mehr Chemotherapie-Zyklen keine komplette Remission erreichen, spricht man von einer primär refraktären Erkrankung. Diese Patienten haben eine schlechte Prognose. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 30 %, es existiert keine Standardbehandlung. Mit einer konventionellen Chemo- bzw. zielgerichteten Therapie kann kein komplettes Ansprechen erreicht werden.

Von den Patienten, die auf eine Erstlinientherapie ansprechen, erleiden etwa 21 % ein Rezidiv, 73 % der Patienten erleiden innerhalb von fünf Jahren ein weiteres Rezidiv. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei einem Rezidiv nach der ersten Komplettremission bei rund 30 % und sinkt mit einem zweiten oder weiteren Rezidiv auf unter 10 %.

Patienten mit Rezidiv nach allogener Transplantation

Trotz des potenziell kurativen Ansatzes einer alloSZT erleiden 29,2 % der Patienten nach erfolgreicher erster Transplantation ein Rezidiv. Rund 17 % der Patienten, die nach einer alloSZT einen Rückfall erleiden, können ein weiteres Mal transplantiert werden. Die Überlebenschancen dieser Patienten sind jedoch gering: Die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten nach einer zweiten alloSZT fällt auf 21,6 %. Zudem ist auch die Schwere des Eingriffs zu berücksichtigen: Das mit einer alloSZT verbundene durchschnittliche Mortalitätsrisiko wird auf 22,1 % beziffert. Oft bleibt diesen Patienten nur noch eine palliative Behandlung oder der Einschluss in eine Studie mit experimenteller Therapie.

Zusammenfassend handelt es sich beim Patientenkollektiv der Kinder, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierender (nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) B-Zell-ALL um Patienten in einer schwierigen Therapiesituation und mit einer sehr kurzen Lebenserwartung. Diese Patienten, für die es bisher keine Hoffnung auf Heilung gab, wurden bereits mehrfach erfolglos behandelt und haben daher einen dringenden Therapiebedarf. In dieser lebensbedrohlichen Situation bietet die CAR-T-Zell-Therapie mit Tisagenlecleucel seit 2018 eine Behandlungsoption mit kurativem Potenzial.

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

Das DLBCL ist eine schnell fortschreitende, bösartige Erkrankung des lymphatischen Systems. Für mehrfach vorbehandelte Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach zweiter Linie, also für Patienten im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet, besteht eine sehr schlechte Prognose. Ihre Überlebenszeit betrug vor Zulassung der CAR-T-Zellen mehrheitlich etwa 6 Monate, ein Behandlungsstandard existierte nicht. Behandlungsversuche mit weiteren Chemotherapie-Regimen bei Patienten mit r/r DLBCL nach zweiter oder späterer Linie führen in der Regel nicht zu einem angemessenen Ansprechen.

Seit 2020 kann Polatuzumab-Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zur Therapie vorbehandelter Erwachsener mit r/r DLBCL eingesetzt werden, die für eine SZT nicht infrage kommen. Ein kurativer, aber nur sehr eingeschränkt anwendbarer Ansatz ist die alloSZT. Jedoch erhalten aufgrund ihres Alters, vorhandener Komorbiditäten, des Performance-Status oder behandlungsbedingter Toxizitäten nur < 5 % der Patienten mit Rezidiv nach vorheriger autoSZT tatsächlich eine alloSZT. Die nicht-Rezidiv-assoziierte Mortalitätsrate beträgt 20 bis 29 %, die akute und chronische 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.

Für die meisten Patienten mit r/r DLBCL nach zweiter oder späterer Linie existierte somit vor Einführung der CAR-T-Zell-Therapien keine Aussicht auf Heilung. Im Jahr 2018 wurde mit Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel eine neues Therapieprinzip etabliert. Dieses eröffnet für Patienten mit DLBCL, für die es bisher keine Hoffnung auf Heilung gab, einen kurativen Therapieansatz.

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 ^a	Kurzbezeichnung	
A	r/r pädALL	67 [Min: 44; Max: 90]
B	r/r DLBCL	737 [Min: 680; Max: 793]
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 ^a	Kurzbezeichnung			
A	r/r pädALL	Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit refraktärer oder rezidivierter B-Zell-ALL	Erheblich	67 [Min: 44; Max: 90]
B	r/r DLBCL	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie	Erheblich	737 [Min: 680; Max: 793]
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. 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 ^a	Kurzbezeichnung	
A	r/r pädALL	266.105,65 bis 266.565,01 bzw. 265.680,87 bis 265.959,45 ^b
B	r/r DLBCL	266.014,17 bzw. 266.438,75 ^b

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Alternative Behandlung bei Patienten mit bekannter Cyclophosphamid-Zystitis (Grad 4) in der Anamnese oder bei kurzlichem Nichtansprechen auf Cyclophosphamid.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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 ^a	Kurzbezeichnung			
A	r/r pädALL	Nicht zutreffend. Tisagenlecleucel hat den Status eines Arzneimittels zur Behandlung von seltenen Erkrankungen gemäß der Anerkennung des „Orphan-Drug-Status“ in der Europäischen Union. Für Orphan Drugs ist im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35aSGB V keine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zu benennen.		
B	r/r DLBCL			
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. 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)

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 verfügt und in der Anwendung und im Management von mit dem Arzneimittel behandelten Patienten geschult ist

Dosierung und Art der Anwendung

Kymriah ist nur für die autologe Anwendung bestimmt und darf nur intravenös angewendet werden. Vor der Anwendung ist zu bestätigen, dass die Identität des Patienten mit den eindeutigen Patienteninformationen auf dem Infusionsbeutel von Kymriah und den Begleitunterlagen übereinstimmt.

Es wird empfohlen, die Infusion von 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 H1-Antihistaminikum zu geben. Kortikosteroide sollten zu keinem Zeitpunkt angewendet werden, außer bei einem lebensbedrohlichen Notfall. Die Patienten sollten die ersten 10 Tage nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptome eines möglichen Zytokinfreisetzungssyndroms, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Während der ersten 10 Tage nach der Infusion oder bei den ersten Anzeichen / Symptomen eines Zytokinfreisetzungssyndroms 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 (bis zu 2 Stunden Anfahrt) einer qualifizierten klinischen Einrichtung zu bleiben.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Zytokinfreisetzungssyndrom, einschließlich tödlicher oder lebensbedrohlicher Ereignisse, wurde nach der Infusion von Kymriah häufig beobachtet. In nahezu allen Fällen trat das Zytokinfreisetzungssyndrom bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit B-Zell-ALL zwischen 1 und 10 Tagen (medianer Zeitpunkt des Auftretens nach 3 Tagen) nach der Infusion von Kymriah und bei erwachsenen DLBCL-Patienten zwischen 1 und 9 Tagen (medianer Zeitpunkt des Auftretens nach 3 Tagen) nach der Infusion von Kymriah auf.

Unter Kymriah kann es häufig zu neurologischen Ereignissen kommen, insbesondere zu Enzephalopathie, Verwirrheitszuständen oder Delirium, die von schwerer oder lebensbedrohlicher Ausprägung sein können. Andere Manifestationen beinhalten einen getrübbten Bewusstseinszustand, Krampfanfälle, Aphasie und Sprachstörungen. 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 Wiederherstellung nach der Behandlung wird eine Impfung mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten 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 das Risiko einer Veränderung oder Einschränkung des Bewusstseinszustands oder der Koordination. Patienten dürfen 8 Wochen lang nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder schwere oder potenziell gefährliche Maschinen bedienen.

Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In der ATMP-QS-Richtlinie werden Mindestanforderungen und sonstige Qualitätsanforderungen an die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität bei der onkologischen Versorgung von Patienten mit Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP) u.a. aus der Gruppe der CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien festgelegt. Zur Umsetzung der Qualitätsanforderungen, welche im Wesentlichen Strukturvorgaben festlegen, werden normierte Durchführungsbestimmungen erlassen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Qualitätsanforderungen zur Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien umfassen insbesondere:

- Personelle und fachliche Anforderungen an das ärztliche und nicht-ärztliche Personal,
- Anforderungen an die Erfahrung in der Behandlungseinrichtung,
- Anforderungen an Indikationsstellung und Aufklärung,
- Anforderungen an Infrastruktur und Organisation,
- Sonstige Qualitätsanforderungen,
- Anforderungen an die onkologische Nachsorge,
- Besondere Bestimmungen zur Einhaltung der Qualitätsanforderungen,
- Übergangsregelungen.