

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. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Tisagenlecleucel

Dossierbewertung vom 1. Dezember 2023

Datum des Amendments: 26. Januar 2024

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Hintergrund.....	6
2 Fragestellung.....	6
3 Liste der verwendeten Quellen.....	7
3.1 Tabellarische Übersicht der nachgereichten Daten des pU.....	7
4 Ergebnisse	8
4.1 Rezidivfreies Überleben.....	8
4.2 Unerwünschte Ereignisse	10
Referenzen	12

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der nachgereichten und bereits in der bisherigen Nutzenbewertung berücksichtigten Daten	7
Tabelle 2: Rezidivfreies Überleben ohne Zensierung zum Zeitpunkt der alloSZT in den Studien ELIANA (Datenschnitt: 17.11.2022), ENSIGN (Datenschnitt: 24.05.2019), B2001X (Datenschnitt: 13.10.2020) und LTFU (Datenschnitt: 03.05.2022); FAS	8
Tabelle 3: Korrigierte Zusammenfassung der UE in der Studie B2001X (Datenschnitt: 13.10.2020); SAS	10
Tabelle 4: Korrigierte Darstellung der SUE mit einer Inzidenz ≥ 5 % in der Studie B2001X (Datenschnitt: 13.10.2020); SAS	11

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überleben ohne Zensierung zum Zeitpunkt der alloSZT in der Studie ELIANA (Datenschnitt: 17.11.2022) + LTFU (Datenschnitt: 03.05.2022); FAS 9

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überleben ohne Zensierung zum Zeitpunkt der alloSZT in der Studie ENSIGN (Datenschnitt: 19.05.2019) + LTFU (Datenschnitt: 03.05.2022); FAS 9

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überleben in der Studie B2001X (Datenschnitt: 13.10.2020) + LTFU (Datenschnitt: 03.05.2022); FAS 10

Abkürzungsverzeichnis

alloSZT	allogene Stammzelltransplantation
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
LTFU	Langzeitnachbeobachtung
N	Anzahl
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

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

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 1. September 2023 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studien wurden die pivotalen Studien ELIANA und ENSIGN sowie die Studie B2001X für die Nutzenbewertung herangezogen. Bei den Studien ELIANA und ENSIGN handelt es sich um einarmige, offene und multizentrische Phase-II-Studien. Die Studie B2001X ist eine einarmige, multizentrische Phase-IIIb-Studie, die Patientinnen und Patienten in Europa zur Überbrückung bis zur Verfügbarkeit die Versorgung mit Tisagenlecleucel sicherstellen sollte.

Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 8. Januar 2024 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pU Auswertungen zum Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ sowie eine aktualisierte Darstellung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) ein. Diese beinhalten Auswertungen ohne Zensierungen zum Zeitpunkt einer allogenen Stammzelltransplantation (alloSZT) für die Studie ELIANA sowie aktualisierte Auswertungen zum rezidivfreien Überleben, die die Ereignisse und Zensierungsgründe in den Studien berichten.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine Auswertung der nachgereichten Daten zum rezidivfreien Überleben und zu den SUE.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 22.12.2023 durch den pU nachgereichten Daten zum Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ sowie eine korrigierte Darstellung der SUE nachbewertet.

3 Liste der verwendeten Quellen

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

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 22.12.2023 [3]
- Herstellerdossier [2]
- Annual Safety Report vom 15.09.2023 [1]

3.1 Tabellarische Übersicht der nachgereichten Daten des pU

Tabelle 1: Übersicht der nachgereichten und bereits in der bisherigen Nutzenbewertung berücksichtigten Daten

Endpunktkategorie	Nachgereichte Daten aus dem Stimmungsverfahren vom 22.12.2023	Daten in der bisherigen Nutzenbewertung vom 01.12.2023
Morbidität	Rezidivfreies Überleben <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ ohne Zensierung bei SZT in der Studie ELIANA und eine entsprechende Analyse mit Zensierung bei SZT für das FAS. • Berichterstattung der Ereignisse und Zensierungsgründe für die Analysen zum RFS. • Analysen für den Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ mit und ohne Zensierung bei SZT für die Studien ENSIGN, B2001X sowie in der Studie LTFU (A2205B) für die jeweils aus den Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X in die LTFU (A2205B) übergegangenen Personen (FAS). 	Rezidivfreies Überleben <ul style="list-style-type: none"> • Analyse mit Zensierung zum Zeitpunkt der SZT in der Studie ELIANA. • Darstellung der Ergebnisse ohne Berücksichtigung der jeweiligen Ereignisse und Zensierungsgründe.
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse Korrigierte Angaben zur Anzahl der UE CTCAE-Grad 3/4 und SUE in der Studie B2001X.	Unerwünschte Ereignisse Fehlerhafte Angaben in der Nutzenbewertung vom 01.12.2023 sowie in Modul 4 des pU vom 01.09.2023.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full-Analysis-Set; LTFU: Langzeitnachbeobachtung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RFS: Rezidivfreies Überleben; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SZT: Stammzelltransplantation; UE: Unerwünschtes Ereignis.

4 Ergebnisse

4.1 Rezidivfreies Überleben

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reicht der pU aktualisierte Auswertungen zu der Studie ELIANA ohne Zensierung zum Zeitpunkt der alloSZT sowie eine aktualisierte Berichterstattung der Ereignisse und Zensierungsgründe ein.

Tabelle 2: Rezidivfreies Überleben ohne Zensierung zum Zeitpunkt der alloSZT in den Studien ELIANA (Datenschnitt: 17.11.2022), ENSIGN (Datenschnitt: 24.05.2019), B2001X (Datenschnitt: 13.10.2020) und LTFU (Datenschnitt: 03.05.2022); FAS

Rezidivfreies Überleben ohne Zensierung zum Zeitpunkt der alloSZT	ELIANA N = 80	ENSIGN N = 64	B2001X N = 69
Personen mit CR/CRI innerhalb von 6 Monaten ¹⁾ , n (%)	67 (83,7)	45 (70,3)	57 (82,6)
Personen in LTFU, n (%)	31 (38,75)	31 (48,4)	50 (72,4)
Personen mit alloSZT, n (%)	18 (18,4)	13 (17,3)	15 (20,3)
Im Rahmen der Ursprungsstudie	18 (18,4)	9 (12,0)	2 (2,7)
Im Rahmen des LTFU	0	4 (12,9)	13 (26,0)
Ereignisse ²⁾ , n (%) ³⁾	27 (40,3)	18 (40,0)	23 (40,4)
Rezidiv	27 (40,3)	16 (35,6)	21 (36,8)
Tod durch Grunderkrankung	0	1 (2,2)	1 (1,8)
Tod durch anderen Grund als Grunderkrankung	0	1 (2,2)	1 (1,8)
Zensierungen, n (%)	40 (59,7)	27 (60)	34 (59,6)
Weitere Erhebung nicht verfügbar	6 (9,0)	1 (2,2)	-
Anschließende Krebstherapie	9 (13,4)	6 (13,3)	7 (12,3)
In Studie ohne Ereignis	24 (35,8)	20 (44,4)	27 (47,4)
Rücknahme der Einverständniserklärung	1 (1,5)	-	-
Beobachtungszeit (Monate), Median	27,6	22,01	28,94
RFS-Dauer (Monate), Median [95%-KI] ⁴⁾	n. e. [22,7; n. e.]	n. e. [13,6; n. e.]	51,4 [24,0; n. e.] ⁵⁾
RFS zu Studienmonat 3, KM-Schätzer [95%-KI] ⁴⁾⁶⁾	93,9 [84,5; 97,7]	95,6 [83,4; 98,9]	91,1 [79,9; 96,2]
RFS zu Studienmonat 6, KM-Schätzer [95%-KI] ⁴⁾⁶⁾	82,5 [70,7; 89,9]	78,7 [62,9; 88,3]	84,0 [71,4; 91,3]
RFS zu Studienmonat 12, KM-Schätzer [95%-KI] ⁴⁾⁶⁾	70,8 [57,6; 80,5]	68,4 [51,8; 80,3]	72,3 [58,2; 82,3]
RFS zu Studienmonat 18, KM-Schätzer [95%-KI] ⁴⁾⁶⁾	67,1 [53,7; 77,4]	63,1 [63,1; 76,0]	68,2 [53,8; 78,9]
RFS zu Studienmonat 24, KM-Schätzer [95%-KI] ⁴⁾⁶⁾	63,4 [49,8; 74,2]	57,9 [41,1; 71,4]	66,1 [51,6; 77,2]
RFS zu Studienmonat 30, KM-Schätzer [95%-KI] ⁴⁾⁶⁾	61,5 [47,8; 72,6]	55,1 [38,4; 69,0]	59,8 [45,1; 71,8]
RFS zu Studienmonat 36, KM-Schätzer [95%-KI] ⁴⁾⁶⁾	59,6 [45,9; 71,0]	55,1 [38,4; 69,0]	57,4 [42,6; 69,7]
RFS zu Studienmonat 42, KM-Schätzer [95%-KI] ⁴⁾⁶⁾	59,6 [45,9; 71,0]	55,1 [38,4; 69,0]	-
RFS zu Studienmonat 48, KM-Schätzer [95%-KI] ⁴⁾⁶⁾	53,7 [39,9; 65,6]	55,1 [38,4; 69,0]	-
RFS zu Studienmonat 54, KM-Schätzer [95%-KI] ⁴⁾⁶⁾	53,7 [39,9; 65,6]	55,1 [38,4; 69,0]	-

¹⁾ Einschätzung zur Remission durch das IRC.

²⁾ Laut Studienbericht wurden alle Rezidive, die als Ereignis gewertet wurden, durch das IRC bestätigt.

³⁾ Bezugsgröße sind alle Personen, die CR/CRI innerhalb von 6 Monaten gemäß IRC-Einschätzung erreichten.

⁴⁾ Perzentile mit 95%-KI wurden mittels PROC LIFETEST nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet.

⁵⁾ Die Ergebnissicherheit des Schätzers ist aufgrund der geringen Personenzahl mit entsprechend langer Beobachtungszeit zum Zeitpunkt des Erreichens des Medians eingeschränkt.

⁶⁾ RFS stellt die Wahrscheinlichkeit einer Person dar, bis zu dem spezifizierten Zeitpunkt kein Rezidiv zu entwickeln bzw. bis zu diesem Zeitpunkt zu überleben. Die Wahrscheinlichkeit eines RFS wurde mittels KM-Methodik ermittelt, wobei die Formel nach Greenwood für die Berechnung der 95%-KI und der KM-Schätzer herangezogen wurden.

Abkürzungen: alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; CR: Komplette Remission; CRI: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung; FAS: Full Analysis Set; IRC: Unabhängiges Review-Komitee; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; LTFU: Langzeitnachbeobachtung; n. e.: nicht erreicht; RFS: Rezidivfreies Überleben.

Kaplan-Meier plot of relapse-free survival (RFS) without censoring HSCT – Study B2202
ITT-Population

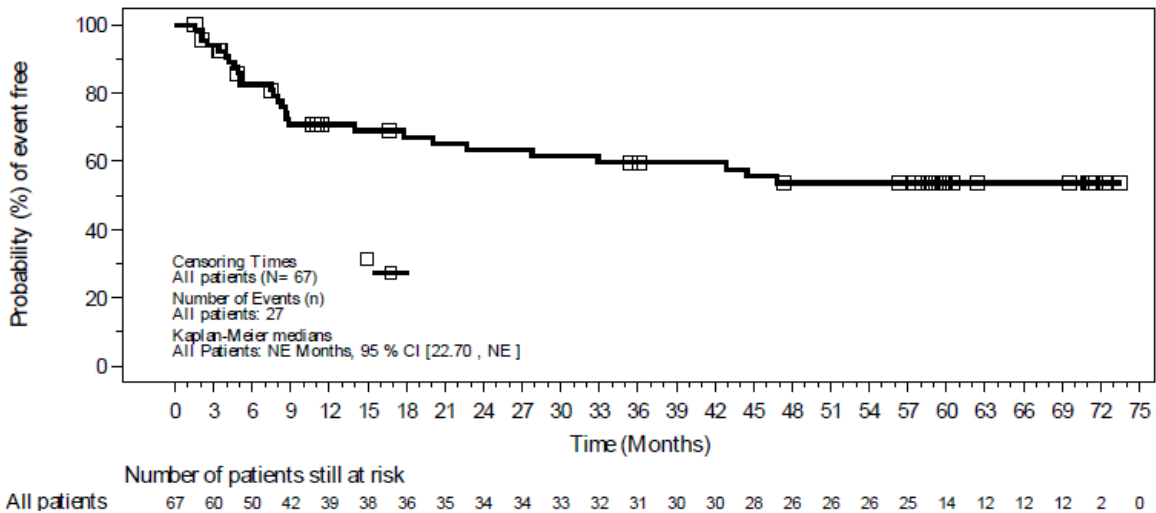


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überleben ohne Zensurierung zum Zeitpunkt der alloSZT in der Studie ELIANA (Datenschnitt: 17.11.2022) + LTFU (Datenschnitt: 03.05.2022); FAS

Kaplan-Meier plot of relapse-free survival (RFS) without censoring HSCT - Study B2205J
ITT-Population

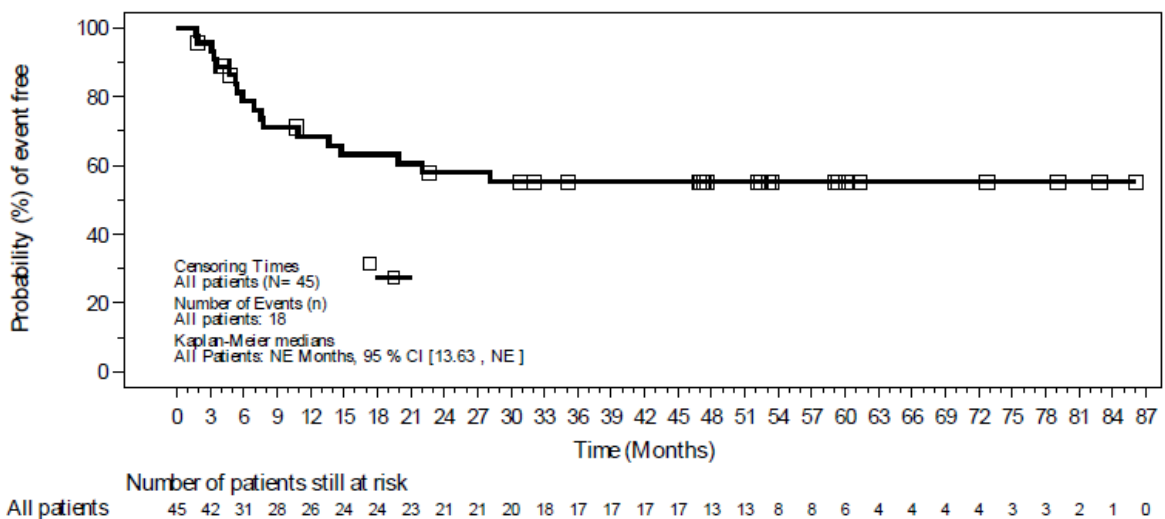
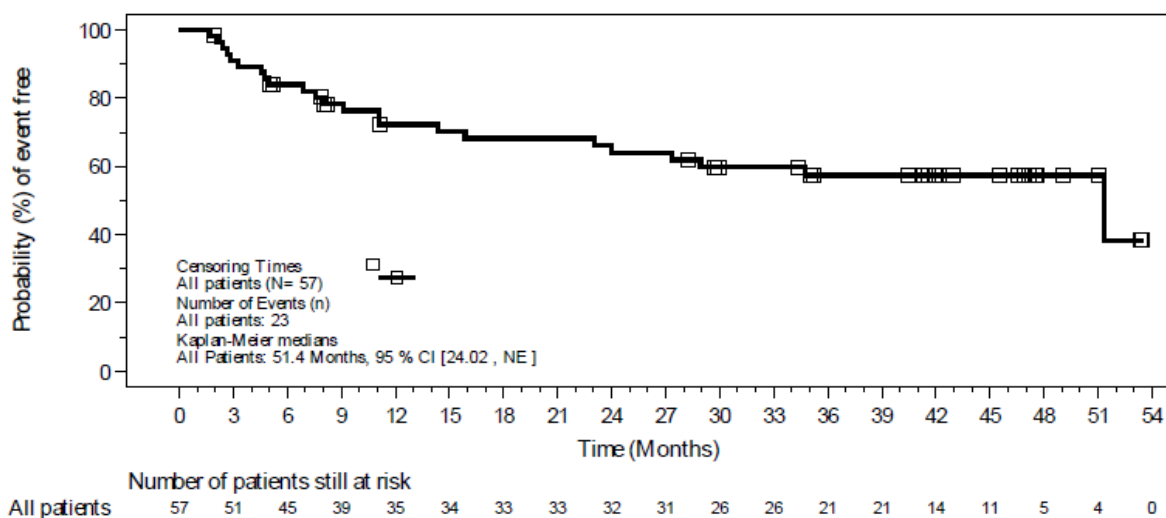


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überleben ohne Zensurierung zum Zeitpunkt der alloSZT in der Studie ENSIGN (Datenschnitt: 19.05.2019) + LTFU (Datenschnitt: 03.05.2022); FAS

**Kaplan-Meier plot of relapse-free survival (RFS) without censoring HSCT - Study B2001X
ITT-Population**



**Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überleben in der Studie B2001X
(Datenschnitt: 13.10.2020) + LTFU (Datenschnitt: 03.05.2022); FAS**

4.2 Unerwünschte Ereignisse

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahren reicht der pU korrigierte Angaben zu der Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse (UE) der Studie B2001X ein. Die Anzahl der Häufigkeiten der SUE erhöht sich damit im Vergleich zur ursprünglichen Nutzenbewertung.

Tabelle 3: Korrigierte Zusammenfassung der UE in der Studie B2001X (Datenschnitt: 13.10.2020); SAS

Studie B2001X Korrigierte Zusammenfassung der UE	LDC N = 63 n (%)	TL-Infusion bis Studienwoche 8 N = 69 n (%)	Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 N = 60 n (%)
<i>Personen mit mindestens einem ...</i>			
UE	45 (71,4)	69 (100)	48 (80)
UE CTCAE-Grad 3/4	27 (42,8)	50 (72,5)	27 (45)
UE, die zum Therapieabbruch führten	0	n. z.	n. z.
SUE	10 (15,9)	39 (56,5)	19 (31,7)

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; LDC: Chemotherapie zur Lymphozyten-depletion; n. z. nicht zutreffend; SAS: Sicherheitspopulation; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TL: Tisagenlecleucel; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Zu den korrigierten Angaben der Zusammenfassung der UE wurde weiterhin eine korrigierte Darstellung der SUE mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in der Studie B2001X eingereicht.

**Tabelle 4: Korrigierte Darstellung der SUE mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in der Studie B2001X
(Datenschnitt: 13.10.2020); SAS**

Studie B2001X Korrigierte SUE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	LDC N = 63 n (%)	TL-Infusion bis Studienwoche 8 N = 69 n (%)	Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 N = 60 n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (7,9)	7 (10,1)	6 (10,0)
Pyrexie	5 (7,9)	7 (10,1)	6 (10,0)
Erkrankungen des Immunsystems		28 (40,6)	-
Zytokin-Freisetzungssyndrom		28 (40,6)	-
Infektionen und Infestationen	4 (6,3)	-	13 (21,7)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasmen (einschl. Zysten u. Polypen)	-	-	3 (5,0)

Abkürzungen: LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAS: Sicherheitspopulation; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TL: Tisagenlecleucel.

Referenzen

1. **Novartis.** Long-term follow-up of patients exposed to Lentiviral-based CAR T-cell therapy; study CCTL019A2205B: annual safety report [unveröffentlicht]. 15.09.2023.
2. **Novartis Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Tisagenlecleucel (Kymriah); Modul 4 A, Refraktäre oder rezidierte pädiatrische akute lymphatische B-Zell-Leukämie; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 31.08.2023. [Zugriff: 23.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6981/2023_08_31_Modul4A_Tisagenlecleucel.pdf.
3. **Novartis Pharma.** Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Tisagenlecleucel/Kymriah [unveröffentlicht]. 21.12.2023.