



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V

Tisagenlecleucel

Vom 17. September 2020

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	4
3. Bürokratiekosten	14
4. Verfahrensablauf	14
5. Beschluss	16
6. Anhang.....	25
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	25
B. Bewertungsverfahren	32
1. Bewertungsgrundlagen.....	32
2. Bewertungsentscheidung	32
2.1 Nutzenbewertung	32
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels.....	32
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	32
2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32
2.1.4 Therapiekosten.....	32
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	33
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	34
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	38
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	39
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	39
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	41
5.1 Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH	41
5.2 Stellungnahme: Gilead Sciences GmbH.....	81
5.3 Stellungnahme: bluebird bio GmbH.....	85

5.4	Stellungnahme: Janssen-Cilag GmbH.....	90
5.5	Stellungnahme: Roche Pharma AG.....	96
5.6	Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH	100
5.7	Stellungnahme: Celgene GmbH.....	104
5.8	Stellungnahme: DGHO, GLA.....	119
5.9	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	139
D.	Anlagen	146
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	146

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem

maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Tisagenlecleucel (Kymriah®) erstmalig am 14. September 2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 7. März 2019 wurde eine Befristung bis zum 15. März 2020 ausgesprochen. Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerFO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel (Kymriah®) am Tag des Fristablaufs erneut.

Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer am 16. März 2020 fristgerecht das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA eingereicht (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nr. 5 VerFO).

Tisagenlecleucel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2020 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G20-05) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerFO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel (Kymriah®) gemäß Fachinformation

Kymriah wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell- Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datenlage eine Quantifizierung nicht zulässt

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer stellt zu Tisagenlecleucel Daten zu der Studie JULIET; einer Studie des CIBMTR Register und einer Studie des CAR-T-Cell Consortiums dar. Darüber hinaus reichte der pharmazeutische Unternehmer innerhalb des Stellungnahmeverfahrens Daten zu dem EBMT-Register nach. Im Gegensatz zur pivotalen Zulassungsstudie JULIET werden die Studien des CIBMTR Register, des EBMT-Registers und des CAR-T Cell Consortiums nicht als relevant für die Nutzenbewertung erachtet. Begründet wird dies dadurch, dass zum einen die Datengrundlagen unzureichend beschrieben sind. Des Weiteren gehen in den Studien teils die Einschlusskriterien über das Anwendungsgebiet hinaus. Weiterhin ist festzustellen, dass die Beobachtungszeiträume mit einer medianen Beobachtungszeit von bis zu 8,42 Monaten im CIBMTR-Register, 3,3 Monaten im EBMT-Register und 6,2 Monaten in der Studie des CAR-T-Cell Consortiums sehr kurz sind.

Der pharmazeutische Unternehmer legt indirekte Vergleiche zu externen Kontrollen auf Basis publizierter, aggregierter Daten der Studien SCHOLAR-1, ZUMA-1, CORAL, Eyre und PIX301 in Form von Technical Reports vor. Für die RCT PIX301 lagen keine Angaben zu Baseline-Charakteristika für die für den Vergleich relevante Subgruppe vor, sodass eine hinreichende Vergleichbarkeit mit der Studie JULIET nicht nachgewiesen werden konnte.

In Bezug auf den indirekten Vergleich zur Studie ZUMA-1, welche die pivotalen Zulassungsstudie für Axicabtagen Ciloleucel darstellt, wird der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers gefolgt, dass dieser aufgrund einer nicht hinreichenden Vergleichbarkeit nicht herangezogen werden kann. Unterschiede zwischen der Studie JULIET und ZUMA-1 ergeben sich hinsichtlich der Charakteristika der Studienpopulation zum einen bedingt durch Unterschiede in den Einschlusskriterien (Einschluss von Patienten mit primär mediastinalem B-Zell-Lymphom (PMBCL)). Weiterhin bestehen relevante Unterschiede in Bezug auf den ECOG-Status und den Anteil an Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation. Darüber hinaus liegen Unterschiede im Studienablauf vor, welche insbesondere die Zeit zwischen Leukapherese und Infusion mit dem CAR-T-Zellprodukt sowie die in diesem Zeitraum vorgenommene Brückenchemotherapie betreffen.

Ein Vergleich mit den Studien SCHOLAR-1, CORAL und von Eyre et al. wurde bereits im Rahmen der Erstbewertung eingereicht. Für die Studie CORAL und die Studie von Eyre et al. wurden keine über die Erstbewertung hinausgehenden Informationen vorgelegt. Somit bleibt in Bezug auf die Studie von Eyre et al., welche die Behandlung des rezidivierten oder refraktären DLBCL mit Pixantron untersucht, die Einschätzung bestehen, dass die Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika zur Studie JULIET unklar oder nicht gegeben ist.

Hinsichtlich der Studie CORAL wurde bereits in der Erstbewertung ausgeführt, dass die Erhebung der Daten zur Drittlinienchemotherapie, welche für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet relevant wären, erst retrospektiv innerhalb eines Protokollamendments definiert worden sind, und die Methodik und der Zeitpunkt dieser

retrospektiven Datenerhebung anhand der vorgelegten Informationen nicht nachvollzogen werden kann. Zwischen Studienende und Datenerhebung lagen 8 bzw. 9 Jahre. Da unklar ist, wieviel Zeit zwischen dem Auftreten der Ereignisse und deren Dokumentation lag, welche Bemühungen ergriffen wurden, um Datenvollständigkeit zu erreichen, und wie Zensierungen vorgenommen wurden, bestehen deutliche Unsicherheiten hinsichtlich der Datenvalidität. Weiterhin bestehen relevante Unterschiede zwischen den Studien JULIET und CORAL in Bezug auf die Patientencharakteristika sowie die Dauer der Nachbeobachtung (3,71 vs. 32,8 Monate). Darüber hinaus besteht ein Unterschied in der Operationalisierung des Gesamtüberlebens in beiden Studien, welches zu methodischen Unsicherheiten führt. Vor dem Hintergrund dieser Ausführungen sind die Studien CORAL und Eyre et al. nicht für einen validen Vergleich mit der Studie JULIET geeignet.

Für den indirekten Vergleich mit der Studie SCHOLAR-1 legt der pharmazeutische Unternehmer neue Daten vor. Eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studienpopulationen kann nicht nachgewiesen werden. Aufgrund von Unterschieden in Bezug auf prognostische Faktoren wie Alter, Anteil an Patienten mit DLBCL sowie Anzahl an vorangegangenen Therapielinien ist ein unadjustierter Vergleich nicht valide. Deshalb stellt der pharmazeutische Unternehmer eine Adjustierung mittels MAIC her. Innerhalb dieser Adjustierung fehlen jedoch Informationen zu relevanten Confoundern. Weiterhin erfüllen 20 % der eingeschlossenen Patienten der Studie JULIET nicht die Einschlusskriterien der Studie SCHOLAR-1. Diesbezüglich kann ebenfalls keine Adjustierung vorgenommen werden.

Unter Berücksichtigung der beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der Adjustierung liegt der im Dossier dargestellte vergleichende Effektschätzer nicht in einer Größenordnung, um daraus hinreichend sicher einen Effekt ableiten zu können. Die Daten sind somit nicht geeignet, um Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens treffen zu können.

Studie JULIET

Bei der Zulassungsstudie JULIET handelt es sich um eine einarmige Phase II-Studie, welche in 27 Zentren weltweit durchgeführt wird. Die Studie ist derzeit noch laufend. Den Befristungsaufgaben der Erstbewertung entsprechend stellt der pharmazeutische Unternehmer die Auswertungen eines Datenschnittes zum 1. Juli 2019 dar.

Der Einschluss in die Studie erfolgte nach der Screeningphase, innerhalb welcher bereits die Leukapherese durchgeführt wurde. Der Screeningphase folgt zunächst einer mehrwöchigen Prä-Infusionsphase, innerhalb welcher die Patienten eine überbrückende Chemotherapie erhalten können und die lymphozytendeletierende Chemotherapie eingeleitet wird, welche spätestens 2 bis 14 Tage vor der Infusion von Tisagenlecleucel abgeschlossen sein soll.

Zwischen der Screeningphase, innerhalb welcher die Leukapherese stattfand, und der Infusion von Tisagenlecleucel lagen in der Studie JULIET im Median 115 Tage (49; 396). Damit liegt der Zeitraum deutlich über jenem, welcher laut Auskunft der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren in der klinischen Praxis vorliegt.

An die Infusion schließt sich eine primäre Nachbeobachtungsphase an.

167 Patienten sind in die Studie JULIET eingeschlossen worden. Die Patienten sind in 2 Kohorten unterteilt in Abhängigkeit der Produktionsstätte (Hauptkohorte: US-Produktionsstätte n = 147; Kohorte A: europäische Produktionsstätte n = 20).

Zu Studieneinschluss waren die eingeschlossenen Patienten (ITT-Population) im Median 58 Jahre alt. Sie wiesen einen ECOG-Status von 0 oder 1 auf. Der Großteil der Patienten befand sich in Krankheitsstadium IV und 79,6 % der Patienten wies in Bezug auf den IPI-Score ≥ 2 Risikofaktoren auf. Die meisten Patienten hatten 2 vorherige Therapien erhalten. 44,3 % der Patienten der ITT-Population waren zuvor mit einer Stammzelltransplantation therapiert worden.

Von den 167 eingeschlossenen Patienten haben 115 (68,9 %) eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten. Gründe für einen Abbruch vor Erhalt der Infusion waren im Wesentlichen der Eintritt eines Todesereignisses, die Entscheidung des Arztes oder ein

Tisagenlecleucel-Herstellungsfehler. Zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnittes befanden sich noch 17,4 % der ITT-Population in der primären Nachbeobachtung. Hauptgrund für den Abbruch der primären Nachbeobachtung war eine Krankheitsprogression. Nach vorzeitigem Abbruch der primären Nachbeobachtung sind die Patienten in eine sekundäre Nachbeobachtungsphase übergegangen. Zum vorliegenden Datenschnitt befanden sich in dieser 5,4 % der ITT-Population. 9,0 % der ITT-Population waren zu dem Zeitpunkt in die Überlebensnachbeobachtung übergegangen. In die Langzeitbeobachtungsstudie, welche auf einem separaten Studienprotokoll basiert, war zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Patient eingetreten.

Nach Infusion mit Tisagenlecleucel erhielten 7 Patienten eine allogene Stammzelltransplantation. 45,2 % der Patienten der FAS-Population haben nach der Infusion eine weitere antineoplastische Therapie erhalten.

Mortalität

Die mediane Beobachtungszeit zum Gesamtüberleben betrug zum vorliegenden Datenschnitt 5,9 Monate. Bezogen auf die ITT-Population waren zu diesem Zeitpunkt 59,3 % der Patienten verstorben bei einer medianen Überlebensdauer von 8,2 Monaten.

Der Kaplan-Meyer-Schätzer (KM-Schätzer) in der Studie JULIET ändert sich zwischen Studienmonat 24 und Studienmonat 30 nur geringfügig.

Morbidität

Gesamtansprechen

Das Gesamtansprechen (CR oder PR) bildet in der Studie JULIET den primären Endpunkt. Operationalisiert wird es ab Protokollversion 4 anhand der Lugano Classification 2014 basierend auf PET-CT oder CT. Zuvor wurde es auf Basis der Cheson-Kriterien operationalisiert. Bewertet wurde es auf Basis eines Independent Review Committee.

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 1. Juli 2019 lag eine Gesamtansprechrate von 35,9 % in der ITT-Population vor.

Progressionsfreies Überleben

Das Progressionsfreie Überleben (PFS) ist in der Studie JULIET in der ITT-Population operationalisiert als Zeit vom Einschluss in die Studie bis zur Progression oder Rezidiv oder bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 1. Juli 2019 hatten 58,1 % der Patienten ein solches Ereignis erlitten.

Lebensqualität

FACT-Lym, SF-36

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie JULIET mittels der Fragebögen FACT-Lym und SF-36 erhoben.

Zu beiden Fragebögen lagen während des Studienverlaufs die Rücklaufquoten unter 70 %, sodass diese als nicht verwertbar angesehen werden.

Nebenwirkungen

Eine vollständige Erfassung der unerwünschten Ereignisse erfolgte ab Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion bis zum Studienmonat 12 der primären Nachbeobachtungsphase. Sowohl nach Studienmonat 12 als auch bei Übergang in die sekundäre Nachbeobachtungsphase erfolgte die Erhebung von unerwünschten Ereignissen nur noch selektiv. Der Nachbeobachtungszeitraum der ersten 12 Monate war in die Phasen „Chemotherapie zur Lymphozytendepletion“, „Infusion bis Studienwoche 8“ und „Studienwoche 9 bis Studienmonat 12“ unterteilt.

Innerhalb der ersten auf die Infusion folgenden Wochen wiesen 85,2 % der ITT-Population ein UE CTCAE-Grad 3/4 auf. Von Studienwoche 9 bis zu Studienmonat 12 waren 50,0 % von einem solchen Ereignis betroffen.

Schwerwiegende UE (SUE) traten von Infusion bis Woche 8 bei 48,7 % der Patienten der ITT-Population auf. Von Woche 9 bis zu Studienmonat 12 wiesen 30,0% der Patienten ein solches Ereignis auf.

Bei 57,4 % der mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten trat ein Zytokin-Freisetzungssyndrom auf. Es stellte das häufigste UE und eines der häufigsten UE vom Schweregrad 3 oder 4 (basierend auf dem Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome (PGS-CRS)) dar.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung liegen Daten der pivotalen einarmigen Zulassungsstudie JULIET-1 zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.

Weiterhin liegen Daten zur Lebensqualität vor. Diese weisen jedoch sehr geringe Rücklaufquoten auf.

Der durchgeführte indirekte Vergleich zur Studie SCHOLAR-1 wird aufgrund von fehlenden Informationen zu relevanten Confoundern und einer somit unzureichenden Adjustierung als wenig valide angesehen. Weitere Unsicherheiten bestehen dahingehend, dass 20 % der Teilnehmenden der Studie JULIET die Einschlusskriterien der Studie SCHOLAR-1 nicht erfüllen. Diesbezüglich ist ebenfalls keine hinreichende Adjustierung möglich.

Vor dem Hintergrund dessen, dass die beschriebenen methodischen Unsicherheiten in Bezug auf die Adjustierung bestehen und der Effektschätzer nicht in einer Größenordnung liegt, bei dem man unter Berücksichtigung der Unsicherheiten einen tatsächlichen Effekt ableiten kann, können die vorliegenden Daten nicht zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden.

Zusammenfassend werden die vorliegenden Ergebnisse in der Gesamtschau in ihrem Ausmaß als nicht quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Bei der Studie JULIET handelt es sich um eine einarmige Studie, sodass von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen ist. Es liegt kein adäquater Vergleich vor.

Darüber hinaus ergeben sich Unsicherheiten bezüglich der Nachbeobachtung der Patienten, welche ohne Infusion aus der Studie ausgeschieden sind, sowie aufgrund einer selektiven Erhebung der unerwünschten Ereignisse. Weiterhin bestehen Unsicherheiten dahingehend, dass der Zeitraum von Leukapherese bis zur Infusion in der Studie JULIET deutlich länger als in der klinischen Versorgung ist.

In der Gesamtschau resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

2.1.3 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:

Die Behandlung mit Tisagenlecleucel stellt einen neuartigen Therapieansatz dar, dessen langfristige Effekte, insbesondere hinsichtlich einer potentiellen Heilung der Patienten, derzeit nicht vollumfänglich beurteilt werden können. Mit der vorliegenden Befristung soll ermöglicht

werden, weitergehende Evidenz zu langfristigen Effekten von Tisagenlecleucel für patientenrelevante Endpunkte, welche die Fragestellung einer potentiellen Heilung der Patienten möglicherweise beantworten könnten, in die Nutzenbewertung einbeziehen zu können.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung sollen die finalen Ergebnisse der Studie JULIET nach 5 Jahren eingereicht werden.

Hinsichtlich eines indirekten Vergleiches sollte geprüft und dargelegt werden, inwieweit auch unter Berücksichtigung einer sich gegebenenfalls zwischenzeitlich weiterentwickelten Daten- und Informationslage ein indirekter Vergleich gegenüber den 5-Jahres-Daten der Studie JULIET Studie herangezogen werden kann.

Darüber hinaus sollte geprüft und dargelegt werden, inwieweit für die erneute Nutzenbewertung eine über die Zulassungsbegründende Studie hinausgehende prospektive, vergleichende Evidenz vorliegt oder generiert werden kann, z.B. auch aus Beobachtungsstudien, die zu einem relevanten weitergehenden Erkenntnisgewinn für die Nutzenbewertung beitragen und beispielsweise Informationen zu verabreichten Folgetherapien nach Anwendung von Tisagenlecleucel liefern könnte.

Hierfür erachtet der G-BA eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. September 2023 als angemessen.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für Tisagenlecleucel erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für Tisagenlecleucel aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 6 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Tisagenlecleucel aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 7. März 2019.

Kymriah® wurde als Orphan Drug zugelassen.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „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.“

Der pharmazeutische Unternehmer legt den Befristungsaufgaben entsprechend einen Datenschnitt zum 1. Juli 2019 der einarmigen Studie JULIET sowie Daten weiterer Studien zu Tisagenlecleucel und externen historischen Kontrollen vor.

Im Vergleich zur Erstbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer für den indirekten Vergleich mit der Studie SCHOLAR-1 neue Daten vor. In Bezug auf die weiteren vorgelegten Studien besteht die Einschätzung, dass die Studien nicht für einen validen Vergleich mit der Studie JULIET geeignet sind.

Der durchgeführte indirekte Vergleich zur Studie SCHOLAR-1 wird aufgrund von fehlenden Informationen zu Confoundern und einer somit unzureichenden Adjustierung sowie aufgrund von relevanten Unterschieden in den Einschlusskriterien in beiden Studien als wenig valide angesehen.

Da die beschriebenen Unsicherheiten in Bezug auf die Adjustierung vorliegen und der Effektschätzer nicht in einer Größenordnung liegt, bei dem man unter Berücksichtigung der

Unsicherheiten einen tatsächlichen Effekt ableiten kann, kann auf Basis der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.

In der Gesamtschau wird für Tisagenlecleucel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell- Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Der Beschluss ist bis zum 1. September 2023 befristet.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Patientenzahlen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

In den vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Quellen zur Bestimmung der Ober- und Untergrenzen für die Anzahl neu diagnostizierter Patienten mit DLBCL sind auch Patienten mit anderen Formen des diffusen B-Zell-Lymphoms eingeschlossen. Aufgrund dessen, dass in der für die Ermittlung der Untergrenze herangezogenen Publikation nur eine Quelle auf einem deutschen Register basiert, ist zudem die Übertragbarkeit der ermittelten Inzidenzrate auf den deutschen Versorgungskontext unsicher.

Zur Bestimmung des Vorliegens eines Rezidivs oder Refraktärität auf die Erstlinientherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer die Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) heran. Die Angaben der Leitlinie beziehen sich jedoch nur auf das Ereignis Rezidiv. Weiterhin lässt sich der Quelle nicht entnehmen, dass sich der Anteilswert auf die Erstlinientherapie bezieht. Zudem geht aus der Leitlinie die Methodik für die Bestimmung des aufgeführten Anteilswertes von 30 % und die zugehörige Beobachtungsdauer nicht hervor.

Bei der Ermittlung des Anteils der für eine autologe SZT ungeeigneten Patienten schließt der pharmazeutische Unternehmer auch sehr alte Patienten (über 80 Jahre) mit ein, die jedoch nicht Teil der Zielpopulation von Tisagenlecleucel sind.

Zur Bestimmung des Vorliegens eines Rezidivs auf eine Zweitlinien-Chemotherapie bei Transplantations-ungeeigneten Patienten bezieht sich der ermittelte Anteilswert aus der verwendeten Publikation von El Gnaoui et al. nicht ausschließlich auf die Zweitlinientherapie. Zudem ist unsicher, inwieweit die Patientenpopulation dieser Studie dem deutschen Versorgungskontext entspricht, da ausschließlich Patienten mit einem CD20-positivem DLBCL eingeschlossen wurden und 35 % der Patienten mit biologischen bzw. experimentellen Therapien vorbehandelt waren. Darüber hinaus ist die Patientenzahl mit nur n = 33 gering und die mediane Beobachtungsdauer mit 28 Monaten begrenzt. Durch die kurze Beobachtungszeit ist tendenziell von einer Unterschätzung des Anteilswertes auszugehen, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass bei einer längeren Beobachtung weitere Patienten ein Rezidiv entwickeln.

In einem weiteren Rechenschritt verwendet der pharmazeutische Unternehmer die Studie CORAL um den Anteilswert der Patienten mit einer Refraktärität auf die Zweitlinientherapie zu bestimmen. Hierfür zieht er den Umkehrwert der Patienten heran, die auf die Zweitlinientherapie eine Remission erreichten. Dabei berücksichtigt der Unternehmer sowohl Patienten mit einer CR als auch einer PR. Diese Vorgehensweise ist nicht adäquat, da Sterbefälle nicht einbezogen werden. Der so ermittelte Anteilswert von 37 % bezieht er auf Patienten, die für eine autologe SZT geeignet sind und Patienten, die für die autologe SZT nicht infrage kommen. Die Annahme, dass der Anteilswert auf beide Patientenpopulationen übertragbar ist, ist mit Unsicherheiten behaftet. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt weiterhin keine Patienten, die ein Rezidiv oder eine Refraktärität auf eine spätere Therapielinie zeigen, was tendenziell zu einer Unterschätzung führt.

Zur Bestimmung des Anteils der Patienten, die trotz Remission in der Zweitlinientherapie keine autologe SZT erhalten und der Patienten, die nach der autologen SZT ein Rezidiv erleiden, trifft der pharmazeutische Unternehmer verschiedene Annahmen bezüglich der Anteilswerte der Patienten, welche nicht nachvollziehbar sind und für die keine Begründung vorliegt

Zusammenfassend liegen allen Berechnungsschritten aufgrund der getroffenen Annahmen und verwendeten Quellen relevante Unsicherheiten zugrunde. Insgesamt ist von einer Unterschätzung auszugehen, welche insbesondere daraus resultiert, dass der pharmazeutische Unternehmer nur Patienten berücksichtigt, welche im Anschluss an die Zweitlinientherapie eine Refraktärität bzw. ein Rezidiv zeigen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kymriah® (Wirkstoff: Tisagenlecleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. August 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_de.pdf

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und eine Patienten-Notfallkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für sämtliches medizinisches Fachpersonal, welches Tisagenlecleucel verschreiben, abgeben und verabreichen soll, enthält Anweisungen zur Identifizierung, Behandlung und Überwachung des Zytokin-Freisetzungssyndroms und neurologischer Nebenwirkungen. Darüber hinaus beinhaltet es Anweisungen zum Auftauvorgang der Zellen, zur Verfügbarkeit von Tocilizumab am Behandlungsort, zur Bereitstellung relevanter Informationen für die Patienten und zur vollständigen und angemessenen Berichterstattung von Nebenwirkungen.

Das Schulungsprogramm für Patienten soll über die Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen aufklären sowie die Notwendigkeit erklären, die Symptome sofort dem behandelnden Arzt zu melden, für mindestens 4 Wochen nach der Infusion von Tisagenlecleucel in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

Der Beschluss vom 17. September 2020 über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien regelt das Nähere.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2020). Tisagenlecleucel ist zwar in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur an entsprechende qualifizierte, stationäre Behandlungseinrichtungen abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers zu Grunde gelegt.

Tisagenlecleucel wird entsprechend der Angaben in der Fachinformation als einmalige intravenöse Infusion verabreicht.

Bei Tisagenlecleucel handelt es sich um autologe T-Zellen, die ex vivo mit einem lentiviralen Vektor, der für einen gegen CD19 gerichteten chimären Antigenrezeptor (CAR) kodiert, genetisch verändert wurden. Entsprechend kann die Konzentration der CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen zwischen den einzelnen patientenspezifischen Chargen variieren. Ein oder mehrere Infusionsbeutel enthalten insgesamt $1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8 CAR-positiv lebensfähige T-Zellen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tisagenlecleucel	Einmalgabe	1	1	1

Verbrauch:

Im Folgenden wird der Verbrauch an Infusionsbeuteln entsprechend den Angaben der Fachinformation dargestellt. Diese werden dem Patienten in Abhängigkeit der Zellzahl pro Infusionsbeutel im Rahmen einer einmaligen Infusion verabreicht. Die Jahrestherapiekosten von Tisagenlecleucel sind unabhängig von der konkreten Anzahl der verbrauchten Infusionsbeutel.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tisagenlecleucel					
	0,6 bis 6 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen	0,6 bis 6 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen	1 oder mehrere Infusionsbeutel	1	1 oder mehrere Infusionsbeutel

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Abgabepreis des pU)	Mehrwert- steuer	Kosten
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tisagenlecleucel				
	1 oder mehrere Infusions-beutel (0,6 bis 6 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T- Zellen)	275.000 €	0 €	275.000 €

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bei Tisagenlecleucel handelt es sich um ein autologes Zellprodukt, welches aus patienteneigenen T-Zellen hergestellt wird. Zur Gewinnung des Zellmaterials ist daher regelhaft eine Leukapherese notwendig. Da die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

Vor der Gabe der CAR-T-Zellen wird laut Fachinformation von Tisagenlecleucel die Gabe einer lymphozytendepletierenden Chemotherapie empfohlen, sofern die Anzahl der weißen Blutzellen eine Woche vor der Infusion nicht unter ≤ 1.000 Zellen/ μ l liegt. Hierfür soll bevorzugt ein Schema aus Fludarabin (täglich 25 mg/m² intravenös über 3 Tage) und Cyclophosphamid (täglich 250 mg/m² intravenös über 3 Tage) verwendet werden. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017–Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)².

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2020

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^{3,4}	Kosten pro Leistung	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tisagenlecleucel					
Lymphozytendepletion					
Fludarabin (25 mg/m ² , i.v.)	115,28 € 1 x 50 mg	108,42 € (1,77 €, 5,09 €)	108,42 €	3	325,26 €
Cyclophosphamid (250 mg/m ² , i.v.)	22,28 € 1 x 500 mg	19,01 € (1,77 €, 1,50 €)	19,01 €	3	57,03 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 11. Ergänzungsvereinbarung vom 1. März 2020 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 16. März 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Juli 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 10. August 2020 statt.

³ Rabatt nach § 130 SGB V

⁴ Rabatt nach § 130a SGB V

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. September 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. September 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2020	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	4. August 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. August 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. August 2020 1. September 2020	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. September 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. September 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. **Beschluss**

Vom 17. September 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. September 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. August 2020 (BAnz AT 14.10.2020 B1), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden die Angaben zu der Nutzenbewertung des Wirkstoffes Tisagenlecleucel (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) in der Fassung des Beschlusses vom 7. März 2019 (BAnz AT 02.04.2019 B3) wie folgt gefasst:

Tisagenlecleucel

Beschluss vom: 17. September 2020
In Kraft getreten am: 17. September 2020
BAnz AT 28.10.2020 B4

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. August 2018):

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.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Tisagenlecleucel:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datenlage eine Quantifizierung nicht zulässt

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁵

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

Studie JULIET: einarmige, multizentrische Phase II-Studie (Datenschnitt 1. Juli 2019, ITT-Population)

⁵ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 01. Juli 2020), sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	JULIET	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Gesamtüberleben		
	167	8,2 [5,8; 11,7] 99 (59,3)
		Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]
Studienmonat 3	167	79,0 [71,6; 84,6]
Studienmonat 6	167	56,8 [48,4; 64,4]
Studienmonat 9	167	46,2 [37,9; 54,0]
Studienmonat 12	167	41,0 [32,9; 48,9]
Studienmonat 18	167	36,3 [28,4; 44,2]
Studienmonat 24	167	33,0 [25,2; 40,9]
Studienmonat 30	167	32,1 [24,4; 40,0]

Morbidität

Endpunkt	JULIET	
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Progressionsfreies Überleben^a		
	167	4,8 [3,7; 5,3] 97 (58,1)
Endpunkt	JULIET	
	N	Ansprechrate in % [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Bestes Gesamtansprechen (ORR)		
Bewertung durch IRC		
Bestes Ansprechen (CR/PR)	167	35,9 [28,7; 43,7] 60 (35,9)
CR	167	-

		44 (26,3)
PR	167	- 16 (9,6)
Bewertung durch ärztliches Prüfpersonal^b		
Bestes Ansprechen (CR/PR)	167	k.A. 55 (32,9)
CR	167	- 39 (23,4)
PR	167	- 16 (9,6)

Lebensqualität

Endpunkt	JULIET
FACT-Lym	
<i>Keine verwertbaren Daten^c</i>	
SF-36	
<i>Keine verwertbaren Daten^c</i>	

Nebenwirkungen

Endpunkt	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Tisagenlecleucel- Infusion bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienwoche 12	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
UE (Gesamt)						
	109	90 (82,6)	115	115 (100)	100	71 (71,0)
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4)^d						
	109	50 (45,9)	115	98 (85,2)	100	50 (50,0)
Schwerwiegende UE (SUE)						
	109	8 (7,3)	115	56 (48,7)	100	30 (30,0)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen						
	109	1 (0,9)	115	n.z. ^e	100	n.z. ^e
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4) mit Inzidenz \geq 5% auf SOC-Ebene^d						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
	109	24 (22,0)	115	62 (53,9)	100	18 (18,0)

Herzerkrankungen						
	109	-	115	8 (7,0)	100	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes						
	109	-	115	10 (8,7)	100	6 (6,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
	109	-	115	12 (10,4)	100	5 (5,0)
Erkrankungen des Immunsystems						
	109	-	115	28 (24,4)	100	-
Infektionen und Infestationen						
	109	-	115	22 (19,1)	100	18 (18,0)
Untersuchungen						
	109	32 (29,4)	115	61 (53,1)	100	22 (22,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
	109	7 (6,4)	115	29 (25,2)	100	7 (7,0)
Erkrankungen des Nervensystems						
	109	-	115	12 (10,4)	100	5 (5,0)
Psychiatrische Erkrankungen						
	109	-	115	8 (7,0)	100	-
Erkrankungen der Niere und Harnwege						
	109	-	115	7 (6,1)	100	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums						
	109	-	115	13 (11,3)	100	-
Vaskuläre Erkrankungen						
	109	-	115	10 (8,7)	100	-

Endpunkt	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Tisagenlecleucel- Infusion bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienwoche 12	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Schwerwiegende UE (SUE) mit Inzidenz \geq 5%						
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (SOC)						
	109	-	115	12 (10,4)	100	-
<i>Febrile Neutropenie (PT)</i>						
	109	-	115	7 (6,1)	100	-

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)						
	109	-	115	9 (7,8)	100	6 (6,0)
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)						
<i>Zytokin-Freisetzungssyndrom (PT)</i>						
	109	-	115	31 (27,0)	100	-
Infektionen und Infestationen (SOC)						
	109	-	115	7 (6,1)	100	13 (13,0)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)						
	109	-	115	7 (6,1)	100	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)						
	109	-	115	-	100	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums						
	109	-	115	8 (7,0)	100	-

Endpunkt	Tisagenlecleucel-Infusion bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienwoche 12 ^h	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
UE von besonderem Interesse (Group Term)^g				
Zytokin-Freisetzungssyndrom				
	115	66 (57,4)	100	0
Tumor-Lyse-Syndrom				
	115	2 (1,7)	100	k. A.
Infektionen				
	115	43 (37,4)	100	40 (40,0)
Hämatopoetische Zytopenien, mit Fortbestehen an Tag 28 ⁱ				
	115	52 (45,2)	100	-
Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie				
	115	7 (6,1)	100	12 (12,0)
Schwerwiegende neurologische Ereignisse				
	115	23 (20,0)	100	5 (5,0)
^a Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ^b Angaben zum Ansprechen laut ärztlichem Prüfpersonal lagen lediglich für die FAS-Population vor. Wie für die ITT-Population wird angenommen, dass Personen, welche ohne Infusion aus der Studie ausschieden, kein Ansprechen zeigten. Der prozentuale Anteil wurde unter dieser Annahme berechnet. ^c Der Rücklauf der Fragebögen betrug < 70 %. ^d Der pU stellt UE für die CTCAE-Grade 3 und 4 separat dar. Die gemeinsame Darstellung der CTCAE-Grade 3/4 erfolgt durch eigene Berechnung. Die Graduierung des CRS erfolgte anhand der PGS-CRS. ^e Ein Therapieabbruch aufgrund von UE ist nicht möglich, da Tisagenlecleucel durch eine einmalige Gabe verabreicht wird. ^f Bei mehreren Ereignissen eines Studienteilnehmenden in einer bestimmten SOC wurde dies als einmaliges Ereignis in der SOC gezählt.				

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

^h Laut Protokoll war die Auswertung nur für den Zeitraum bis Woche 8 geplant.

ⁱ Zytopenien mit Fortbestehen an Tag 28 können gemäß Operationalisierung nicht von Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 auftreten.

CR = Komplette Remission; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-Lym = Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphom; IRC = unabhängiges Bewertungskomitee; k. A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PR = Partielle Remission; PT = Preferred Term; SF-36 = Short-Form 36; SOC = System Organ Class; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	nicht bewertbar
Morbidität	n.b.	nicht bewertbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	nicht bewertbar
Nebenwirkungen	n.b.	nicht bewertbar
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor. n.b.: nicht bewertbar</p>		

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

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

ca. 450 – 720 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kymriah® (Wirkstoff: Tisagenlecleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. August 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_de.pdf

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und eine Patienten-Notfallkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für sämtliches medizinisches Fachpersonal, welches Tisagenlecleucel verschreiben, abgeben und verabreichen soll, enthält Anweisungen zur Identifizierung, Behandlung und Überwachung des Zytokin-Freisetzungssyndroms und neurologischer Nebenwirkungen. Darüber hinaus beinhaltet es Anweisungen zum Auftauvorgang der Zellen, zur Verfügbarkeit von Tocilizumab am Behandlungsort, zur Bereitstellung relevanter Informationen für die Patienten und zur vollständigen und angemessenen Berichterstattung von Nebenwirkungen.

Das Schulungsprogramm für Patienten soll über die Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen aufklären sowie die Notwendigkeit erklären, die Symptome sofort dem behandelnden Arzt zu melden, für mindestens 4 Wochen nach der Infusion von Tisagenlecleucel in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

Der Beschluss vom 17. September 2020 über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien regelt das Nähere.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Tisagenlecleucel ^{6,7}	275.000,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	
Lymphozytendepletion	382,29 €

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2020

⁶ Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel Kymriah®.

⁷ Da die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Lymphozytendepletion					
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	3	243 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	3	243 €

II. Inkrafttreten

- a. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. September 2020 in Kraft.
- b. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. September 2023 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. September 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)**

Vom 17. September 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. September 2020 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. August 2020 (BAnz AT 14.10.2020 B1), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden die Angaben zu der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tisagenlecleucel (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) in der Fassung des Beschlusses vom 7. März 2019 (BAnz AT 02.04.2019 B3) wie folgt gefasst:

„Tisagenlecleucel

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. August 2018):

Kymriah wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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 erster Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Tisagenlecleucel:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datenlage eine Quantifizierung nicht zulässt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

Studie JULIET: einarmige, multizentrische Phase II-Studie (Datenschnitt 1. Juli 2019, ITT-Population)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Juli 2020), sofern nicht anders indiziert.

**Mortalität**

Endpunkt	N	JULIET	
		Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtüberleben			
	167	8,2 [5,8; 11,7]	99 (59,3)
		Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	
Studienmonat 3	167	79,0 [71,6; 84,6]	
Studienmonat 6	167	56,8 [48,4; 64,4]	
Studienmonat 9	167	46,2 [37,9; 54,0]	
Studienmonat 12	167	41,0 [32,9; 48,9]	
Studienmonat 18	167	36,3 [28,4; 44,2]	
Studienmonat 24	167	33,0 [25,2; 40,9]	
Studienmonat 30	167	32,1 [24,4; 40,0]	

Morbidität

Endpunkt	N	JULIET	
		Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)
Progressionsfreies Überleben^a			
	167	4,8 [3,7; 5,3]	97 (58,1)

Endpunkt	N	JULIET	
		Ansprechrate in % [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)

Bestes Gesamtansprechen (ORR)**Bewertung durch IRC**

Bestes Ansprechen (CR/PR)	167	35,9 [28,7; 43,7]	60 (35,9)
CR	167	-	44 (26,3)
PR	167	-	16 (9,6)

Bewertung durch ärztliches Prüfpersonal^b

Bestes Ansprechen (CR/PR)	167	k. A.	55 (32,9)
CR	167	-	39 (23,4)
PR	167	-	16 (9,6)

Lebensqualität

Endpunkt	JULIET
----------	--------

FACT-Lym*Keine verwertbaren Daten^c***SF-36***Keine verwertbaren Daten^c*



Nebenwirkungen

Endpunkt	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Tisagenlecleucel-Infusion bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienwoche 12	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
UE (Gesamt)						
	109	90 (82,6)	115	115 (100)	100	71 (71,0)
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4) ^d						
	109	50 (45,9)	115	98 (85,2)	100	50 (50,0)
Schwerwiegende UE (SUE)						
	109	8 (7,3)	115	56 (48,7)	100	30 (30,0)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen						
	109	1 (0,9)	115	n. z. ^e	100	n. z. ^e
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4) mit Inzidenz \geq 5 % auf SOC-Ebene ^d						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
	109	24 (22,0)	115	62 (53,9)	100	18 (18,0)
Herzerkrankungen						
	109	–	115	8 (7,0)	100	–
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes						
	109	–	115	10 (8,7)	100	6 (6,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
	109	–	115	12 (10,4)	100	5 (5,0)
Erkrankungen des Immunsystems						
	109	–	115	28 (24,4)	100	–
Infektionen und Infestationen						
	109	–	115	22 (19,1)	100	18 (18,0)
Untersuchungen						
	109	32 (29,4)	115	61 (53,1)	100	22 (22,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
	109	7 (6,4)	115	29 (25,2)	100	7 (7,0)
Erkrankungen des Nervensystems						
	109	–	115	12 (10,4)	100	5 (5,0)
Psychiatrische Erkrankungen						
	109	–	115	8 (7,0)	100	–
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
	109	–	115	7 (6,1)	100	–
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums						
	109	–	115	13 (11,3)	100	–
Vaskuläre Erkrankungen						
	109	–	115	10 (8,7)	100	–



Endpunkt	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Tisagenlecleucel-Infusion bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienwoche 12	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Schwerwiegende UE (SUE) mit Inzidenz \geq 5 %						
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (SOC)						
	109	–	115	12 (10,4)	100	–
<i>Febrile Neutropenie (PT)</i>						
	109	–	115	7 (6,1)	100	–
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)						
	109	–	115	9 (7,8)	100	6 (6,0)
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)						
<i>Zytokin-Freisetzungssyndrom (PT)</i>						
	109	–	115	31 (27,0)	100	–
Infektionen und Infestationen (SOC)						
	109	–	115	7 (6,1)	100	13 (13,0)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)						
	109	–	115	7 (6,1)	100	–
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)						
	109	–	115	–	100	–
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums						
	109	–	115	8 (7,0)	100	–
Endpunkt	Tisagenlecleucel-Infusion bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienwoche 12 ^f			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)		
UE von besonderem Interesse (Group Term) ^g						
<i>Zytokin-Freisetzungssyndrom</i>						
	115	66 (57,4)	100	0		
<i>Tumor-Lyse-Syndrom</i>						
	115	2 (1,7)	100	k. A.		
Infektionen						
	115	43 (37,4)	100	40 (40,0)		
Hämatopoetische Zytopenien, mit Fortbestehen an Tag 28 ⁱ						
	115	52 (45,2)	100	–		
Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie						
	115	7 (6,1)	100	12 (12,0)		
Schwerwiegende neurologische Ereignisse						
	115	23 (20,0)	100	5 (5,0)		

^a Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.^b Angaben zum Ansprechen laut ärztlichem Prüfpersonal lagen lediglich für die FAS-Population vor. Wie für die ITT-Population wird angenommen, dass Personen, welche ohne Infusion aus der Studie ausschieden, kein Ansprechen zeigten. Der prozentuale Anteil wurde unter dieser Annahme berechnet.^c Der Rücklauf der Fragebögen betrug < 70 %.^d Der pU stellt UE für die CTCAE-Grade 3 und 4 separat dar. Die gemeinsame Darstellung der CTCAE-Grade 3/4 erfolgt durch eigene Berechnung. Die Graduierung des CRS erfolgte anhand der PGS-CRS.^e Ein Therapieabbruch aufgrund von UE ist nicht möglich, da Tisagenlecleucel durch eine einmalige Gabe verabreicht wird.^f Bei mehreren Ereignissen eines Studienteilnehmers in einer bestimmten SOC wurde dies als einmaliges Ereignis in der SOC gezählt.



- 9 Personen mit mehreren UE werden nur einmal pro UE-Kategorie gezählt. UE von besonderem Interesse wurden nur ab Infusion mit Tisagenlecleucel erhoben.
h Laut Protokoll war die Auswertung nur für den Zeitraum bis Woche 8 geplant.
i Zytopenien mit Fortbestehen an Tag 28 können gemäß Operationalisierung nicht von Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 auftreten.

CR = Komplette Remission; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-Lym = Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphom; IRC = unabhängiges Bewertungskomitee; k. A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PR = Partielle Remission; PT = Preferred Term; SF-36 = Short-Form 36; SOC = System Organ Class; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Table with 3 columns: Endpunktkategorie, Effektrichtung/Verzerrungspotential, Zusammenfassung. Rows include Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie ca. 450 bis 720 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kymriah® (Wirkstoff: Tisagenlecleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. August 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_de.pdf

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und eine Patienten-Notfallkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für sämtliches medizinisches Fachpersonal, welches Tisagenlecleucel verschreiben, abgeben und verabreichen soll, enthält Anweisungen zur Identifizierung, Behandlung und Überwachung des Zytokin-Freisetzungssyndroms und neurologischer Nebenwirkungen. Darüber hinaus beinhaltet es Anweisungen zum Auftauvorgang der Zellen, zur Verfügbarkeit von Tocilizumab am Behandlungsort, zur Bereitstellung relevanter Informationen für die Patienten und zur vollständigen und angemessenen Berichterstattung von Nebenwirkungen.

Das Schulungsprogramm für Patienten soll über die Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen aufklären sowie die Notwendigkeit erklären, die Symptome sofort dem behandelnden Arzt zu melden, für mindestens vier Wochen nach der Infusion von Tisagenlecleucel in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

Der Beschluss vom 17. September 2020 über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien regelt das Nähere.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Table with 2 columns: Bezeichnung der Therapie, Jahrestherapiekosten/Patient. Row: Tisagenlecleucel, 275 000,00 €

2 Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel Kymriah®.

3 Da die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Absatz 14 des Arzneimittelgesetzes ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient				
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:					
Lymphozytendepletion	382,29 €				
Stand Lauer-Taxe: 1. September 2020					
Sonstige GKV-Leistungen:					
Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Lymphozytendepletion					
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	3	243 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	3	243 €"

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. September 2020 in Kraft.
 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. September 2023 befristet.
- Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. September 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Tisagenlecleucel zur Behandlung des Diffus großzelligen B-Zell-Lymphom ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 16. März 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Tisagenlecleucel eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. Juli 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 27. August 2020 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Tisagenlecleucel
- **Handelsname:** Kymriah®
- **Therapeutisches Gebiet:** Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.03.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.07.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.07.2020
- **Beschlussfassung:** Mitte September 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-530)

Modul 1

(PDF 190,54 kB)

Modul 2

(PDF 186,87 kB)

Modul 3A

(PDF 735,66 kB)

Modul 3B

(PDF 654,88 kB)

Modul 4A

(PDF 4,95 MB)

Modul 4B

(PDF 3,36 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-
Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.07.2020 veröffentlicht:

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 260.37 kB)

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 2.08 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.07.2020
 - Mündliche Anhörung: 10.08.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.08.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 155,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.07.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Tisagenlecleucel - 2020-03-15-D-530*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 Verfo wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 10.08.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.08.2020 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte September 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.09.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/532/>

01.07.2020 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Verfahren vom 15.09.2018 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.03.2020 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10.08.2020 um 15:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Tisagenlecleucel_DLBCL**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	22.07.2020
Gilead Sciences GmbH	16.07.2020
bluebird bio Germany GmbH	21.07.2020
Janssen-Cilag GmbH	21.07.2020
Roche Pharma AG	22.07.2020
MSD Sharp & Dohme GmbH	22.07.2020
Celgene GmbH	22.07.2020
DGHO, GLA	22.07.2020
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.07.2020

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novartis Pharma GmbH						
Schmidt, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schwarz, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Reinhard, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Jaeschke, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Gilead Sciences GmbH						
Dambacher, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Finzsch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Janssen-Cilag GmbH						
Tomeczkowski, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Leisten, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Roche Pharma AG						
Weiland, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Freigofas, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Koepfel, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Kaskel, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Celgene GmbH						

Schmidt, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hofmann-Xu, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
DGHO, GLA						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Borchmann, Hr. Prof. Dr.						
Lenz, Hr. Prof. Dr. (GLA)	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH

Datum	22. Juli 2020
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel/Kymriah®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 15.03.2020 hat für Tisagenlecleucel das Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V zur Neubewertung nach Fristablauf begonnen. Grundlage der Bewertung ist das von der Novartis Pharma GmbH am 16.03.2020 für Tisagenlecleucel eingereichte Dossier zur Nutzenbewertung.

Am 01.07.2020 hat der G-BA den Bericht zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel in den Indikationen pädiatrische rezidierte/refraktäre akute lymphatische Leukämie und rezidiertes/refraktäres diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom veröffentlicht.

Als pharmazeutischer Unternehmer des bewerteten Produkts nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 VerfO G-BA zu allgemeinen und spezifischen Aspekten der o. g. Nutzenbewertung Stellung.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tisagenlecleucel (Kymriah®) gehört zu den sogenannten CAR-T-Zell-Therapien der zweiten Generation. Bei dieser, den Gentherapien zugeordneten Therapieform werden körpereigene T-Zellen, die der Immunabwehr dienen, so verändert, dass sie einen chimären Antigenrezeptor (CAR) auf ihrer Oberfläche ausbilden. Tisagenlecleucel wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie (1).</p> <p>Am 14. September 2018 hat die Novartis Pharma GmbH gemäß 5. Kapitel § 8 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel eingereicht. Der entsprechende Beschluss des G-BA vom 07. März 2019 wurde mit folgenden Auflagen bis zum 15. März 2020 befristet:</p> <ul style="list-style-type: none">• Vorlage eines Datenschnittes der JULIET-Studie zum 01. Juli 2019 zur Abbildung der Ergebnisse sowohl für die infundierten (FAS) als auch für alle eingeschlossenen Patienten (ITT-Population).• Prüfung, ob weitere, über die zulassungsbegründende Studie hinausgehende Evidenz vorliegt, z. B. aus Beobachtungsstudien.• Prüfung einer gegebenenfalls weiterentwickelten Daten- und Informationslage für einen indirekten Vergleich.	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die Kommentierungen zu den spezifischen Aspekten verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 16. März 2020 wurde das Dossier zu Tisagenlecleucel anlässlich des Ablaufs der Befristung eingereicht. Den Auflagen des G-BA wurde dabei durch Vorlage folgender Unterlagen Rechnung getragen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Durchführung aller für das FAS vorgelegten Analysen auch für die ITT-Population.• Ergänzung von seitens des G-BA definierten Analysen zum gewünschten Datenschnitt vom 01. Juli 2019 für das FAS und die ITT-Population einschließlich der zugehörigen Studienberichte sowie weitere Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA.• Aktualisierung der historischen Vergleiche inklusive der direkten Anfrage nach relevanten Daten und Informationen bei Autoren sowie pharmazeutischen Unternehmen.• Einreichung aktueller Versorgungsdaten. <p>Mit dem Datenschnitt vom 01. Juli 2019 wurden dem G-BA Daten mit einer medianen Beobachtungszeit von 33 Monaten vorgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Gesamtüberleben (OS): Die Auswertung aller in die Studie JULIET eingeschlossenen Patienten (ITT) ergab nach 24 bzw. 33 Monaten eine Überlebensrate von 33,0 % bzw. 31,1 % mit einer stabilen Plateaubildung im Verlauf. Nach 2 Jahren betrug die Überlebensrate bei den infundierten Patienten (FAS) 40,0 % und nach 33 Monaten 37,6 %. Ab Monat 30 zeigte sich bei der Überlebensrate ein stabiles Plateau mit 37,6 %.• Ansprechrate: Insgesamt erreichten 26,3 % der ITT-Population ein vollständiges Ansprechen (Komplettremission, CR), im FAS waren	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

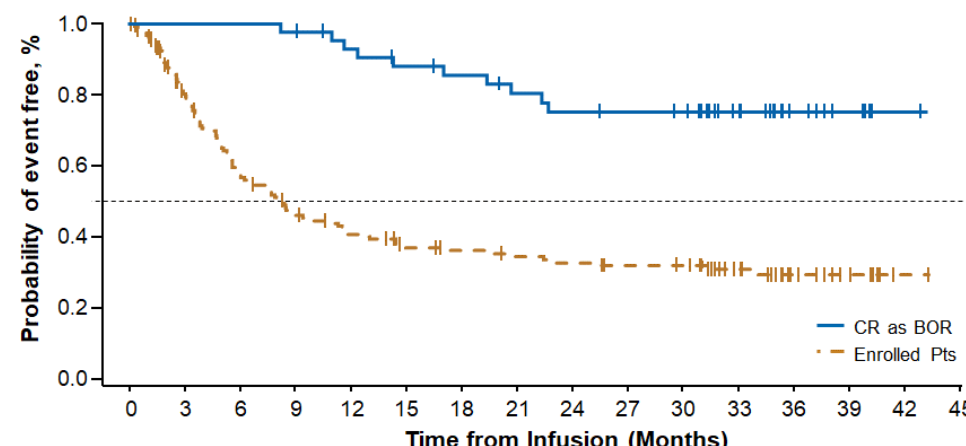
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>es 38,3 %. Nach einer Behandlung mit Tisagenlecleucel waren ab Monat 21 zudem 60,2 % der Patienten mit Therapieansprechen noch in Remission. Diese Rate blieb über den gesamten weiteren Beobachtungszeitraum, d. h. bis Monat 36, unverändert.</p> <p>Die deutliche und über beide Analysepopulationen konsistente stabile Plateaubildung ist, insbesondere angesichts der bisher fatalen Prognose mit nur wenigen Monaten verbleibender Lebenszeit für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, eine Abwendung des schicksalhaften Verlaufs und damit charakteristisch für ein kurativen Therapieansatz. Die Daten des Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) bestätigen die Ergebnisse der JULIET-Studie im Versorgungsalltag. Zu Monat 3 betrug die Gesamtüberlebensrate in der JULIET-Studie 79,0 % (ITT) bzw. 82,6 % (FAS). Die entsprechenden Raten zu Monat 6 waren 56,8 % (ITT) und 61,2 % (FAS). Aus den aktuellsten CIBMTR-Daten (Jagowski et al.), die bereits im Dossier eingereicht wurden, sind Raten von 79,6 % (3 Monate) und 67,0 % (6 Monate) publiziert (2).</p> <p>Zudem zeigte sich in den CIBMTR-Daten aus der Routineversorgung ein ähnliches Sicherheitsprofil: Das Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) wurde bei 49 % der Patienten berichtet, die mediane Dauer bis zum Auftreten mit 4 Tagen und dessen Anhalten mit 5 Tagen im Median angegeben (2). In der JULIET-Studie trat ein CRS bei 57,4 % der Patienten im Median 3 Tage nach Infusion auf und war nach 7 Tagen (Median) wieder abgeklungen.</p> <p>Neurotoxizitäten zeigten sich in der CIBMTR-Auswertung bei 16 % der Patienten mit einer medianen Dauer von 8 Tagen bis zum Auftreten und</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

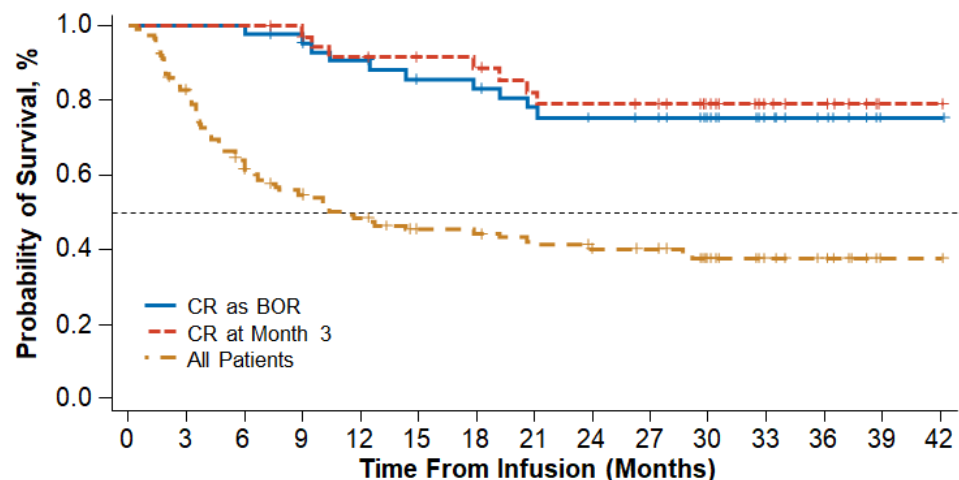
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einem medianen Anhalten von 14 Tagen (2). In der JULIET-Studie waren schwerwiegende neurologische Ereignisse^{8/} bei 23,5 % der Patienten zu verzeichnen. Diese traten im Median 6 Tage nach Infusion auf und waren nach 13 Tagen (Median) abgeklungen.</p> <p>Am 01. Juli 2020 hat der G-BA den Bericht zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel im Anwendungsgebiet rezidiviertes/refraktäres diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom (r/r DLBCL) veröffentlicht. Im vorliegenden Dokument wird zu folgenden Themen Stellung genommen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Tisagenlecleucel als kurativer Therapieansatz.• Weitere und aktuelle Informationen zu Versorgungsdaten.• Operationalisierung der primären und sekundären Phase der JULIET <p>Zudem reicht Novartis Informationen zu folgenden Themen ein:</p> <ul style="list-style-type: none">• Vorabinformationen zum im Dossier angekündigten und im EPAR beauftragten Datenschnitt der JULIET-Studie vom 20. Februar 2020 zur Einreichung bei der EMA November 2020 mit einer medianen Beobachtungszeit von 40 Monaten.• Ergänzende Ausführungen zur Auswertung der AESI	

⁸ Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse als auch Unerwünschte Ereignisse von Common Terminology Criteria for Adverse Events (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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> Aktuelle Fachinformation (FI) und aktueller Risk-Management-Plan (RMP). 	
<p><u>Tisagenlecleucel als kurativer Therapieansatz</u></p> <p>Für die meisten Patienten mit r/r DLBCL nach zweiter oder späterer Linie existierte bislang keine Aussicht auf Heilung. Für eine allogene Stammzelltransplantation (alloSZT), die bisher einzige potentiell kurative Option im Anwendungsgebiet, sind aufgrund der Aggressivität der Therapie, dem assoziierten hohen Mortalitätsrisiko und einer häufig lebenslänglichen Einschränkung durch die Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (GvHD) nur wenige Patienten geeignet (3). Damit verblieb für diese Patienten meist nur eine experimentelle Behandlung innerhalb einer klinischen Studie oder eine palliative Behandlung ohne heilende Intention, die Lebenserwartung lag bei wenigen Monaten.</p> <p>Demgegenüber zeigte sich in der JULIET-Studie (Datenschnitt 01. Juli 2019) für mit Tisagenlecleucel behandelte Patienten sowohl ein bislang nicht erreichtes Gesamtüberleben als auch eine Stabilisierung der Gesamtüberlebensraten (Plateaubildung): Die Auswertung aller in die Studie JULIET eingeschlossenen Patienten (ITT) ergab nach 24 bzw. 33 Monaten eine Überlebensrate von 33,0 % bzw. 31,1 % mit einer stabilen Plateaubildung im Verlauf. Nach 2 Jahren betrug die Überlebensrate bei den infundierten Patienten (FAS) 40,0 % und nach 33 Monaten 37,6 %. Ab Monat 30 zeigte sich bei der Überlebensrate ein stabiles Plateau mit 37,6 %.</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Die mediane Beobachtungszeit zum Gesamtüberleben betrug zum vorliegenden Datenschnitt 5,9 Monate. Bezogen auf die ITT-Population waren zu diesem Zeitpunkt 59,3 % der Patienten verstorben bei einer medianen Überlebensdauer von 8,2 Monaten.</p> <p>Der Kaplan-Meyer-Schätzer (KM-Schätzer) in der Studie JULIET ändert sich zwischen Studienmonat 24 und Studienmonat 30 nur geringfügig.</p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung liegen Daten der pivotalen einarmige Zulassungsstudie JULIET-1 zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>Weiterhin liegen Daten zur Lebensqualität vor. Diese weisen jedoch sehr geringe Rücklaufquoten auf.</p>

<p>Allgemeine Anmerkung</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																																			
<p>Im Folgenden werden die Kaplan-Meier-Kurven zur Studie JULIET (Datenschnitt 01. Juli 2019) sowohl für die ITT-Population als auch für das FAS dargestellt, in welchen sich die beschriebene Plateaubildung anhand des Kurvenverlaufs unmittelbar widerspiegelt (siehe Abbildung 1 und Abbildung 2). Beide Populationen wurden vom G-BA in der Auflage vom 07. März 2019 gefordert und vollumfänglich im Dossier vom 16. März 2020 dargestellt.</p>  <table border="1" data-bbox="168 1109 1187 1173"> <thead> <tr> <th>At Risk</th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> <th>24</th> <th>27</th> <th>30</th> <th>33</th> <th>36</th> <th>39</th> <th>42</th> <th>45</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CR as BOR</td> <td>44</td> <td>44</td> <td>44</td> <td>43</td> <td>39</td> <td>36</td> <td>34</td> <td>31</td> <td>29</td> <td>28</td> <td>27</td> <td>18</td> <td>10</td> <td>5</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>All enrolled Patients</td> <td>167</td> <td>115</td> <td>82</td> <td>64</td> <td>55</td> <td>47</td> <td>44</td> <td>41</td> <td>39</td> <td>36</td> <td>35</td> <td>23</td> <td>12</td> <td>7</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 1: Gesamtüberleben in der JULIET-Studie – ITT-Population (Datenschnitt 1.Juli 2019)</p>	At Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	CR as BOR	44	44	44	43	39	36	34	31	29	28	27	18	10	5	1	0	All enrolled Patients	167	115	82	64	55	47	44	41	39	36	35	23	12	7	1	0	<p>Der durchgeführte indirekte Vergleich zur Studie SCHOLAR-1 wird aufgrund von fehlenden Informationen zu relevanten Confoundern und einer somit unzureichenden Adjustierung als wenig valide angesehen. Weitere Unsicherheiten bestehen dahingehend, dass 20 % der Teilnehmenden der Studie JULIET die Einschlusskriterien der Studie SCHOLAR-1 nicht erfüllen. Diesbezüglich ist ebenfalls keine hinreichende Adjustierung möglich.</p> <p>Vor dem Hintergrund dessen, dass die beschriebenen methodischen Unsicherheiten in Bezug auf die Adjustierung bestehen und der Effektschätzer nicht in einer Größenordnung liegt, bei dem man unter Berücksichtigung der Unsicherheiten einen tatsächlichen Effekt ableiten kann, können die vorliegenden Daten nicht zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Zusammenfassend werden die vorliegenden Ergebnisse in der Gesamtschau in ihrem Ausmaß als nicht quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>
At Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45																																				
CR as BOR	44	44	44	43	39	36	34	31	29	28	27	18	10	5	1	0																																				
All enrolled Patients	167	115	82	64	55	47	44	41	39	36	35	23	12	7	1	0																																				

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	-----------------------------------------------------



At Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
CR as BOR	44	44	43	41	38	34	33	30	28	27	21	12	8	1	1
CR at Month 3	37	37	37	35	32	30	29	26	25	24	18	9	7	1	1
All FAS Patients	115	93	68	59	51	44	43	40	36	35	24	14	9	1	1

Abbildung 2: Gesamtüberleben in der **JULIET**-Studie – FAS (Datenschnitt 1. Juli 2019)

Darüber hinaus wird die Wirksamkeit der Therapie in der hohen Ansprechrate reflektiert (Datenschnitt vom 01. Juli 2019). Über die gesamte Beobachtungsdauer erreichten 26,3 % der ITT-Population ein vollständiges Ansprechen (Komplettremission, CR), im FAS waren es 38,3 %. Ein stabiles Plateau des Gesamtansprechens (Komplettremission [CR] und Teilremission [PR]) bildete sich ab Monat 21: Zu diesem Zeitpunkt waren 60,2 % der Patienten mit Therapieansprechen noch in Remission, die Rate blieb über den gesamten weiteren

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beobachtungszeitraum unverändert stabil. Da insbesondere ein tiefes Therapieansprechen (CR) mit einer Langzeitremission assoziiert ist gelten diese Patienten aufgrund der dargestellten Beobachtungsdauer als geheilt. Das komplette Ansprechen austerapiierter Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt deshalb einen patientenrelevanten Endpunkt dar.</p> <p>Die oben dargestellten Daten mit fast 3-jähriger medianer Beobachtungszeit belegen angesichts der Plateaubildung bei dem Endpunkt Gesamtüberleben und der hohen Ansprechrate unmittelbar das kurative Potential von Tisagenlecleucel: Unabhängig von der Population zeigen sich sowohl für Gesamtüberleben als auch Ansprechrate stabile und hohe Raten ab Monat 24. Die Erfahrungen in der Behandlung von Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zeigen, dass der größte Teil der Rezidive innerhalb der ersten 12 bis 18 Monate auftritt. Ein Auftreten von Rezidiven nach 24 Monaten ist enorm selten. Somit kann berechtigt davon ausgegangen werden, dass eine nach 24 Monaten noch andauernde Komplettremission auch dauerhaft besteht. Für diese Patienten kann von einer mit der entsprechenden Normalbevölkerung vergleichbaren Lebenserwartung und damit von einer Heilung ausgegangen werden (4-6).</p>	
<p><u>Weitere und aktuelle Informationen zu Versorgungsdaten</u></p> <p>Aufgrund der Neuartigkeit des Therapieprinzips von Tisagenlecleucel hat sich Novartis gegenüber der U.S. Food and Drug Administration (FDA) und der EMA zur einer langfristigen Erfassung von Versorgungsdaten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Tisagenlecleucel im Rahmen einer</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer stellt zu Tisagenlecleucel Daten zu der Studie JULIET; einer Studie des CIBMTR Register und einer Studie des CAR-T-Cell Consortiums dar. Darüber hinaus reichte der pharmazeutische Unternehmer innerhalb des Stellungnahmeverfahrens Daten zu dem EBMT-Register nach. Im Gegensatz zur pivotalen Zulassungsstudie JULIET werden</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>globalen, nicht-interventionellen und multizentrischen Studie verpflichtet (Studie CTL019B2401). Dabei werden Patientendaten zur Anwendung von Tisagenlecleucel in den zugelassenen Anwendungsgebieten erfasst. Die Angaben stammen aus Registern zweier Forschungsgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR).• European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). <p>In Übereinstimmung mit den Anforderungen der FDA und der EMA sollen in einer 5-jährigen Einschlussphase mindestens 2.500 Patienten, davon 1.500 mit DLBCL und 1.000 mit pädALL), über 15 Jahre nach der Infusion von Tisagenlecleucel nachverfolgt werden. Die vollständige Studiendauer wird daher in etwa 20 Jahre betragen.</p> <p>Mit dem Dossier vom 16.03.2020 hat Novartis die zu diesem Zeitpunkt aktuellsten publizierten Daten des CIMBTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research), welche auf der Jahrestagung der American Society of Hematology im Dezember 2019 in Orlando/USA vorgestellt wurden, eingereicht (2). Auswertungen aus dem EBMT waren zu diesem Zeitpunkt noch nicht verfügbar.</p> <p>In der Nutzenbewertung wurde angemerkt, dass „die Datengrundlage unzureichend beschrieben (ist): Die Ergebnisse der Studien wurden lediglich in Form eines Kongressbeitrages vorgelegt. Studienprotokoll, Analyseplan sowie eine detaillierte Ergebnisdarstellung wurden nicht eingereicht.“</p> <p>Mit dem vorliegenden Dossier wurden die aktuellste Datenanalyse aus dem CIBMTR mit 83 Patienten eingereicht. Es handelt sich um eine</p>	<p>die Studien des CIBMTR Register, des EBMT-Registers und des CAR-T Cell Consortiums nicht als relevant für die Nutzenbewertung erachtet. Begründet wird dies dadurch, dass zum einen die Datengrundlagen unzureichend beschrieben sind. Des Weiteren gehen in den Studien teils die Einschlusskriterien über das Anwendungsgebiet hinaus. Weiterhin ist festzustellen, dass die Beobachtungszeiträume mit einer medianen Beobachtungszeit von bis zu 8,42 Monaten im CIBMTR-Register, 3,3 Monaten im EBMT-Register und 6,2 Monaten in der Studie des CAR-T-Cell Consortiums sehr kurz sind.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Originalauswertung des CIBMTR, die auf dem ASH 2019 präsentiert wurde. Somit liegen Novartis hierzu keine weiteren Informationen vor.</p> <p>Für eine detaillierte Ergebnisdarstellung wird ein Bericht für einen früheren Datenschnitt (31.05.2019) dargelegt. Dieser Bericht ist Bestandteil der EMA Auflage und wurde am 15. Oktober 2019 übermittelt (jährliche Sicherheitsberichte „Periodic Safety Update Report“) (7). Außerdem wird das begleitende Studienprotokoll (8, 9) sowie der statistische Analyseplan (10) vorgelegt.</p> <p>Für eine detaillierte Ergebnisdarstellung wird ein Bericht für einen für die EMA erstellten früheren Datenschnitt (31.05.2019 2019) dargelegt. Dieser Datenschnitt wurde anhand patientenindividueller Daten aus dem CIBMTR nach dem Studienprotokoll und SAP ausgewertet (7). Zum Datenschnitt (31 Mai 2019) waren 70 Patienten mit r/r DLBCL eingeschlossen.</p> <p>Von den 70 Patienten mit Tisagenlecleucel infundierten Patienten (Tisagenlecleucel Infused Set; TIS) hatten 64 Patienten (91,4 %) mindestens eine vorangegangene Therapie, die mediane Anzahl vorheriger Therapielinien beträgt 3 (Spanne: 0-9). Insgesamt 20 Patienten hatten bereits eine Stammzelltransplantation (SZT) erhalten, davon 16 Patienten (22,9 %) eine autologe SZT und 4 Patienten (5,7 %) eine allogene SZT. Von den 70 mit Tisagenlecleucel infundierten Patienten der CIBMTR-Auswertung waren 36 Patienten (51,4 %) unter Therapie refraktär, verglichen mit 58,7 % der Patienten der ITT-Population bzw. 54,8 % des FAS in der Studie JULIET.</p> <p>Die wesentlichen Patientenmerkmale im Vergleich zur JULIET-Studie sind in nachfolgender Tabelle 1 gegenübergestellt (7). Dabei zeigt sich anhand der CIBMTR-Auswertung, dass es sich um eine tendenziell ältere</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
<p>Population mit einem höheren Anteil an Patienten mit ungünstiger Prognose (2 oder mehr Mutationen der Gene MYC, BCL2 und BCL6) und der Anzahl vorangegangener Therapielinien handelt.</p> <p>Tabelle 1: Patientencharakteristika der JULIET (01.07.2019) und des CIBMTR (31.05.2019)</p>			
JULIET Datenschnitt 01. Juli 2019	Full Analysis Set (infused) N = 115	Enrolled Set (ITT) N = 167	CIBMTR (TIS), 31.05.2019 N = 70
Alter (Jahre)			
Mittelwert (SD)	53,8 (13,1)	55,8 (12,8)	64,2 (12,3)
Median (Min; Max)	56,0 (22,0; 76,0)	58,0 (22,0; 76,0)	65,1 (18,5; 89,0)
Alterskategorien – n (%)			
< 40 Jahre	17 (14,8)	21 (12,6)	2 (2,9)
≥ 40 bis < 65 Jahre	72 (62,6)	99 (59,3)	32 (45,7)
≥ 65 Jahre	26 (22,6)	47 (28,1)	36 (51,4)
Geschlecht – n (%)			
Männlich	71 (61,7)	105 (62,9)	43 (61,4)
Weiblich	44 (38,3)	62 (37,1)	27 (38,6)
ECOG-Status – n (%)			
0	65 (56,5)	79 (47,3)	24 (34,3)
1	50 (43,5)	88 (52,7)	33 (47,1)
2	0	0	3 (4,3)
keine Angaben	0	0	10 (14,3)
Primäre Krebserkrankung – n (%)			
Non-Hodgkin-Lymphom	115 (100)	167 (100)	70 (100)

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Vorwiegende Histologie/Zytologie – n (%)			
DLBCL	92 (80,0)	129 (77,2)	51 (72,9)
Transformiertes follikuläres Lymphom	21 (18,3)	34 (20,4)	- ^a
Transformierte chronische lymphatische Leukämie	- ^a	- ^a	4 (5,7)
Sonstige transformierte Lymphome	1 (0,9)	3 (1,8)	15 (21,4)
Andere	1 (0,9)	1 (0,6)	-
Double/Triple Hits MYC/BCL2/BCL6 – n (%)			
negativ	52 (45,2)	71 (42,5)	19 (27,1)
Double/Triple Hits	20 (17,3)	29 (17,4)	22 (31,4)
keine Angabe	43 (37,4)	67 (40,1)	29 (41,4)
Anzahl vorheriger Therapielinien – n (%)			
keine	0	0	1 (1,4)
1	5 (4,3)	6 (3,6)	4 (5,7)
2	51 (44,3)	73 (43,7)	12 (17,1)
≥ 3	59 (51,4)	88 (52,7)	47 (67,1)
keine Angabe	0	0	6 (8,6)
<p>CIBMTR: The Center for International Blood and Marrow Transplant Research; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); Max: Maximum; Min: Minimum; N: Patienten gesamt; n: Anzahl der Patienten mit entsprechendem Merkmal; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]; TIS: Tisagenlecleucel Infused Set.</p> <p>a: Nicht als Kategorie im CIBMTR bzw. der JULIET-Studie berichtet</p>			

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																								
<p>Nachfolgend werden die Resultate der CIMBTR-Auswertung mit den Ergebnissen der JULIET-Studie gegenübergestellt (siehe Tabelle 2) (7).</p> <p>Tabelle 2: OS, ORR und PFS der JULIET-Studie (01.07.2019) und des CIMBTR (31.05.2019)</p> <table border="1" data-bbox="165 576 1205 1326"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 576 465 703">JULIET Datenschnitt 01. Juli 2019</th> <th data-bbox="465 576 712 703">Full Analysis Set (infused) N = 115</th> <th data-bbox="712 576 981 703">Enrolled Set (ITT) N = 167</th> <th data-bbox="981 576 1205 703">CIMBTR (EES), 31.05.2019 N = 47</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" data-bbox="165 703 1205 743">Gesamtüberleben (OS)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 743 465 807">nach 3 Monaten [95 % KI]</td> <td data-bbox="465 743 712 807">82,6 [74,3; 88,4]</td> <td data-bbox="712 743 981 807">79,0 [71,6; 84,6]</td> <td data-bbox="981 743 1205 807">77,0 [63,4-88,1]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 807 465 871">nach 6 Monaten [95 % KI]</td> <td data-bbox="465 807 712 871">61,2 [51,6; 69,5]</td> <td data-bbox="712 807 981 871">56,8 [48,4; 64,4]</td> <td data-bbox="981 807 1205 871">62,5 [45,5-77,9]</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="165 871 1205 911">Gesamtansprechrte (ORR)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 911 465 975">ORR = CR + PR, n (%)</td> <td data-bbox="465 911 712 975">60 (52,2)</td> <td data-bbox="712 911 981 975">60 (35,9)</td> <td data-bbox="981 911 1205 975">28 (59,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 975 465 1015">CR, n (%)</td> <td data-bbox="465 975 712 1015">44 (38,3)</td> <td data-bbox="712 975 981 1015">44 (26,3)</td> <td data-bbox="981 975 1205 1015">18 (38,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1015 465 1054">PR, n (%)</td> <td data-bbox="465 1015 712 1054">16 (13,9)</td> <td data-bbox="712 1015 981 1054">16 (9,6)</td> <td data-bbox="981 1015 1205 1054">10 (21,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1054 465 1094">SD, n (%)</td> <td data-bbox="465 1054 712 1094">16 (13,9)</td> <td data-bbox="712 1054 981 1094">16 (9,6)</td> <td data-bbox="981 1054 1205 1094">2 (4,3) ^a</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1094 465 1134">PD, n (%)</td> <td data-bbox="465 1094 712 1134">30 (26,1)</td> <td data-bbox="712 1094 981 1134">30 (18,0)</td> <td data-bbox="981 1094 1205 1134">14 (29,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1134 465 1174">Unbekannt, n (%)</td> <td data-bbox="465 1134 712 1174">9 (7,8)</td> <td data-bbox="712 1134 981 1174">61 (36,5)</td> <td data-bbox="981 1134 1205 1174">3 (6,4) ^b</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="165 1174 1205 1214">Progressionsfreies Überleben (PFS)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1214 465 1278">nach 3 Monaten [95 % KI]</td> <td data-bbox="465 1214 712 1278">46,1 [36,4; 55,2]</td> <td data-bbox="712 1214 981 1278">68,9 [60,6; 75,7]</td> <td data-bbox="981 1214 1205 1278">57,5 [42,9-71,6]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1278 465 1326">nach 6 Monaten [95 % KI]</td> <td data-bbox="465 1278 712 1326">39,0 [29,7; 48,2]</td> <td data-bbox="712 1278 981 1326">36,0 [27,9; 44,2]</td> <td data-bbox="981 1278 1205 1326">25,4 [11,7-42,2]</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="165 1326 1205 1390">CR: Komplettremission [Komplettremission]; EES = Efficacy Evaluable Set; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt;</p>	JULIET Datenschnitt 01. Juli 2019	Full Analysis Set (infused) N = 115	Enrolled Set (ITT) N = 167	CIMBTR (EES), 31.05.2019 N = 47	Gesamtüberleben (OS)				nach 3 Monaten [95 % KI]	82,6 [74,3; 88,4]	79,0 [71,6; 84,6]	77,0 [63,4-88,1]	nach 6 Monaten [95 % KI]	61,2 [51,6; 69,5]	56,8 [48,4; 64,4]	62,5 [45,5-77,9]	Gesamtansprechrte (ORR)				ORR = CR + PR, n (%)	60 (52,2)	60 (35,9)	28 (59,6)	CR, n (%)	44 (38,3)	44 (26,3)	18 (38,8)	PR, n (%)	16 (13,9)	16 (9,6)	10 (21,3)	SD, n (%)	16 (13,9)	16 (9,6)	2 (4,3) ^a	PD, n (%)	30 (26,1)	30 (18,0)	14 (29,8)	Unbekannt, n (%)	9 (7,8)	61 (36,5)	3 (6,4) ^b	Progressionsfreies Überleben (PFS)				nach 3 Monaten [95 % KI]	46,1 [36,4; 55,2]	68,9 [60,6; 75,7]	57,5 [42,9-71,6]	nach 6 Monaten [95 % KI]	39,0 [29,7; 48,2]	36,0 [27,9; 44,2]	25,4 [11,7-42,2]	
JULIET Datenschnitt 01. Juli 2019	Full Analysis Set (infused) N = 115	Enrolled Set (ITT) N = 167	CIMBTR (EES), 31.05.2019 N = 47																																																						
Gesamtüberleben (OS)																																																									
nach 3 Monaten [95 % KI]	82,6 [74,3; 88,4]	79,0 [71,6; 84,6]	77,0 [63,4-88,1]																																																						
nach 6 Monaten [95 % KI]	61,2 [51,6; 69,5]	56,8 [48,4; 64,4]	62,5 [45,5-77,9]																																																						
Gesamtansprechrte (ORR)																																																									
ORR = CR + PR, n (%)	60 (52,2)	60 (35,9)	28 (59,6)																																																						
CR, n (%)	44 (38,3)	44 (26,3)	18 (38,8)																																																						
PR, n (%)	16 (13,9)	16 (9,6)	10 (21,3)																																																						
SD, n (%)	16 (13,9)	16 (9,6)	2 (4,3) ^a																																																						
PD, n (%)	30 (26,1)	30 (18,0)	14 (29,8)																																																						
Unbekannt, n (%)	9 (7,8)	61 (36,5)	3 (6,4) ^b																																																						
Progressionsfreies Überleben (PFS)																																																									
nach 3 Monaten [95 % KI]	46,1 [36,4; 55,2]	68,9 [60,6; 75,7]	57,5 [42,9-71,6]																																																						
nach 6 Monaten [95 % KI]	39,0 [29,7; 48,2]	36,0 [27,9; 44,2]	25,4 [11,7-42,2]																																																						

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ORR: Overall Response Rate [Gesamtansprechrage]; PD: Progressive Disease [Krankheitsprogression]; PR: Partial Remission [Teilremission]; SD = Stable Disease [Stabile Erkrankung]. a: No response (NR) / Stable disease (SD); b: Not assessed.</p> <p>Die Ergebnisse der CIMBTR-Analysen zur Wirksamkeit von Tisagenlecleucel untermauern konsistent die Resultate der JULIET-Studie. Dies gilt sowohl für das Gesamtüberleben als auch für den verlässlich hohen Anteil an Patienten mit Gesamtansprechen sowie tiefem Ansprechen (Komplettremission) im Anwendungsgebiet.</p> <p><i>EBMT</i></p> <p>Als zusätzliche Information wird ein erster Bericht aus dem EBMT vom 13. Mai 2020 vorgelegt (11). Dieser Bericht basiert auf einer aggregierten Auswertung vom dem EBMT.</p> <p>Die ersten Ergebnisse des EBMT zeigen eine Gesamtansprechrage von 61 % mit einer Komplett- sowie Teilremission zu jeweils gleichen Teilen der Patienten im Efficacy Evaluable Set (EES; alle infundierten Patienten, welche den Nachverfolgungsbogen zu Tag 100 ausgefüllt hatten) (11). Aufgrund der zum jetzigen Zeitpunkt limitiert vorliegenden Daten aus dem EBMT-Register sind die Anzahl einbezogener Patienten (N = 52 Patienten mit DLBCL, davon n = 41 im EES) sowie die mediane Nachbeobachtungszeit von 3,3 Monaten noch gering. Jedoch zeigen die initialen Auswertungen des Gesamtansprechens sowie der Komplettremission ein konsistentes Bild mit der JULIET-Studie und den vorliegenden Ergebnissen des CIMBTR. Die ebenfalls präliminären Auswertungen zur Sicherheit und Verträglichkeit bestätigen das gute Nutzen-Risiko-Profil von Tisagenlecleucel.</p> <p><i>Auswertungen des CAR-T-Cell Konsortiums</i></p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit dem Dossier vom 16. März 2020 wurden Daten des CAR-T-Cell Konsortiums vorgelegt (12). Es handelt sich bei dieser Auswertung um eine retrospektive multizentrische Analyse von Daten aus bislang 8 US-amerikanischen, akademischen Zentren. Eingeschlossen wurden alle Patienten, welche eine Apherese mit dem Ziel der Herstellung von CAR-T-Zellen im Zeitraum vom 05. Januar 2018 bis 31. Juli 2019 erhielten. Der Datenschnitt für die vorgelegte Auswertung war der 15. Januar 2020.</p> <p>Diese Auswertungen stammen aus einem von Novartis unabhängigen „Investigator Initiated Trial“ (IIT), d.h. einer Untersuchung in der Gesamtverantwortung des CAR-T-Cell Konsortiums. Insgesamt sollen 400 Patienten aus über vierzig Studienzentren einbezogen werden. Zusätzlich zu der bereits vorliegenden Auswertung von Riedel et al. (12) wird mit dieser Stellungnahme noch das Studienprotokoll des Konsortiums eingereicht (13). Weitere Unterlagen liegen Novartis nicht vor.</p> <p>Die Ergebnisse wurden im Dossier vom 16.03.2019 dargestellt und bestätigen die Ergebnisse sowohl aus der klinischen Studie JULIET als auch die bislang vorliegenden Versorgungsdaten aus den Registern CIBMTR und EBMT.</p>	
<p><u>Operationalisierung der primären und sekundären Follow-up Phase der JULIET-Studie</u></p> <p>In der Nutzenbewertung wurde die differenzierte Erhebung der unerwünschten Ereignisse in der primären und der sekundären Follow-up Phase in der JULIET kommentiert.</p>	<p>Eine vollständige Erfassung der unerwünschten Ereignisse erfolgte ab Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion bis zum Studienmonat 12 der primären Nachbeobachtungsphase. Sowohl nach Studienmonat 12 als auch bei Übergang in die sekundäre Nachbeobachtungsphase erfolgte die Erhebung von unerwünschten Ereignissen nur noch selektiv. Der Nachbeobachtungszeitraum der ersten 12 Monate</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der JULIET-Studie wurde eine, mit Behörden abgestimmte differenzierte UE Erhebung für die primäre und die sekundäre Phase definiert. Es wurde der Leitfaden zur Nachverfolgung von Sicherheit und Wirksamkeit sowie zum Risikomanagement von ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products) der EMA gefolgt (14).</p> <p>Das Vorgehen stellt somit sicher, dass zielt darauf ab, alle UE und SUE während der akuten Phase nach Tisagenlecleucel-Gabe zu erfassen, gefolgt von weiteren Phasen (innerhalb von 8 Wochen nach Infusion, 8 Wochen bis 12 Monate nach Infusion und länger als 12 Monate nach Infusion) mit dem jeweiligen Fokus auf der Erfassung von UE, die als medizinisch relevant und im Zusammenhang mit Tisagenlecleucel angesehen werden, um das Sicherheitsprofil von Tisagenlecleucel und die Langzeit-Effekte weiter zu charakterisieren.</p> <p>Patienten werden in der primären Follow-up Phase so lange beobachtet, bis sie aufgrund von Krankheitsprogress, Rezidiv nach Remission, Folgetherapien während Remission (z. B. SZT) oder dem Wunsch, aus der primären Follow-up Phase auszuschneiden, von der primären Follow-up Phase in die sekundäre Follow-up Phase übertreten.</p> <p>In der sekundären Phase handelt es sich hauptsächlich um Patienten mit Krankheitsprogress. Eine Erhebung der UE sowie der Begleitmedikationen würde in dieser Phase hauptsächlich die UE durch Folgebehandlung und/oder UE und Symptomen berichten, die in Verbindung mit der Krankheitsprogression stehen, und dadurch keine eindeutige Zuordnung zu der Tisagenlecleucel-Therapie mehr zuließen.</p>	<p>war in die Phasen „Chemotherapie zur Lymphozytendepletion“, „Infusion bis Studienwoche 8“ und „Studienwoche 9 bis Studienmonat 12“ unterteilt.</p> <p>Innerhalb der ersten auf die Infusion folgenden Wochen wiesen 85,2 % der ITT-Population ein UE CTCAE-Grad 3/4 auf. Von Studienwoche 9 bis zu Studienmonate 12 waren 50,0 % von einem solchen Ereignis betroffen.</p> <p>Schwerwiegende UE (SUE) traten von Infusion bis Woche 8 bei 48,7 % der Patienten der ITT-Population auf. Von Woche 9 bis zu Studienmonat 12 wiesen 30,0% der Patienten ein solches Ereignis auf.</p> <p>Bei 57,4 % der mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten trat ein Zytokin-Freisetzungssyndrom auf. Es stellte das häufigste UE und eines der häufigsten UE vom Schweregrad 3 oder 4 (basierend auf dem Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome (PGS-CRS)) dar.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
<p>Die während der primären Follow-up Phase berichteten unerwünschten Ereignisse bis 12 Monate nach Tisagenlecleucel-Infusion schließen jedes neuauftretende oder sich verschlechternde UE aller Grade ein, wie in Tabelle 3 dargestellt. Ab Monat 12 nach Infusion wird jedes schwerwiegenden UE, darunter UE mit Todesfolge, jedes UE in Zusammenhang mit der Studienbehandlung und jedes UE aufgrund von Infektionen sowie neuauftretende oder sich verschlechternde ausgewählte UE berichtet. Es werden dadurch alle UE und SUE während der akuten Phase nach Gabe als auch medizinisch relevante Langzeit-Effekte erfasst.</p> <p>Für Patienten, die in die sekundäre Follow-up Phase übergangen, wurden neu auftretende oder sich verschlechternde ausgewählte UE berichtet (siehe Tabelle 3).</p> <p>Tabelle 3: Gegenüberstellung der erfassten unerwünschten Ereignisse und Begleitmedikationen sowie der geplanten Visiten während der primären bzw. sekundären Follow-up Phase der JULIET Studie</p>			
	Primäre Follow-up Phase		Sekundäre Follow-up Phase
	<12 Monate	≥12 - 60 Monate nach Infusion	bis 60 Monate nach Infusion
Unerwünschtes Ereignis	Jedes neue oder sich verschlechternde UE aller Grade	<ul style="list-style-type: none"> - Jedes SUE (darunter jedes UE mit Todesfolge) - Jedes UE in Zusammenhang mit Studienbehandlung - Jede Infektion (darunter schwerwiegende Infektionen und Infektionen durch opportunistische Erreger) - Neuauftreten / Verschlechterung: 	Neuauftreten / Verschlechterung: <ul style="list-style-type: none"> o existierende Neurologische Ereignisse o existierende rheumatoide oder andere Autoimmunerkrankungen

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ul style="list-style-type: none"> ○ existierende Neurologische Ereignisse ○ existierende rheumatoide oder andere Autoimmunerkrankungen ○ Hämatologische Erkrankungen ○ UE ≥ Grad 3 oder UE in Zusammenhang mit Tisagenlecleucel ○ Positiv auf replikationskompetentes Lentivirus ○ Vektorinsertion nahe Onkogen ○ Neue Tumorerkrankung ○ Progressive multifokale Leukoenzephalopathie ○ HBV Reaktivierung 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Hämatologische Erkrankungen ○ Unerwartetes UE ≥ Grad 3 oder UE in Zusammenhang mit Tisagenlecleucel ○ Positiv auf replikationskompetentes Lentivirus ○ Vektorinsertion nahe Onkogen ○ Neue Tumorerkrankung ○ Progressive multifokale Leukoenzephalopathie ○ HBV Reaktivierung 	
Begleitmedikation	Jede Medikation	<ul style="list-style-type: none"> - Medikation in Zusammenhang zu den definierten UE und SUE - Erbgutverändernde Medikamente - Bestrahlung und antineoplastische Therapien - Immunoglobulintherapien - Immunsuppressive Medikamente - Investigative Therapien 	Intravenöse Immunoglobulintherapie	
Patientenberichtete	M3, M6	M12, M18, M24, M36, M48, M60	-	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Lebens- qualität				
geplante Visiten	D1, D2, D4, D7, D11, D14, D17, D21, D28, M2, M3, M4, M5, M6, M9	M12, M18, M24, M30, M36, M48, M60	M2, M3, M6, M9, M12, M18, M24, M30, M36, M48, M54, M60	
<p>In der Studie JULIET befanden sich insgesamt alle 115 infundierten Patienten in der primären Follow-up Phase und die mediane Beobachtungsdauer betrug 3,2 Monate (Min: 0,4; Max: 42,3). In die sekundäre Follow-up Phase traten 57 Patienten über und die mediane Beobachtungsdauer betrug 3,7 Monate (Min: 0,1; Max: 30,3).</p>				
<p><u>Vorabinformation zum Datenschnitt vom 20. Februar 2020 mit einer medianen Beobachtungszeit von 40 Monaten</u></p> <p>In dem Dossier vom 16. März 2020 wurde der Datenschnitt der JULIET-Studie vom 01. Juli 2019 dargestellt. Mit der Stellungnahme werden zusätzliche Daten aus dem entsprechend der EMA Auflagen durchgeführten Datenschnitt zum 20. Februar 2020 mit einer medianen Beobachtungszeit von 40 Monaten analog der im Nutzendossier gewählten Darstellung vorgelegt (15) und die verwendeten Quelldaten des Datenschnittes vom 20. Februar 2020 angehängt (16). Der CSR hierzu wird voraussichtlich im November 2020 zur Verfügung stehen.</p> <p>Die Auswertungen zu bisher vom G-BA betrachteten patientenrelevanten Endpunkten so wie Analysen zur Patientendisposition, Patientenfluss,</p>				<p>Bei der Zulassungsstudie JULIET handelt es sich um eine einarmige Phase II-Studie, welche in 27 Zentren weltweit durchgeführt wird. Die Studie ist derzeit noch laufend. Den Befristungsaufgaben der Erstbewertung entsprechend stellt der pharmazeutische Unternehmer die Auswertungen eines Datenschnittes zum 1. Juli 2019 dar.</p> <p>[...]</p> <p>Für die Nutzenbewertung liegen Daten der pivotalen einarmigen Zulassungsstudie JULIET zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>Weiterhin liegen Daten zur Lebensqualität vor. Diese weisen jedoch sehr geringe Rücklaufquoten auf.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<p>Patientencharakteristika, Begleitmedikation, Beschreibung der medianen Beobachtungsdauer auf Basis des aktuellsten Datenschnittes sind im Anhang 4G, welcher der Stellungnahme beiliegt, dargestellt (15). Nachfolgend werden die wesentlichen Ergebnisse des Datenschnittes vom 20. Februar 2020 beschrieben.</p> <p><i>Mortalität (Datenschnitt 20. Februar 2020)</i></p> <p>Der aktuellste Datenschnitt zur JULIET-Studie (Datenschnitt vom 20. Februar 2020) bestätigt unveränderlich die Bildung eines stabilen Plateaus für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) sowohl in der ITT Population als auch dem FAS. Die Überlebensrate zu Monat 30 beträgt 32,5 % (ITT-Population) und 37,3 % (FAS) (siehe Tabelle 4). Die endpunktspezifische mediane Beobachtungsdauer sowie das mediane Gesamtüberleben blieben unverändert.</p> <p>Tabelle 4: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Mortalität mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 20. Februar 2020)</p> <table border="1" data-bbox="165 1106 1200 1390"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 1106 654 1251" rowspan="2">Endpunktkategorie Endpunkt</th> <th colspan="2" data-bbox="654 1106 1200 1161">Tisagenlecleucel</th> </tr> <tr> <th data-bbox="654 1161 900 1251">Full Analysis Set (infundiert)</th> <th data-bbox="900 1161 1200 1251">Enrolled Set (ITT) (eingeschlossen)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="165 1251 654 1345">Gesamtüberleben (OS)</td> <td colspan="2" data-bbox="654 1251 1200 1345"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1345 654 1390">JULIET</td> <td colspan="2" data-bbox="654 1345 1200 1390"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1390 654 1390">OS zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]</td> <td colspan="2" data-bbox="654 1390 1200 1390"></td> </tr> </tbody> </table>	Endpunktkategorie Endpunkt	Tisagenlecleucel		Full Analysis Set (infundiert)	Enrolled Set (ITT) (eingeschlossen)	Gesamtüberleben (OS)			JULIET			OS zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]			<p>Der durchgeführte indirekte Vergleich zur Studie SCHOLAR-1 wird aufgrund von fehlenden Informationen zu relevanten Confoundern und einer somit unzureichenden Adjustierung als wenig valide angesehen. Weitere Unsicherheiten bestehen dahingehend, dass 20 % der Teilnehmenden der Studie JULIET die Einschlusskriterien der Studie SCHOLAR-1 nicht erfüllen. Diesbezüglich ist ebenfalls keine hinreichende Adjustierung möglich.</p> <p>Vor dem Hintergrund dessen, dass die beschriebenen methodischen Unsicherheiten in Bezug auf die Adjustierung bestehen und der Effektschätzer nicht in einer Größenordnung liegt, bei dem man unter Berücksichtigung der Unsicherheiten einen tatsächlichen Effekt ableiten kann, können die vorliegenden Daten nicht zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Zusammenfassend werden die vorliegenden Ergebnisse in der Gesamtschau in ihrem Ausmaß als nicht quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p>[...]</p> <p>Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die</p>
Endpunktkategorie Endpunkt		Tisagenlecleucel													
	Full Analysis Set (infundiert)	Enrolled Set (ITT) (eingeschlossen)													
Gesamtüberleben (OS)															
JULIET															
OS zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]															

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Monat 12	48,2 [38,6; 57,1]	41,0 [32,9; 48,9]	Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt: Die Behandlung mit Tisagenlecleucel stellt einen neuartigen Therapieansatz dar, dessen langfristige Effekte, insbesondere hinsichtlich einer potentiellen Heilung der Patienten, derzeit nicht vollumfänglich beurteilt werden können. Mit der vorliegenden Befristung soll ermöglicht werden, weitergehende Evidenz zu langfristigen Effekten von Tisagenleceucel für patientenrelevante Endpunkte, welche die Fragestellung einer potentiellen Heilung der Patienten möglicherweise beantworten könnten, in die Nutzenbewertung einbeziehen zu können. Auflagen der Befristung: Für die erneute Nutzenbewertung sollen die finalen Ergebnisse der Studie JULIET nach 5 Jahren eingereicht werden. Hinsichtlich eines indirekten Vergleiches sollte geprüft und dargelegt werden, inwieweit auch unter Berücksichtigung einer sich gegebenenfalls zwischenzeitlich weiterentwickelten Daten- und Informationslage ein indirekter Vergleich gegenüber den 5-Jahres-Daten der Studie JULIET Studie herangezogen werden kann. Darüber hinaus sollte geprüft und dargelegt werden, inwieweit für die erneute Nutzenbewertung eine über die Zulassungsbegründende Studie hinausgehende prospektive, vergleichende Evidenz vorliegt oder generiert werden kann, z.B.
Monat 24	40,4 [31,2; 49,5]	33,3 [25,6; 41,2]	
Monat 30	37,3 [28,2; 46,3]	32,5 [24,9; 40,4]	
Monat 33	37,3 [28,2; 46,3]	30,8 [23,3; 38,6]	
Monat 36	36,2 [27,1; 45,2]	29,0 [21,6; 36,8]	
Monat 39	36,2 [27,1; 45,2]	29,0 [21,6; 36,8]	
Monat 42	36,2 [27,1; 45,2]	29,0 [21,6; 36,8]	
Monat 45	36,2 [27,1; 45,2]	29,0 [21,6; 36,8]	
Monat 48	36,2 [27,1; 45,2]	29,0 [21,6; 36,8]	
medianes OS – Monate [95 %-KI]	11,1 [6,6; 23,9]	8,2 [5,8; 11,7]	
FAS: Full Analysis Set [Gesamtauswertungspopulation]; ITT: Intention to Treat [Enrolled Set]; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Patienten gesamt; OS: Overall survival [Gesamtüberleben]			
<p><i>Verträglichkeit (Datenschnitt 20. Februar 2020)</i></p> <p>Die Auswertungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) bestätigen die Ergebnisse des Datenschnittes vom 01. Juli 2019. Alle behandelten Patienten hatten mindestens ein UE. Zeitpunktunabhängig nach Infusion lag der Anteil der Patienten mit einem UE Grad 3 oder 4 nahezu unverändert bei 90,4 %. Dieses Bild zeigt sich ebenfalls bezüglich des Auftretens schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse (aktuell 71,3 % gegenüber 70,4 %).</p> <p>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) der Grade 3 und 4 traten zeitpunktunabhängig mit unveränderter Häufigkeit auf. Die</p>			

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
<p>meist berichteten AESI waren, wie auch im vorangehenden Datenschnitt vom 01. Juli 2019, Infektionen und Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), welche ebenfalls mit nahezu unveränderter Häufigkeit bei 60,9 % bzw. 57,74 % der Patienten berichtet wurden (Tabelle 5).</p>	<p>auch aus Beobachtungsstudien, die zu einem relevanten weitergehenden Erkenntnisgewinn für die Nutzenbewertung beitragen und beispielsweise Informationen zu verabreichten Folgetherapien nach Anwendung von Tisagenlecleucel liefern könnte.</p> <p>Hierfür erachtet der G-BA eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. September 2023 als angemessen.</p>																										
<p>Tabelle 5: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Verträglichkeit (Datenschnitt 20. Februar 2020)</p>	<p>Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für Tisagenlecleucel erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).</p>																										
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="152 730 770 821">Endpunktkategorie Endpunkt</th> <th data-bbox="770 730 1211 821">Tisagenlecleucel</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="152 821 1211 869">Unerwünschte Ereignisse (UE)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 869 770 917">UE alle Grade – n (%)</td> <td data-bbox="770 869 1211 917">gesamt</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 917 770 965">JULIET (N = 115)</td> <td data-bbox="770 917 1211 965">115 (100)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="152 965 1211 1013">Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE-Grade ≥ 3</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1013 770 1061">UE CTCAE-Grade ≥ 3– n (%)</td> <td data-bbox="770 1013 1211 1061">gesamt</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1061 770 1109">JULIET (N = 115)</td> <td data-bbox="770 1061 1211 1109">104 (90,4)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="152 1109 1211 1157">Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1157 770 1204">SUE– n (%)</td> <td data-bbox="770 1157 1211 1204">gesamt</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1204 770 1252">JULIET (N = 115)</td> <td data-bbox="770 1204 1211 1252">82 (71,3)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="152 1252 1211 1300">Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="152 1300 1211 1348">JULIET</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1348 770 1380">AESI – n (%)</td> <td data-bbox="770 1348 1211 1380">gesamt</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunktkategorie Endpunkt	Tisagenlecleucel	Unerwünschte Ereignisse (UE)		UE alle Grade – n (%)	gesamt	JULIET (N = 115)	115 (100)	Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE-Grade ≥ 3		UE CTCAE-Grade ≥ 3– n (%)	gesamt	JULIET (N = 115)	104 (90,4)	Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)		SUE– n (%)	gesamt	JULIET (N = 115)	82 (71,3)	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)		JULIET		AESI – n (%)	gesamt	<p>Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für Tisagenlecleucel aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 6 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt</p>
Endpunktkategorie Endpunkt	Tisagenlecleucel																										
Unerwünschte Ereignisse (UE)																											
UE alle Grade – n (%)	gesamt																										
JULIET (N = 115)	115 (100)																										
Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE-Grade ≥ 3																											
UE CTCAE-Grade ≥ 3– n (%)	gesamt																										
JULIET (N = 115)	104 (90,4)																										
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)																											
SUE– n (%)	gesamt																										
JULIET (N = 115)	82 (71,3)																										
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)																											
JULIET																											
AESI – n (%)	gesamt																										

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<table border="0"> <tr> <td>Alle AESI</td> <td>100 (87,0)</td> </tr> <tr> <td>Zytokin-Freisetzungssyndrom</td> <td>66 (57,4)</td> </tr> <tr> <td>Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie</td> <td>22 (19,1)</td> </tr> <tr> <td>Infektionen</td> <td>70 (60,9)</td> </tr> <tr> <td>Hämatopoetische Zytopenie (länger als bis Tag 28)</td> <td>52 (45,2)</td> </tr> <tr> <td>Tumorlysesyndrom</td> <td>2 (1,7)</td> </tr> <tr> <td>Schwerwiegende neurologische Ereignisse¹</td> <td>27 (23,5)</td> </tr> </table>	Alle AESI	100 (87,0)	Zytokin-Freisetzungssyndrom	66 (57,4)	Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie	22 (19,1)	Infektionen	70 (60,9)	Hämatopoetische Zytopenie (länger als bis Tag 28)	52 (45,2)	Tumorlysesyndrom	2 (1,7)	Schwerwiegende neurologische Ereignisse ¹	27 (23,5)	
Alle AESI	100 (87,0)														
Zytokin-Freisetzungssyndrom	66 (57,4)														
Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie	22 (19,1)														
Infektionen	70 (60,9)														
Hämatopoetische Zytopenie (länger als bis Tag 28)	52 (45,2)														
Tumorlysesyndrom	2 (1,7)														
Schwerwiegende neurologische Ereignisse ¹	27 (23,5)														
<p>AESI: Adverse Event of Special Interest [<i>Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse</i>]; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EMA: European Medicines Agency [<i>Europäische Arzneimittel-Agentur</i>]; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p> <p>¹ 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.</p>															
<p><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt 20. Februar 2020)</i></p> <p>In der FAS-Population sind die Auswertungen des FACT-Lym Fragebogens zum Datenschnitt 20. Februar 2020 bzgl. der mittleren Verbesserung sowie des Anteils von Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung für den FACT-Lym TOI, den FACT-Lym Total Score und den FACT-G Total Score zu den Zeitpunkten 3, 12 und 18 Monate identisch mit den Resultaten des Datenschnittes vom 01. Juli 2019.</p>															

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Veränderungen des Mittelwertes nach 24 Monaten sind mit 5,4 (FACT-Lym TOI); 7,7 (FACT-Lym Total Score) bzw. 5,3 Punkten (FACT-G Total Score) etwas geringer als bei der Auswertung des Datenschnittes zum 01. Juli 2019. Veränderungen im Vergleich zu Studienbeginn wurden in der ITT-Population nicht erfasst.</p> <p>In den Auswertungen des Fragebogens SF-36 in der FAS-Population ergaben sich ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Datenschnitten bis Monat 24. Aufgrund des späteren Datenschnittes liegen für die Auswertung zum 20. Februar 2020 Daten von 18 statt 9 Patienten zu Monat 36 vor. Die mittlere Veränderung des Physical Component Summary (PCS) lag gegenüber Studienbeginn bei 4,2 Punkten (SD: 11,93) mit einer klinisch relevanten Verbesserung bei 44 % (n = 8/18) der Patienten. Für den Mental Component Summary (MCS) lagen diese Ergebnisse bei ebenfalls 4,2 Punkten (SD): 10,93) sowie bei 55,6 % (n = 10/18) der Patienten.</p> <p>In der ITT-Population bestätigen die Daten vom 20. Februar 2020 somit die Auswertungen des vorangehenden Datenschnittes vom 01. Juli 2019 (siehe Tabelle 6).</p> <p>Tabelle 6: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt 20. Februar 2020)</p>	

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Endpunktkategorie Endpunkt	Tisagenlecleucel		
	Full Analysis Set (infundiert)	ITT (eingeschlossen)	
FACT-Lym Total Score – Im Zeitverlauf			
JULIET			
N' zu Studienbeginn bzw. Screening	107	41	
MW (SD) zu Studienbeginn bzw. Screening	121,2 (23,98)	117,7 (22,13)	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach 3 Monaten (MID 11,2), n/N' (%)	16/46 (34,8)	n. b.	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach 12 Monaten (MID 11,2), n/N' (%)	14/33 (42,4)	n. b.	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach 18 Monaten (MID 11,2), n/N' (%)	14/30 (46,7)	n. b.	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach 24 Monaten (MID 11,2), n/N' (%)	12/25 (48,0)	n. b.	
SF-36 PCS – Im Zeitverlauf			
JULIET			
N zu Studienbeginn bzw. Screening	110	39	
MW (SD) zu Studienbeginn bzw. Screening	44,5 (9,24)	41,9 (8,46)	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach 3 Monaten (MID 3), n/N' (%)	21/68 (30,9)	n. b.	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach 12 Monaten (MID 3), n/N' (%)	14/34 (41,2)	n. b.	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach 18 Monaten (MID 3), n/N' (%)	15/31 (48,4)	n. b.	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach 24 Monaten (MID 3), n/N' (%)	6/26 (23,1)	n. b.	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach 36 Monaten (MID 3), n/N' (%)	8/18 (44,4)	n. b.
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach 48 Monaten (MID 3), n/N' (%)	1/1 (100,0)	n. b.
SF-36 MCS – Im Zeitverlauf JULIET		
N' zu Studienbeginn bzw. Screening	110	39
MW (SD) zu Studienbeginn bzw. Screening	47,9 (10,50)	47,7 (10,32)
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach 3 Monaten (MID 3), n/N' (%)	26/68 (38,2)	n. b.
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach 12 Monaten (MID 3), n/N' (%)	10/34 (29,4)	n. b.
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach 18 Monaten (MID 3), n/N' (%)	12/31 (38,7)	n. b.
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach 24 Monaten (MID 3), n/N' (%)	11/26 (42,3)	n. b.
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach 36 Monaten (MID 3), n/N' (%)	10/18 (55,6)	n. b.
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach 48 Monaten (MID 3), n/N' (%)	0/1 (0,0)	n. b.
FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); MCS: Mental component summary [Mentale Summenskala]; MID: Minimal important difference [Kleinster relevanter Unterschied]; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; N': Anzahl auswertbarer Patienten; n. b.: Lebensqualität wurde zwischen Baseline und vor Infusion nicht erhoben; PCS: Physical component summary [Körperliche Summenskala] SF-36: 36 Item Short Form Health Survey; SD: Standard deviation [Standardabweichung].		
Die Ergebnisse dieses entsprechend der EMA Auflage durchgeführten Datenschnittes vom 20. Februar 2020 bestätigen die getroffenen Schlussfolgerungen in dem am 16. März 2020 eingereichten Dossier.		

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tisagenlecleucel bietet Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie eine kurative Therapieoption, für die es bisher keinen solchen Ansatz mehr gab. Dies gilt insbesondere angesichts der stabilen Überlebensraten ab Monat 36 in der ITT-Population und dem FAS.</p> <p>Ohne diese Therapiemöglichkeit weisen diese Patienten eine fatale Prognose auf. Es verbleiben meist nur noch wenige Monate an Lebenszeit. Die Therapie mit Tisagenlecleucel ist ein Durchbruch in der Behandlung dieser austherapierten Patientengruppe und bietet diesen Patienten endlich eine Chance auf Heilung bei gleichzeitig guter Lebensqualität.</p>	
<p><u>Ergänzende Ausführungen zur Auswertung der AESI</u></p> <p>Die Auflistung der AESI aufgrund identifizierter bzw. potenzieller Risiken erfolgte nach der im Risk Management Plan (RMP) Version 3.0 spezifizierten Listung auf Seite 56 f. bzw. Seite 57 f.. Die für Tisagenlecleucel wichtige potenzielle Risiken umfassen Hirnödeme, die Entstehung von replikationskompetenten Lentiviren, sekundäre Neoplasien, das Neuauftreten bzw. die Exazerbation von Autoimmunerkrankungen, hämatologische Erkrankungen (darunter Aplastische Anämie sowie Knochenmarksversagen), Exazerbation von Graft-versus-Host-Reaktion, Übertragung von Infektionserregern und die Abnahme der Zellviabilität aufgrund unsachgemäßer Behandlung des Produktes (17).</p> <p>In der Nutzenbewertung wurde richtig bemerkt, dass die Auswertung der potenziellen AESI in Modul 4 nicht dargestellt wurden. Die Auswertungen zu den potenziellen AESIs werden nachgereicht und im folgendem dargestellt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Von acht definierten unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse basierend auf potenziellen Risiken traten in der Studie JULIET vier auf, darunter Hämatologische Erkrankungen, Neuauftreten oder Exazerbation von Autoimmunerkrankungen, sekundäre maligne Erkrankungen sowie Hirnödeme .</p> <p>In der Studie JULIET trat der überwiegende Anteil der AESI innerhalb von 8 Wochen nach Infusion mit Tisagenlecleucel auf. Zeitpunktunabhängig trat über die gesamte Studiendauer nach Tisagenlecleucel-Infusion mindestens ein AESI basierend auf potenziellen Risiken jeglichen Grades bei insgesamt 77,4 % der Patienten bzw. von Grad 3 oder 4 bei 75,7 % der Patienten auf (Tabelle 7). Während der Lymphozytendepletion trat bei 45,0 % der Patienten mindestens ein AESI jeglichen Grades auf, bei 41,3 % in Form von Grad 3 oder 4. Vor Behandlung betrug der Anteil an Patienten mit mindestens einem AESI jeglichen Grades 56,3 % bzw. für Grad 3 oder 4 51,5 %. Mit der Studienmedikation assoziierte AESI basierend auf potenziellen Risiken jeglichen Grades traten bei insgesamt 49,6 % der Patienten bzw. von Grad 3 oder 4 bei 45,6 % der Patienten auf, während die therapieassoziierten AESI während der Lymphozytendepletion bei nur 2 Patienten (1,8 %) auftraten (Tabelle 8) (18).</p> <p>Unter den AESI basierend auf potenziellen Risiken traten vorrangig hämatologische Erkrankung bei 77,4 % der Patienten auf, die zu einem hohen Anteil von Grad 3 oder 4 waren und innerhalb der ersten 8 Wochen nach Tisagenlecleucel Infusion auftraten. Hämatologische Erkrankungen traten auch unabhängig von Tisagenlecleucel vor der Behandlung bei 55,7 % und während der Lymphozytendepletion bei 44,0 % der Patienten</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																	
<p>auf. Mit der Studienmedikation assoziiert waren Hämatologische Erkrankungen bei 49,6 % der Patienten nach Tisagenlecleucel-Infusion und bei 1,8 % der Patienten während der Lymphozytendepletion.</p> <p>Sekundäre maligne Erkrankungen traten bei 7,8 % der Patienten eher in späteren Phasen nach Tisagenlecleucel-Infusion auf, von denen nur ein Ereignis in Zusammenhang mit der Studienmedikation gebracht wurde.</p> <p>Das Neuauftreten/Exazerbation von Autoimmunerkrankungen sowie zerebrale Ödeme traten bei jeweils einem Patienten (0,9 %) innerhalb der ersten 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion auf und bei der Entstehung des Hirnödems wurde ein Zusammenhang zur Studienmedikation vermutet.</p> <p>Tabelle 7: Ergebnisse für Endpunkt AESI basierend auf potenziellen Risiken aus Studie JULIET mit dem zu bewertenden Arzneimittel</p> <table border="1" data-bbox="163 900 1207 1339"> <thead> <tr> <th data-bbox="163 900 387 1058">JULIET Datenschnitt: 01.07.2019 AESI (potenzielle Risiken)</th> <th data-bbox="387 900 521 1058">vor Behandlung</th> <th data-bbox="521 900 656 1058">Während Lympho- depletion</th> <th data-bbox="656 900 790 1058">Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion</th> <th data-bbox="790 900 925 1058">innerhalb 8 Wochen nach Infusion</th> <th data-bbox="925 900 1059 1058">ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion</th> <th data-bbox="1059 900 1207 1058">ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="163 1058 387 1121">Gesamt</td> <td data-bbox="387 1058 521 1121">94 (56,3)</td> <td data-bbox="521 1058 656 1121">49 (45,0)</td> <td data-bbox="656 1058 790 1121">89 (77,4)</td> <td data-bbox="790 1058 925 1121">88 (76,5)</td> <td data-bbox="925 1058 1059 1121">34 (34,0)</td> <td data-bbox="1059 1058 1207 1121">9 (19,1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1121 387 1161">CTCAE-Grad 3</td> <td data-bbox="387 1121 521 1161">32 (19,2)</td> <td data-bbox="521 1121 656 1161">19 (17,4)</td> <td data-bbox="656 1121 790 1161">21 (18,3)</td> <td data-bbox="790 1121 925 1161">28 (24,3)</td> <td data-bbox="925 1121 1059 1161">7 (7,0)</td> <td data-bbox="1059 1121 1207 1161">5 (10,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1161 387 1201">CTCAE-Grad 4</td> <td data-bbox="387 1161 521 1201">54 (32,3)</td> <td data-bbox="521 1161 656 1201">26 (23,9)</td> <td data-bbox="656 1161 790 1201">66 (57,4)</td> <td data-bbox="790 1161 925 1201">57 (49,6)</td> <td data-bbox="925 1161 1059 1201">23 (23,0)</td> <td data-bbox="1059 1161 1207 1201">2 (4,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1201 387 1265">Hämatologische Erkrankungen</td> <td data-bbox="387 1201 521 1265">93 (55,7)</td> <td data-bbox="521 1201 656 1265">48 (44,0)</td> <td data-bbox="656 1201 790 1265">89 (77,4)</td> <td data-bbox="790 1201 925 1265">88 (76,5)</td> <td data-bbox="925 1201 1059 1265">32 (32,0)</td> <td data-bbox="1059 1201 1207 1265">8 (17,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1265 387 1305">CTCAE-Grad 3</td> <td data-bbox="387 1265 521 1305">31 (18,6)</td> <td data-bbox="521 1265 656 1305">18 (16,5)</td> <td data-bbox="656 1265 790 1305">21 (18,3)</td> <td data-bbox="790 1265 925 1305">28 (24,3)</td> <td data-bbox="925 1265 1059 1305">7 (7,0)</td> <td data-bbox="1059 1265 1207 1305">2 (4,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1305 387 1339">CTCAE-Grad 4</td> <td data-bbox="387 1305 521 1339">54 (32,3)</td> <td data-bbox="521 1305 656 1339">26 (23,9)</td> <td data-bbox="656 1305 790 1339">66 (57,4)</td> <td data-bbox="790 1305 925 1339">57 (49,6)</td> <td data-bbox="925 1305 1059 1339">22 (22,0)</td> <td data-bbox="1059 1305 1207 1339">2 (4,3)</td> </tr> </tbody> </table>	JULIET Datenschnitt: 01.07.2019 AESI (potenzielle Risiken)	vor Behandlung	Während Lympho- depletion	Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion	innerhalb 8 Wochen nach Infusion	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion	Gesamt	94 (56,3)	49 (45,0)	89 (77,4)	88 (76,5)	34 (34,0)	9 (19,1)	CTCAE-Grad 3	32 (19,2)	19 (17,4)	21 (18,3)	28 (24,3)	7 (7,0)	5 (10,6)	CTCAE-Grad 4	54 (32,3)	26 (23,9)	66 (57,4)	57 (49,6)	23 (23,0)	2 (4,3)	Hämatologische Erkrankungen	93 (55,7)	48 (44,0)	89 (77,4)	88 (76,5)	32 (32,0)	8 (17,0)	CTCAE-Grad 3	31 (18,6)	18 (16,5)	21 (18,3)	28 (24,3)	7 (7,0)	2 (4,3)	CTCAE-Grad 4	54 (32,3)	26 (23,9)	66 (57,4)	57 (49,6)	22 (22,0)	2 (4,3)	
JULIET Datenschnitt: 01.07.2019 AESI (potenzielle Risiken)	vor Behandlung	Während Lympho- depletion	Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion	innerhalb 8 Wochen nach Infusion	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion																																												
Gesamt	94 (56,3)	49 (45,0)	89 (77,4)	88 (76,5)	34 (34,0)	9 (19,1)																																												
CTCAE-Grad 3	32 (19,2)	19 (17,4)	21 (18,3)	28 (24,3)	7 (7,0)	5 (10,6)																																												
CTCAE-Grad 4	54 (32,3)	26 (23,9)	66 (57,4)	57 (49,6)	23 (23,0)	2 (4,3)																																												
Hämatologische Erkrankungen	93 (55,7)	48 (44,0)	89 (77,4)	88 (76,5)	32 (32,0)	8 (17,0)																																												
CTCAE-Grad 3	31 (18,6)	18 (16,5)	21 (18,3)	28 (24,3)	7 (7,0)	2 (4,3)																																												
CTCAE-Grad 4	54 (32,3)	26 (23,9)	66 (57,4)	57 (49,6)	22 (22,0)	2 (4,3)																																												

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
Sekundäre maligne Erkrankungen	1 (0,6)	1 (0,9)	9 (7,8)	1 (0,9)	4 (4,0)	4 (8,5)									
CTCAE-Grad 3	1 (0,6)	1 (0,9)	4 (3,5)	0	1 (1,0)	3 (6,4)									
CTCAE-Grad 4	0	0	3 (2,6)	0	2 (2,0)	1 (2,1)									
Neuaufreten oder Exazerbation von Autoimmunerkrankungen	0	0	1 (0,9)	1 (0,9)	0	0									
CTCAE-Grad 3	0	0	0	0	0	0									
CTCAE-Grad 4	0	0	1 (0,9)	1 (0,9)	0	0									
Hirnödem	0	0	1 (0,9)	1 (0,9)	0	0									
CTCAE-Grad 3	0	0	0	0	0	0									
CTCAE-Grad 4	0	0	0	0	0	0									

Tabelle 8: Ergebnisse für Endpunkt AESI basierend auf potenziellen Risiken, bei denen ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wird, aus Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

JULIET Datenschnitt: 01.07.2019 AESI (potenzielle Risiken) vermuteter Zusammenhang mit Studienmedikation	Während Lympho- depletion	Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion	innerhalb 8 Wochen nach Infusion	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion
	109 (100 %)	115 (100 %)	115 (100 %)	100 (100 %)	47 (100 %)
Gesamt	2 (1,8)	57 (49,6)	53 (46,1)	18 (18,0)	2 (4,3)
CTCAE-Grad 3	0	20 (17,4)	23 (20,0)	2 (2,0)	1 (2,1)
CTCAE-Grad 4	1 (0,9)	32 (27,8)	25 (21,7)	12 (12,0)	1 (2,1)
Hämatologische Erkrankungen	2 (1,8)	57 (49,6)	53 (46,1)	18 (18,0)	2 (4,3)
CTCAE-Grad 3	0	20 (17,4)	23 (20,0)	2 (2,0)	0

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>CTCAE-Grad 4</i>	1 (0,9)	32 (27,8)	25 (21,7)	12 (12,0)	1 (2,1)	
Hirnödem	0	1 (0,9)	1 (0,9)	0	0	
<i>CTCAE-Grad 3</i>	0	0	0	0	0	
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	0	0	0	
Sekundäre maligne Erkrankungen	0	1 (0,9)	0	0	1 (2,1)	
<i>CTCAE-Grad 3</i>	0	1 (0,9)	0	0	1 (2,1)	
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	0	0	0	
<p>Darüber hinaus wurde in der Nutzenbewertung angemerkt, dass die Operationalisierung der UE von besonderem Interesse (AESI) basierend auf dem Risk Management Plan Version 1.3 vom 30. November 2018 aufgeführten UE geändert wurde, jedoch ohne Änderung des Studienprotokolls und ohne Spezifizierung im SAP.</p> <p>Wie im Studienprotokoll vordefiniert (Kapitel 8 und 10) werden die AESI regelmäßig unter Berücksichtigung von Sicherheitsdaten aus laufenden klinischen Studien innerhalb des Tisagenlecleucel Entwicklungsprogramms re-evaluiert und bewertet. Eine Anpassung der AESI aufgrund neuer Sicherheitssignale kann ohne explizite Protokolländerung umgesetzt werden. Das aktuellste AESI-Update aus dem RMP 3.0 wurde für die Berichterstellung verwendet.</p>						

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
<p><u>Aktuelle Fachinformation und aktueller Risk-Management-Plan</u></p> <p><i>Fachinformation</i></p> <p>Die mit dem Dossier zur Neubewertung von Tisagenlecleucel (Kymriah®) eingereichte Fachinformation für die beiden im Dossier dargestellten Anwendungsgebiete:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anwendungsgebiet A: Rezidierte oder refraktäre pädiatrische akute lymphatische B-Zell-Leukämie (pädALL) • Anwendungsgebiet B: Rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) <p>spiegelt den Stand der Information zum September 2018 wider.</p> <p>Es liegt seit der Einreichung des Dossiers am 16.03.2020 eine aktualisierte Version der Fachinformation vor, welche dieser Stellungnahme beigelegt wurde (1). Es ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Änderungen. Nachfolgend werden die wesentlichen Änderungen zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 9: Zusammenfassung der wesentlichen Änderungen in der Fachinformation Stand März 2020</p> <table border="1" data-bbox="165 1158 1205 1394"> <thead> <tr> <th>Abschnitt der FI</th> <th>Formulierung Stand Sept. 2018^a</th> <th>Formulierung Stand Mrz. 2020^b</th> <th>Relevanz für die Nutzenbewertung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2.2</td> <td>1 bis 3 Infusionsbeutel enthalten insgesamt $1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8 CAR-positive</td> <td>1 <i>oder mehrere</i> Infusionsbeutel enthalten insgesamt $1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8</td> <td><i>Keine.</i> Die Gesamtzahl der CAR-positiven lebensfähigen Zellen bleibt ebenso</td> </tr> </tbody> </table>	Abschnitt der FI	Formulierung Stand Sept. 2018 ^a	Formulierung Stand Mrz. 2020 ^b	Relevanz für die Nutzenbewertung	2.2	1 bis 3 Infusionsbeutel enthalten insgesamt $1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8 CAR-positive	1 <i>oder mehrere</i> Infusionsbeutel enthalten insgesamt $1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8	<i>Keine.</i> Die Gesamtzahl der CAR-positiven lebensfähigen Zellen bleibt ebenso	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
Abschnitt der FI	Formulierung Stand Sept. 2018 ^a	Formulierung Stand Mrz. 2020 ^b	Relevanz für die Nutzenbewertung						
2.2	1 bis 3 Infusionsbeutel enthalten insgesamt $1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8 CAR-positive	1 <i>oder mehrere</i> Infusionsbeutel enthalten insgesamt $1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8	<i>Keine.</i> Die Gesamtzahl der CAR-positiven lebensfähigen Zellen bleibt ebenso						

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lebensfähige T-Zellen.	CAR-positive lebensfähige T-Zellen	unverändert wie die Dosierung von Tisagenlecleucel. Keine Änderung bei Applikation, Dosierung oder Kosten.	
4.1	Kymriah wird angewendet zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (...) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie.	Kymriah wird angewendet zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis <u>einschließlich 25 Jahren</u> mit refraktärer oder rezidivierter (...) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie.	<u>Keine.</u> Die Formulierung verdeutlicht, dass das zugelassene Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2018 Patienten bis inkl. 25 Jahren einschließt. Dies wurde durch die Konkretisierung klargestellt. Es ergeben sich keine Änderungen hinsichtlich der Patientenzahlen.	
4.2	Vor der Infusion müssen mindestens vier Dosen Tocilizumab zur Anwendung beim Auftreten eines ZFS und eine Notfallausrüstung verfügbar sein.	Vor der Infusion müssen <u>für jeden Patienten Tocilizumab</u> zur Anwendung beim Auftreten eines ZFS und eine Notfallausrüstung verfügbar sein. <u>Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden Zugang zu</u>	<u>Keine.</u> Die Formulierung aktualisiert die Anforderungen an das Behandlungszentrum. Dosierung, Wirksamkeit oder Sicherheit der Anwendung werden davon nicht beeinflusst.	

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<u>zusätzlichen Dosen von Tocilizumab haben.</u>	
4.2	N.e.	<u>Wenn das zu verabreichende Volumen von Kymriah ≤ 20 ml ist, kann die intravenöse Bolusgabe als alternative Verabreichungsmethode gewählt werden.</u>	<u>Keine.</u> Diese Option wurde neu eingefügt. Wirksamkeit oder Sicherheit der Anwendung werden davon nicht beeinflusst.
4.2	Die Patienten sollten angewiesen werden, mindestens 4 Wochen nach der Infusion in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung zu bleiben.	Die Patienten sollten angewiesen werden, mindestens 4 Wochen nach der Infusion in der Nähe <u>(bis zu 2 Stunden Anfahrt)</u> einer qualifizierten klinischen Einrichtung zu bleiben.	<u>Keine.</u> Diese Spezifizierung konkretisiert die allgemeine Angabe „in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung“.
4.4	Die Risikofaktoren zur Entstehung eines schweren ZFS bei erwachsenen DLBCL-Patienten sind nicht bekannt.	<u>Als ein Risikofaktor für die Entstehung eines schweren ZFS bei erwachsenen DLBCL-Patienten wurde eine hohe Tumorlast vor der Infusion von Kymriah identifiziert.</u>	<u>Keine.</u> Der Risikofaktor wurde ergänzt. Das ZFS wurde hinsichtlich des Auftretens und des Schweregrades im Dossier bereits berichtet.
a: Kymriah® 1,2 × 10 ⁶ bis 6 × 10 ⁸ Zellen Infusionsdispersion: Fachinformation Stand: 09.2018.			

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>b: Kymriah® 1,2 × 10⁶ bis 6 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion: Fachinformation Stand: 03.2020. EMA: European Medicines Agency [<i>Europäische Arzneimittel-Agentur</i>]; FI: Fachinformation; N. e.: Nicht enthalten; ZFS: Zytokin-Freisetzungssyndrom</p> <p><i>Risiko-Management-Plan</i></p> <p>Mit der Einreichung des Dossiers zur Nutzenbewertung am 16.03.2020 wurde der zu diesem Zeitpunkt gültige RMP Version 1.3 vorgelegt. Mit dieser Stellungnahme wird der aktuelle RMP in der Version 3.0 angefügt, mit Gültigkeit zum 01.05.2020 und die Version 2.1 des RMP (Implementierung am 27.03.2020) ersetzt.</p> <p>Am 28.08.2019 wurde bei der EMA eine Änderung der Fachinformation und Gebrauchsinformation beantragt (Verfahren EMEA/H/C/004090/II/0013/G). In diesem Verfahren wurde der EMA auch die aktualisierte Version 2.0 des RMP vorgelegt. Während des Bewertungsverfahrens forderte die EMA (PRAC) Änderungen des RMP, welche von Novartis in die Version 2.1 des RMP 2.1 implementiert wurden. Der RMP Version 2.1 wurde am 03.03.2020 von der EMA genehmigt und am 27.03.2020 in Kraft gesetzt.</p> <p>Am Ende des Verfahrens EMEA/H/C/004090/II/0013/G ergaben sich kurzfristige Änderungen in der Fach- und Gebrauchsinformation. Da diese Änderungen nicht im RMP Version 2.1 implementiert waren, wurde der RMP in einem anschließenden Verfahren (EMEA/H/C/004090/IB/0019) an die Fach- und Gebrauchsinformation angepasst. Die Version 3.0 des RMP wurde am 21.04.2020 von der EMA genehmigt und am 01.05.2020 in Kraft gesetzt.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Neben der aktuellen Version 3.0 des RMP werden zusätzlich die Zusammenfassungen der wesentlichen Änderungen jeweils der RMP Versionen 1.3 zu 2.0, 2.0 zu 2.1 und 2.1 zu 3.0 in englischer Sprache dem Anhang der Stellungnahme beigelegt. (17, 19-21)	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------

Literaturverzeichnis

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kymriah® [online]. Stand: 03.2020. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 21.07.2020]. 2020.
2. Jaglowski, S., Hu, Z.-H., Zhang, Y., Kamdar, M., Ghosh, M. et al. Tisagenlecleucel Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Adults with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Real World Experience from the Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR) Cellular Therapy (CT) Registry. Presentation. ASH Annual Meeting 2019.
3. van Kampen, R. J., Canals, C., Schouten, H. C., Nagler, A., Thomson, K. J. et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011; 29(10): 1342-8.
4. Hunter, B. D., Herr, M., Meacham, P. J., Barlaskar, F., Evans, A. G. et al. Late Relapses After High-dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation in Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma in the Rituximab Era. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017; 17(3): 145-51.
5. Maurer, M. J., Ghesquières, H., Jais, J. P., Witzig, T. E., Haioun, C. et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014; 32(10): 1066-73.
6. Maurer, M. J., Habermann, T. M., Shi, Q., Schmitz, N., Cunningham, D. et al. Progression-free survival at 24 months (PFS24) and subsequent outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) enrolled on randomized clinical trials. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2018; 29(8): 1822-7.
7. Novartis. Annual Safety Report - CCTL019B2401 - Non-Interventional Study Protocol with secondary use of data. Stand: 12.09.2019. 2019.
8. Novartis. Non-Interventional Study Protocol (PASS) with secondary use of data - CCTL019B2401 Registry study to assess the long term safety of patients with B lymphocyte malignancies treated with tisagenlecleucel. Version 01. Stand: 27.08.2018. 2018.
9. Novartis. Non-Interventional Study Protocol (PASS) with secondary use of data - CCTL019B2401 Registry study to assess the long-term safety of patients with B lymphocyte malignancies treated with tisagenlecleucel. Version 02. Stand: 12.11.2019. 2019.
10. Novartis. Statistical Analysis Plan (SAP) - CCTL019B2401 - Registry study to assess the long term safety of patients with B lymphocyte malignancies treated with tisagenlecleucel. Final 3.0. Stand: 24.06.2020. 2020.
11. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). EBMT Report - Novartis CCTL019B2401. Stand: 13.05.2020. 2020.
12. Riedell P. A., Brower J., Nastoupil L. J., Pennisi M., Maziarz R. T. et al. A Multicenter Retrospective Analysis of Outcomes and Toxicities with Commercial Axicabtagene Ciloleucel and Tisagenlecleucel for Relapsed/Refractory Aggressive B-Cell Lymphomas. CAR T-Cell Consortium 2020.
13. Porter, D. L. A Retrospective Analysis of Outcomes, Resource Utilization, Patterns of Use and Predictors of Response and Toxicity Among Patients Receiving Commercial CAR T-Cell Therapy for B-NHL. Stand: 23.05.2019. 2019.
14. European Medicines Agency (EMA). Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of Advanced Therapy Medicinal Products - Draft. Stand: 25.01.2018. 2018.

15. Novartis. Anhang 4-G zur Stellungnahme Tisagenlecleucel 2020 - CTL019C2201 (JULIET) - Ergebnisse der Dimension Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit (Datenschnitt 20. Februar 2020). 2020.
16. Novartis. Analysen des Datenschnitts 20. Februar 2020 der Studie JULIET. 2020.
17. Novartis. EU Safety Risk Management Plan (RMP) - CTL019 Tisagenlecleucel - Version 3.0. Stand: 20.03.2020. 2020.
18. Novartis. Nachreichung: Zusätzliche Analysen zur Stellungnahme Tisagenlecleucel (DLBCL), Verfahrensnummer 2020-03-15-D-530. Stand: 22.07.2020. 2020.
19. Novartis. EU Safety Risk Management Plan (RMP) - CTL019 Tisagenlecleucel - Changes Version 2.0 vs. Version 1.3. Stand: 02.08.2019. 2019.
20. Novartis. EU Safety Risk Management Plan (RMP) - CTL019 Tisagenlecleucel - Changes Version 2.1 vs. Version 2.0. Stand: 17.01.2020. 2020.
21. Novartis. EU Safety Risk Management Plan (RMP) - CTL019 Tisagenlecleucel - Changes Version 3.0 vs. Version 2.1. Stand: 20.03.2020. 2020.

5.2 Stellungnahme: Gilead Sciences GmbH

Datum	16.07.2020
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel/ Kymriah® (Anwendungsgebiet DLCBL)
Stellungnahme von	<i>Gilead Sciences GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 56, Z. 10- 20	<p>Anmerkung: Der G-BA verweist auf die unterschiedlichen Populationen, auf deren Basis die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte ausgewertet wurden und sieht einzig die Auswertungen mit Bezug auf die ITT-Population als relevant für die Bewertung des Zusatznutzens an.</p> <p>Position Gilead Sciences: Grundsätzlich vertritt Gilead Sciences die Position, dass die Verwendung der ITT-Population als Auswertungsprinzip am ehesten den Verhältnissen in der täglichen klinischen Praxis entspricht – so werden dadurch z. B. das versehentliche oder absichtliche Weglassen von Arzneimitteln durch die Patienten oder auch Dosierungsfehler nachgeahmt. Aufgrund der Besonderheiten der autologen CAR-T-Zell-Therapie erachtet Gilead Sciences jedoch die zusätzliche Betrachtung der Auswertung auf Basis der FAS-Population (Patienten, die eine Behandlung mit Tisagenlecleucel erhalten haben) als sinnvoll und notwendig.</p> <p>Das Konzept der autologen CAR-T-Zell-Therapie beruht auf individualisiert hergestellten genetisch veränderten Immunzellen des einzelnen Patienten. Im Fall von Tisagenlecleucel werden diese ex vivo modifiziert, so dass sie einen gegen die relevante Tumorzelle gerichteten Antigenrezeptor exprimieren. Die lebensfähigen Anti-</p>	<p>167 Patienten sind in die Studie JULIET eingeschlossen worden. Die Patienten sind in 2 Kohorten unterteilt in Abhängigkeit der Produktionsstätte (Hauptkohorte: US-Produktionsstätte n = 147; Kohorte A: europäische Produktionsstätte n = 20).</p> <p>Zu Studieneinschluss waren die eingeschlossenen Patienten (ITT-Population) im Median 58 Jahre alt. Sie wiesen einen ECOG-Status von 0 oder 1 auf. Der Großteil der Patienten befand sich in Krankheitsstadium IV und 79,6 % der Patienten wies in Bezug auf den IPI-Score ≥ 2 Risikofaktoren auf. Die meisten Patienten hatten 2 vorherige Therapien erhalten. 44,3 % der Patienten der ITT-Population waren zuvor mit einer Stammzelltransplantation therapiert worden.</p> <p>Von den 167 eingeschlossenen Patienten haben 115 (68,9 %) eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten. Gründe für einen Abbruch vor Erhalt der Infusion waren im Wesentlichen der Eintritt eines Todesereignisses, die Entscheidung des Arztes oder ein Tisagenlecleucel-Herstellungsfehler. Zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnittes befanden sich noch 17,4 % der ITT-Population in der primären Nachbeobachtung.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>CD19 CAR-positiven T-Zellen werden expandiert und dem Patienten reinfundiert, wo sie die CD19-exprimierenden Zielzellen erkennen und eliminieren können.</p> <p>Bei Tisagenlecleucel handelt es sich somit um eine Therapie, die einmalig und ausschließlich durch medizinisches Fachpersonal verabreicht wird, dass durch zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen gesondert in der Handhabung der Therapie geschult wird. Somit ist es bei sachgerechter Anwendung ausgeschlossen, dass es zu durch den Patienten ausgelösten Medikationsfehlern kommt. Zudem ist aufgrund der verfahrensbedingten Wartezeiten bei der Anwendung der Therapie (Berücksichtigung des Herstellungsprozesses der CAR-T-Zellen, Erfordernis einer konditionierenden Chemotherapie) bei ausschließlicher Betrachtung der ITT-Population für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte tendenziell von einer Unterschätzung des Effektes auszugehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Daten der FAS-Population sollten bei der Beurteilung der Wirksamkeitsendpunkte berücksichtigt werden.</p>	
<p>Abkürzung: CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; FAS: Full Analysis Set; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITT: Intention-to-treat</p>		

5.3 Stellungnahme: bluebird bio GmbH

Datum	21.07.2020
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel/ Kymriah® - 2020-03-15-D-529
Stellungnahme von	<i>bluebird bio GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund:</p> <p>Am 01.07.2020 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für den Wirkstoff Tisagenlecleucel (Kymriah®) nach Ablauf der Befristung. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bewertete die Patientenzahlen und Therapiekosten.</p> <p>Kymriah wird angewendet zur Behandlung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierender (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL) - erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. <p>bluebird bio nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des G-BA in beiden vorliegenden Zielpopulationen zu Tisagenlecleucel.</p>	
<p>Transparente Datenlage vor der mündlichen Anhörung für alle stellungnahmeberechtigten Teilnehmer.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 der Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und Stellung zu nehmen. Eine wissenschaftliche Diskussion der verfügbaren Inhalte des Nutzendossiers findet statt.</p> <p>Um eine umfassende Diskussion während der mündlichen Anhörung führen zu können, ist es hilfreich, dass allen Teilnehmern die eingereichten Stellungnahmen zugänglich gemacht werden. Somit ist ein umfassender Kenntnisstand innerhalb der mündlichen Anhörung gewährleistet. Alle Teilnehmer könnten sich gleich auf die mündliche Anhörung vorbereiten und eine ausführlichere und crossfunktionale Diskussion könnte stattfinden.</p> <p>Wir schlagen vor, dass zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Die vom pU vorgelegten Daten aus dem CIMBTR Register und dem CAR-T-Konsortium wurden aus folgenden Gründen für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p> <p>Für das CIMBTR ist die Datengrundlage unzureichend beschrieben worden, es liegen keine Auswertungen bezogen auf die ITT-Population vor und es ist unklar, ob die Studienpopulation innerhalb des Anwendungsgebiets liegt.</p> <p>Die Daten des CAR-T-Konsortium sind ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung herangezogen worden, aufgrund der unzureichend beschriebenen Datengrundlage, sowie der nicht Übereinstimmung mit dem Anwendungsgebiet.</p> <p>Es ist nachvollziehbar, dass Kongressberichte nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden können, da detaillierte Angaben zur Studienpopulation, Studiendurchführung, die Vollständigkeit der Datengrundlage, Operationalisierung der Endpunkte und angewendete statistische Methoden fehlen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der pU wendet die bestverfügbare Evidenz für die vorliegende Nutzenbewertung. Da Registerdaten nur in Form von</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer stellt zu Tisagenlecleucel Daten zu der Studie JULIET; einer Studie des CIMBTR Register und einer Studie des CAR-T-Cell Consortiums dar. Darüber hinaus reichte der pharmazeutische Unternehmer innerhalb des Stellungnahmeverfahrens Daten zu dem EBMT-Register nach. Im Gegensatz zur pivotalen Zulassungsstudie JULIET werden die Studien des CIMBTR Register, des EBMT-Registers und des CAR-T Cell Consortiums nicht als relevant für die Nutzenbewertung erachtet. Begründet wird dies dadurch, dass zum einen die Datengrundlagen unzureichend beschrieben sind. Des Weiteren gehen in den Studien teils die Einschlusskriterien über das Anwendungsgebiet hinaus. Weiterhin ist festzustellen, dass die Beobachtungszeiträume mit einer medianen Beobachtungszeit von bis zu 8,42 Monaten im CIMBTR-Register, 3,3 Monaten im EBMT-Register und 6,2 Monaten in der Studie des CAR-T-Cell Consortiums sehr kurz sind.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kongressberichten vorliegen, ist in diesem Fall dies die bestverfügbare Evidenz. Dieses Vorgehen sollte angesichts des unerfüllten hohen medizinischen Bedarfs in dieser Indikation im gesonderten Ausnahmefall akzeptiert werden.	

5.4 Stellungnahme: Janssen-Cilag GmbH

Datum	21. Juli 2020
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel/Kymriah®
Stellungnahme von	<i>Janssen-Cilag GmbH</i> <i>Johnson & Johnson Platz 1</i> <i>41470 Neuss</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.07.2020 die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Tisagenlecleucel/Kymriah® (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) des pharmazeutischen Unternehmers Novartis Pharma GmbH veröffentlicht. Tisagenlecleucel ist zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL). (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020, Novartis Pharma GmbH 2020)</p> <p>Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt als Hersteller von Ibrutinib Stellung. In dem vorliegend zur Bewertung stehenden Indikationsgebiet „diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)“ werden Studien von Ibrutinib durchgeführt. Es wurde zudem auch eine frühe Beratung beim G-BA durchgeführt (Vorgangsnummer 2016-B-024).</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier Modul d 4B S.25	<p><u>Hintergrund</u></p> <p><u>Berücksichtigung Rezidive als patientenrelevant</u></p> <p>In der Nutzenbewertung zu Tisagenlecleucel im Anwendungsgebiet DLBCL wird von dem Hersteller die Berücksichtigung der Endpunkte ereignisfreies Überleben (EFS), krankheitsfreies Überleben (DFS) sowie progressionsfreies Überleben (PFS) im Rahmen eines kurativen Behandlungssettings als patientenrelevant verargumentiert und dargelegt. (Novartis Pharma GmbH 2020)</p> <p>Im Abschnitt „Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und Synthese von Ergebnissen“ wird folgendes für die Berücksichtigung der Endpunkte der Kategorie „Morbidity“ hervorgebracht: „Im Vorbericht zur Bewertung der allogenen Stammzelltransplantation (alloSZT) bei aggressivem B-NHL und T-NHL stellt das IQWiG aufgrund des kurativen Ansatzes der Therapie fest, dass „für Patientinnen und Patienten mit der vorliegenden Erkrankung [...] davon auszugehen (ist), dass ein Rezidiv oder Progress eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als ‚diagnostischer Schock‘ erlebt wird“. Die damit verbundenen (IQWiG 2018) Endpunkte (Ansprechrate, Remissionsdauer, Progressionsfreies Überleben, Ereignisfreies Überleben) werden daher als patientenrelevant betrachtet. Auch der G-BA hat im</p>	<p>Der durchgeführte indirekte Vergleich zur Studie SCHOLAR-1 wird aufgrund von fehlenden Informationen zu Confoundern und einer somit unzureichenden Adjustierung sowie aufgrund von relevanten Unterschieden in den Einschlusskriterien in beiden Studien als wenig valide angesehen.</p> <p>Da die beschriebenen Unsicherheiten in Bezug auf die Adjustierung vorliegen und der Effektschätzer nicht in einer Größenordnung liegt, bei dem man unter Berücksichtigung der Unsicherheiten einen tatsächlichen Effekt ableiten kann, kann auf Basis der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Tisagenlecleucel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell- Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V von Pertuzumab zur neoadjuvanten Behandlung des Brustkrebs festgestellt, dass „Rezidive [...] als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit des Versuchs der Heilung der Erkrankung in der bewertungsgegenständlichen Indikation patientenrelevant (sind).“ Da das DLBCL zu den aggressiven B-NHL-Erkrankungen zählt und die Therapie des DLBCL mit kurativer Intention erfolgt, werden die genannten progressions- bzw. rezidivbezogenen Endpunkte auch für das vorliegende Verfahren als patientenrelevant eingestuft.“</p> <p>Die Endpunkte werden vom G-BA in seiner Nutzenbewertung zu Tisagenlecleucel nicht als patientenrelevant berücksichtigt. (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020)</p> <p><u>Anmerkung Janssen</u></p> <p>Wie von Novartis im Dossier dargelegt, wurde im IQWiG Abschlussbericht N17-02 „Allogene Stammzelltransplantation bei aggressivem B-NHL und TNHL“ folgende Argumentation für die Berücksichtigung der Endpunkte EFS, DFS und PFS als patientenrelevant hervorgebracht, sofern diese zum Nachweis eines Rezidives in einem kurativen Therapiesetting dienen (IQWiG 2018):</p> <p>„Bei der allo-SZT handelt es sich unabhängig von der Therapielinie, in der sie angewendet wird, um eine Behandlung mit kurativer</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Intention. Für Patientinnen und Patienten mit den vorliegenden Erkrankungen ist davon auszugehen, dass ein Rezidiv oder Progress nach einer allo-SZT eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als „diagnostischer Schock“ erlebt wird. Daher werden die Operationalisierungen ereignisfreies Überleben (EFS), krankheitsfreies Überleben (DFS) und progressionsfreies Überleben (PFS) als patientenrelevant betrachtet, sofern sie den sicheren Nachweis für ein Rezidiv bedeuten. Die direkte Patientenrelevanz dieser Endpunkte wird anhand der konkreten Operationalisierung in den jeweiligen Studien überprüft.“ (IQWiG 2018, Novartis Pharma GmbH 2020)</p> <p>Laut Leitlinie der DGHO wird der Therapieanspruch zur Behandlung des DLBCL als kurativ angesehen. (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) 2018)</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Die Endpunkte EFS, DFS sowie PFS sollten in der vorliegenden Indikation als patientenrelevant berücksichtigt werden, da es sich um einen kurativen Therapieansatz handelt und sie anhand der Operationalisierung geeignet sind, den Nachweis für ein Rezidiv zu erbringen.</p>	

Literaturverzeichnis

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) (2018). "Onkopedia Leitlinie - Diffuses großzelliges B-ZellLymphom." Retrieved 19.07.2020, from <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020). "Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom), Vorgangsnummer 2020-03-15-D-530." Retrieved 19.07.2020, from https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3675/2020-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_D-530.pdf.

IQWiG (2018). Tisagenlecleucel (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Auftrag G18-10. Stand: 13.12.2018.

Novartis Pharma GmbH (2020). "Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Tisagenlecleucel (Kymriah®) Modul 4B, Rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-ZellLymphom." Retrieved 19.07.2020, from https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3673/2020-03-13_Modul%204B_Tisagenlecleucel.pdf.

5.5 Stellungnahme: Roche Pharma AG

Datum	21.07.2020
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel - 2020-03-15-D-530
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 24, 3. Absatz	<p>Anmerkung:</p> <p>Das Ereignisfreie Überleben (EFS) ermöglicht eine valide Einschätzung des interventionsspezifischen und von Folgetherapien unabhängigen kurativen Potenzials und ist daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p> <p>Mit CAR-T-Zell-Therapien kann bei DLBCL-Patienten ab der 3. Therapielinie ein potenziell kurativer Therapieansatz verfolgt werden. Hinweise ergeben sich hierfür in der JULIET-Studie durch die stabile Rate an Patienten mit einem EFS ab Monat 24.</p> <p>Dieser Rationale folgend ist analog zur Bewertungsmethodik des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bei der ebenso mit kurativer Intention erfolgenden allogenen Stammzelltransplantation der Endpunkt EFS als patientenrelevant einzuschätzen. (1)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisse des Endpunkts EFS zum Zeitpunkt 24 Monate deuten auf ein kuratives Potential hin und sind in diesem Kontext patientenrelevant.</p>	<p>Der durchgeführte indirekte Vergleich zur Studie SCHOLAR-1 wird aufgrund von fehlenden Informationen zu Confoundern und einer somit unzureichenden Adjustierung sowie aufgrund von relevanten Unterschieden in den Einschlusskriterien in beiden Studien als wenig valide angesehen.</p> <p>Da die beschriebenen Unsicherheiten in Bezug auf die Adjustierung vorliegen und der Effektschätzer nicht in einer Größenordnung liegt, bei dem man unter Berücksichtigung der Unsicherheiten einen tatsächlichen Effekt ableiten kann, kann auf Basis der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Tisagenlecleucel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell- Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non_Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodkin-Lymphomen; 26.03.2019; URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte-301/nichtmedikamentoese-verfahren/n-projekte/n17-02-allogene-stammzelltransplantation-bei-aggressiven-b-zell-non-hodgkin-lymphomen-und-bei-t-zell-non-hodgkin-lymphomen.7810.html>; [aufgerufen 21.07.2020].

5.6 Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	17. Juli 2020
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel/Kymriah® (DLBCL)
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	<p>Anmerkung:</p> <p>Aus Sicht von MSD sollte der indirekte Vergleich der Studie JULIET gegenüber der Studie SCHOLAR-1 im vorliegenden Anwendungsgebiet bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bei dem zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet: <i>Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie</i> handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens.</p> <p>Das DLBCL ist ein schnell fortschreitendes, aggressives B-Zell-Lymphom, das aufgrund der hohen Rezidivrate bzw. Nicht-Ansprechens auf vorangegangene Therapien vor allem in den späten Linien mit einer schlechten Prognose und einem hohen, medizinisch unerfüllten Bedarf einhergeht [1]. In der vorliegenden Indikation ist es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung aus Sicht von MSD nicht angemessen Studien der höchsten Evidenzstufe zu fordern.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt den Befristungsaufgaben entsprechend einen Datenschnitt zum 1. Juli 2019 der einarmigen Studie JULIET sowie Daten weiterer Studien zu Tisagenlecleucel und externen historischen Kontrollen vor.</p> <p>Im Vergleich zur Erstbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer für den indirekten Vergleich mit der Studie SCHOLAR-1 neue Daten vor. In Bezug auf die weiteren vorgelegten Studien besteht die Einschätzung, dass die Studien nicht für einen validen Vergleich mit der Studie JULIET geeignet sind.</p> <p>Der durchgeführte indirekte Vergleich zur Studie SCHOLAR-1 wird aufgrund von fehlenden Informationen zu Confoundern und einer somit unzureichenden Adjustierung sowie aufgrund von relevanten Unterschieden in den Einschlusskriterien in beiden Studien als wenig valide angesehen.</p> <p>Da die beschriebenen Unsicherheiten in Bezug auf die Adjustierung vorliegen und der Effektschätzer nicht in einer Größenordnung liegt, bei dem man unter Berücksichtigung der</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Anführung eines historischen Vergleichs ist aus Sicht von MSD bei diesem besonderen, seltenen Anwendungsgebiet bei Patientinnen und Patienten nach zwei oder mehr Linien im Sinne der besten verfügbaren Evidenz zu berücksichtigen.	Unsicherheiten einen tatsächlichen Effekt ableiten kann, kann auf Basis der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden. In der Gesamtschau wird für Tisagenlecleucel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell- Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Literaturverzeichnis

[1] Friedberg, Jonathan W. "Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma." *Hematology* 2011.1 (2011): 498-505.

5.7 Stellungnahme: Celgene GmbH

Datum	22.07.2020
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel (Kymriah®) Vorgangsnummer 2020-03-15-D-530
Stellungnahme von	Celgene GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA S. 9 ff	<p>Anmerkung: Historische Vergleiche</p> <p>Der pU legt zusätzlich zu den vorgelegten historischen Vergleichen der Erstbewertung weitere historische Vergleiche vor (Novartis Pharma 2020a).</p> <p>Der G-BA führt aus, dass die historischen Vergleiche aufgrund der nicht hinreichenden Vergleichbarkeit mit der JULIET Studie sowie der unzureichend beschriebenen Datenlage nicht als valide eingestuft werden. Die beobachteten Effektstärken hätten zudem nicht die Größenordnung, bei der trotz Verzerrung von einem Effekt auszugehen ist. Daher werden diese vom G-BA insgesamt nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Nach Überzeugung von Celgene sind historische Vergleiche auf Basis der pivotalen Studie JULIET grundsätzlich geeignet, um einen Zusatznutzen für Kymriah® im vorliegenden Anwendungsgebiet abzuleiten.</p> <p>Bei Fehlen einer direkt vergleichenden Studie, kann im besonderen Fall, der hier durch die schwerwiegende, seltene Erkrankung und die fehlende Etablierung eines klaren Therapiestandards gemäß der aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien gegeben ist, ein historischer Vergleich genutzt werden, um einen Zusatznutzen für</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt den Befristungsaufgaben entsprechend einen Datenschnitt zum 1. Juli 2019 der einarmigen Studie JULIET sowie Daten weiterer Studien zu Tisagenlecleucel und externen historischen Kontrollen vor.</p> <p>Im Vergleich zur Erstbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer für den indirekten Vergleich mit der Studie SCHOLAR-1 neue Daten vor. In Bezug auf die weiteren vorgelegten Studien besteht die Einschätzung, dass die Studien nicht für einen validen Vergleich mit der Studie JULIET geeignet sind.</p> <p>Der durchgeführte indirekte Vergleich zur Studie SCHOLAR-1 wird aufgrund von fehlenden Informationen zu Confoundern und einer somit unzureichenden Adjustierung sowie aufgrund von relevanten Unterschieden in den Einschlusskriterien in beiden Studien als wenig valide angesehen.</p> <p>Da die beschriebenen Unsicherheiten in Bezug auf die Adjustierung vorliegen und der Effektschätzer nicht in einer Größenordnung liegt, bei dem man unter Berücksichtigung der</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kymriah® im vorliegenden Anwendungsgebiet abzuleiten (DGHO 2018; IQWiG 2017; NCCN 2020; Tilly 2015).</p> <p>Bei Kymriah® handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung von zwei seltenen Erkrankungen (lymphatische B-Zell Leukämie / Lymphom und diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) nach der Verordnung Nr. 141 / 2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 (Novartis Pharma 2020b). Bei Wirkstoffen, bei denen die Orphan Drug Designation (ODD) durch die European Medicines Agency (EMA) anerkannt wurde, liegt eine grundsätzlich herausfordernde Konstellation vor, die zu einer Limitation in der Durchführbarkeit von großangelegten, direkt vergleichenden Studien führt.</p> <p>Das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) ist eine rasch fortschreitende, aggressive Erkrankung des lymphatischen Systems. In der dritten Therapielinie geben nationale und internationale Leitlinien keine einheitliche oder klar definierte Standardtherapie an (DGHO 2018; NCCN 2020; Tilly 2015). Es ist unwahrscheinlich, dass Patienten auf eine weitere Chemo-Immuntherapie ansprechen, wenn ihre Erkrankung nach zwei oder mehr systemischen Therapien rezidiert (Zelenetz 2019). Ein Regime-Wechsel der Induktionstherapie aus der Zweitlinie kann dennoch versucht werden (NCCN 2020). Bei Ansprechen auf ein solches Induktionsregime kann laut ESMO-Leitlinie eine allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) eine Option sein (Tilly 2015). Der Anteil dieser Patienten</p>	<p>Unsicherheiten einen tatsächlichen Effekt ableiten kann, kann auf Basis der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Tisagenlecleucel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell- Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ist jedoch sehr gering. Von ca. 10.000 DLBCL Patienten, die im Zeitraum von 1997 bis 2006 im EBMT Register erfasst wurden, erhielten lediglich 300 Patienten nach Versagen der autologen Stammzelltransplantation (autoSZT) eine alloSZT (van Kampen 2011). Es muss zudem beachtet werden, dass neben der Notwendigkeit der Eignung des Patienten und der Verfügbarkeit eines passenden Spenders, die nicht rezidiv-bedingte und somit oft transplantationsassoziierte Mortalität von 20-41 % und Morbidität (z. B. chronische Spender-gegen-Empfängerkrankheit) von 42 % sehr hoch ist und somit sehr hohe Risiken für Patienten mit sich bringt (van Kampen 2011). Bei kurzem Rezidiv-Intervall oder chemorefraktärer Erkrankung stehen in vielen Fällen in der dritten Therapielinie lediglich palliative Therapieansätze zur Verfügung.</p> <p>Bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL besteht daher insgesamt eine sehr schlechte Prognose. Insbesondere die Gruppe der Patienten mit primärer Refraktärität, jene Patienten, die aufgrund eines fehlenden Ansprechens auf eine Salvage-Chemotherapie, ihres Alters oder möglicher Komorbiditäten als nicht transplantationsfähig einzustufen sind, sowie Patienten, welche nach Transplantation ein Rezidiv erleiden, stehen weiterhin einem limitierten Therapiespektrum gegenüber. So musste bislang für Patienten, deren Lymphom refraktär auf die letzte Chemotherapie war oder die innerhalb von 12 Monaten nach einer autoSZT rezidivierten, von einer objektiven Ansprechrate von 26 % und einem</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>medianen Gesamtüberleben von 6,3 Monaten für die Folgelinien ausgegangen werden (Crump 2017).</p> <p>Für Patienten, die aufgrund des Allgemeinzustandes oder wegen eines fehlenden Spenders nicht für eine alloSZT in Frage kommen, blieb bis zur Verfügbarkeit der CAR-T-Zelltherapien nur noch der Wechsel auf ein palliatives Therapieregime. CAR-T-Zelltherapien stellen für diese mehrfach rezidierten oder refraktären Patienten mit DLBCL, die zuvor keine Aussicht auf langanhaltende Remission hatten, eine potenziell kurative Therapieoption dar. Da die CAR-T-Zelltherapie einen potenziell kurativen Therapieansatz verfolgt, wäre eine vergleichende Studie zu einem palliativen Therapieansatz ethisch nicht vertretbar gewesen.</p> <p>Im vorliegenden Dossier legt der pU ergänzend zu den historischen Vergleichen der Erstbewertung zusätzliche historische Vergleiche vor. Der pU kommt hiermit der Befristungsaufgabe des G-BA nach, zu prüfen, inwieweit für die erneute Nutzenbewertung eine über die zulassungsbegründende Studie hinausgehende Evidenz vorliegt, die zu einem relevanten weitergehenden Erkenntnisgewinn für die Nutzenbewertung beitragen könnte. Zur Identifikation geeigneter Studien für den Vergleich mit historischen Kontrollen wurden laut pU umfassende systematische Recherchen durchgeführt und im vorliegenden Dossier Vergleiche berichtet, bei denen eine weiterentwickelte Daten- und Informationslage im Vergleich zur Erstbewertung festgestellt wurde. Somit hat der pU insgesamt die</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beste verfügbare Evidenz dargestellt. Hierbei konnte über mehrere historische Vergleiche hinweg konsistent ein Unterschied zugunsten von Kymriah® im medianen Gesamtüberleben (OS) gezeigt werden (Novartis Pharma 2020a).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die einarmige JULIET-Studie sowie die in der Erstbewertung und dem Dossier zur erneuten Nutzenbewertung vorgelegten historischen Vergleiche stellen die beste im Anwendungsgebiet unter der gegenwärtigen Situation erzielbare Evidenz dar und sollten daher auch bei der Ableitung des Zusatznutzens entsprechend berücksichtigt werden, insbesondere aufgrund des Unterschieds zugunsten von Kymriah® im medianen OS in den vom pU vorgelegten historischen Vergleichen.</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA S. 22 ff	<p>Anmerkung: Patientenrelevanz der Endpunkte Gesamtansprechrate (ORR), Komplette Remission (CR) bzw. Partielle Remission (PR), Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>In der Nutzenbewertung des G-BA wurden die Endpunkte ORR, CR bzw. PR und PFS nicht als patientenrelevant eingestuft.</p> <p>Celgene ist der Meinung, dass die aufgeführten Endpunkte im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V als patientenrelevant anzusehen sind.</p> <p>Das DLBCL gehört zu den aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen. Die Therapie erfolgt mit kurativer Intention (DGHO 2018). Im Abschlussbericht zur Bewertung der alloSZT bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen stellt das IQWiG aufgrund des kurativen Ansatzes der Therapie fest, dass „für Patientinnen und Patienten mit der vorliegenden Erkrankung davon auszugehen ist, dass ein Rezidiv oder Progress eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als ‚diagnostischer Schock‘ erlebt wird“ (IQWiG 2019). Die damit verbundenen Endpunkte ORR, CR bzw. PR und PFS werden daher als patientenrelevant betrachtet.</p>	<p>Der durchgeführte indirekte Vergleich zur Studie SCHOLAR-1 wird aufgrund von fehlenden Informationen zu Confoundern und einer somit unzureichenden Adjustierung sowie aufgrund von relevanten Unterschieden in den Einschlusskriterien in beiden Studien als wenig valide angesehen.</p> <p>Da die beschriebenen Unsicherheiten in Bezug auf die Adjustierung vorliegen und der Effektschätzer nicht in einer Größenordnung liegt, bei dem man unter Berücksichtigung der Unsicherheiten einen tatsächlichen Effekt ableiten kann, kann auf Basis der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Tisagenlecleucel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell- Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

Endpunkt Gesamtansprechrates (ORR):

Die Gesamtansprechrates ist definiert als die Häufigkeit des Erreichens einer kompletten (CR) oder partiellen Remission (PR) zwischen der Infusion und dem Fortschreiten der Erkrankung oder einer neuen Behandlung, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt. Da für Patienten mit mehrfach rezidiertem oder refraktärem DLBCL insgesamt eine sehr schlechte Prognose besteht, ist das Erreichen eines Ansprechens und die möglichst lange Dauer dieses Ansprechens von besonderer Relevanz. Der Endpunkt CR ist bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung.

Die Gesamtansprechrates ist demnach aufgrund ihrer Relevanz für den Therapieablauf patientenrelevant.

Endpunkt Komplette Remission (CR):

Eine CR, verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen, ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant. Der Endpunkt CR ist bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Eine CR ist die Voraussetzung für eine krankheitsfreie Zeit, in der sich der Patient keiner Therapie mit entsprechenden Nebenwirkungen unterziehen muss. Das Erreichen einer CR ist für Patienten im Anwendungsgebiet ein relevantes Therapieziel.

Bei Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL wird die Prognose entscheidend vom Ansprechen auf die Salvagetherapie bestimmt. Ohne Behandlung oder bei fehlendem Ansprechen auf eine Behandlung verläuft die Erkrankung regelhaft tödlich, meist innerhalb von Monaten (IQWiG 2019). Bei Patienten, die ein Ansprechen auf die Induktions-Salvagetherapie zeigen, soll mit einer anschließenden Hochdosistherapie (BEAM-Protokoll) und autoSZT konsolidiert werden. Ab der dritten Therapielinie kann bei

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ansprechen auf ein Induktionsregime eine alloSZT als kurative Therapieoption in Erwägung gezogen werden (Glass 2014; Tilly 2015). Das Ansprechen auf die Induktions-Salvagertherapie ist eine wichtige Voraussetzung für ein positives Therapieergebnis nach alloSZT (Rigacci 2012; Sirvent 2010).</p> <p>Die alloSZT kommt nur bei einem sehr begrenzten Patientenkollektiv in Betracht, bei dem der Patient aufgrund seines Alters und Krankheitszustands für eine Transplantation grundsätzlich geeignet ist, ein passender Spender gefunden wird, und eine Remission unter der Induktionstherapie erreicht wird. Mit CAR-T-Zelltherapien steht Patienten mit mehrfach rezidiertem oder refraktärem DLBCL eine Therapieoption mit kurativem Potential zur Verfügung, unabhängig von der Eignung der Patienten für eine Transplantation. Das Erreichen einer CR spielt auch hier eine wichtige Rolle, da es einen prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben der Patienten darstellt (Novartis Pharma 2020a).</p> <p><u>Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS):</u></p> <p>Celgene ist der Meinung, dass insbesondere im besonderen Fall eines potenziell kurativen Therapieansatzes einer Erkrankung auch der Endpunkt PFS als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt werden sollte, um einen Zusatznutzen abzuleiten.</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>PFS ist ein von der EMA und klinischen Fachgesellschaften anerkannter Endpunkt (EMA 2017; G-BA 2018a).</p> <p>Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und des tödlichen Verlaufs der Erkrankung, besonders in der Rezidivsituation, ist das Gesamtüberleben einer der wichtigsten Parameter, der über die Wirksamkeit und den Zusatznutzen eines Präparates entscheidet. Bei den CAR-T-Zelltherapien handelt es sich um einen vollständig neuen therapeutischen Ansatz im Vergleich zu den bisherigen in der täglichen Praxis eingesetzten Therapien.</p> <p>Der potenziell kurative Ansatz von CAR-T-Zellen kann den Einsatz von anderen Therapien, inklusive der alloSZT mit erhöhter therapiebedingter Mortalität, verzögern/ersetzen. Als Konsequenz bietet die CAR-T-Zelltherapie die Möglichkeit, die Remissionsraten und die Remissionsdauer bzw. damit einhergehend auch das Überleben für eine Patientenpopulation mit einer infausten Prognose in Richtung Heilung zu verändern. Daran schließt sich an, dass das PFS verbessert werden kann. Unabhängig von der Art der Messung des Progresses einer onkologischen Erkrankung, sind die Folgen eines Progresses für die Patienten spürbar, insbesondere bei aggressiven Erkrankungen wie dem DLBCL. PFS und das Ansprechen auf eine onkologische Behandlung stellen per se patientenrelevante Endpunkte dar. Allerdings gibt es unterschiedliche Auffassungen im G-BA zur Patientenrelevanz dieser beiden Endpunkte (G-BA 2018b). Jedoch gab es bei</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vergleichbaren Verfahren, die eine Erkrankung durch die Behandlung in Richtung Heilung steuern, Konstellationen, bei denen Endpunkte, die das Ansprechen einer Therapie messen, vom G-BA anerkannt wurden. Auch in onkologischen Verfahren wurden PFS-Daten unterstützend zu qualitativen Ableitungen des Zusatznutzens herangezogen, da Daten zum Gesamtüberleben als unreif anzusehen waren und dies, obwohl kein Pfad in Richtung Heilung beschrieben werden konnte. Zudem wurden die Ergebnisse zum PFS für Patienten einer gewissen Subgruppe als besonders versorgungsrelevant eingestuft (G-BA 2015).</p> <p>Im Hinblick auf die Entwicklung des Nutzenbewertungsverfahrens, den Umgang mit Endpunkten innerhalb des Verfahrens und der therapeutischen Bedeutung in der Situation der Neuartigkeit der Therapie mit CAR-T-Zellen sieht Celgene die Ableitung eines Zusatznutzens über die response-gesteuerten Endpunkte als gerechtfertigt und möglich an. Wie in der SEAL Datenauswertung beschrieben, zeigen Patienten eine deutlich reduzierte Prognose, wenn sie innerhalb der ersten zwei Jahre progredient auf die initiale Therapie sind (Maurer 2016).</p> <p>Die per se patientenrelevanten Endpunkte PFS und CR sind besonders im Setting der möglichen Heilung einer Erkrankung von besonderer Relevanz und sind geeignet, um einen Zusatznutzen für Kymriah® abzuleiten.</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung der Endpunkte ORR, CR bzw. PR und PFS als patientenrelevante Endpunkte im vorliegenden Anwendungsgebiet.	

Literaturverzeichnis

1. Crump M., Neelapu S. S., Farooq U. et al. 2017. *Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study*. Blood 130 (16), S. 1800–1808.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2018. *Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom: Leitlinie Stand: November 2018*. ICD10: C83.3. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@view/pdf/index.pdf>, abgerufen am: 03.06.2020.
3. European Medicines Agency (EMA) 2017. *EMA/CHMP/205/95 Rev.5, Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf, abgerufen am: 08.07.2020.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Idelalisib*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3157/2015-03-19_AM-RL-XII_Idelalisib_2014-10-01-D-135_TrG.pdf, abgerufen am: 03.01.2019.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018a. *Wortprotokoll der mündlichen Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses Wirkstoff Ribociclib*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-311/2018-01-22_Wortprotokoll_Ribociclib_D-307.pdf, abgerufen am: 08.07.2020.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Atezolizumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4876/2018-03-16_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-313_TrG.pdf, abgerufen am: 03.01.2019.
7. Glass B., Hasenkamp J., Wulf G. et al. 2014. *Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial*. Lancet Oncology 2014 (15 (7)), S. 757–766.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. *Allgemeine Methoden - Version 5.0: Stand 10.07.2017*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf, abgerufen am: 08.07.2020
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. *N17-02 - Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen - Abschlussbericht - Version 1.0: Stand 26.03.2019*. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte-301/nichtmedikamentoese-verfahren/n-projekte/n17-02-allogene-stammzelltransplantation-bei-aggressiven-b-zell-non-hodgkin-lymphomen-und-bei-t-zell-non-hodgkin-lymphomen.7810.html>, abgerufen am: 03.06.2020.
10. Maurer M., Habermann T., Shi Q. et al. 2016. *Utility of progression-free survival at 24 months (PFS24) to predict subsequent outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) enrolled on randomized clinical trials: findings from a surrogate endpoint in aggressive lymphoma (SEAL) analysis of individual patient data from 5853 patients*. Blood 2016;128(22):3027-3027.
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020. *B-Cell Lymphomas: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 1.2020*. Verfügbar unter: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf, abgerufen am: 08.07.2020.

12. Novartis Pharma GmbH 2020a. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V - Tisagenlecleucel (Kymriah®): Modul 4 B*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3673/2020-03-13_Modul%204B_Tisagenlecleucel.pdf, abgerufen am: 08.07.2020.
13. Novartis Pharma GmbH 2020b. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V - Tisagenlecleucel (Kymriah®): Modul 1*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3668/2020-03-13_Modul1_Tisagenlecleucel.pdf, abgerufen am: 08.07.2020.
14. Rigacci L., Puccini B., Doderio A. et al. 2012. *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with diffuse large B cell lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation: a GITMO study*. *Annals of hematology* 91 (6), S. 931–939.
15. Sirvent A., Dhedin N., Michallet M. et al. 2010. *Low nonrelapse mortality and prolonged long-term survival after reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: report of the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire*. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 16 (1), S. 78–85.
16. Tilly H., Gomes da Silva M., Vitolo U. et al. 2015. *Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 26 (Suppl 5), S. v116-125.
17. van Kampen R. J. W., Canals C., Schouten H. C. et al. 2011. *Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: An analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 29 (10), S. 1342–1348.
18. Zelenetz A. D., Gordon L. I., Abramson J. S. et al. 2019. *NCCN Guidelines Insights: B-Cell Lymphomas, Version 3.2019*. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 17 (6), S. 650–661.

5.8 Stellungnahme: DGHO, GLA

Datum	22. Juli 2020
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel (Kymriah®) DLBCL
Stellungnahme von	DGHO, GLA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GLA German Lymphoma Alliance

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Das Verfahren zu Tisagenlecleucel (Kymriah®) für das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) wird nach Ablauf der im ersten Verfahren gesetzten Frist durchgeführt. Tisagenlecleucel gehört mit dem fast zeitgleich zugelassenen Axicabtagen-Ciloleucel zu den ersten, in Deutschland eingeführten Arzneimitteln aus der Gruppe der CAR-T Zellen (Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen). Tisagenlecleucel ist zugelassen als Monotherapie für Patienten* mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens zwei Vortherapien. Das Verfahren wird im Rahmen seines Status als Medikament für seltene Erkrankungen (Orphan Drug Status) durchgeführt. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt wiederum die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens. Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Kategorisierung des Zusatznutzens. Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Für die frühe Nutzenbewertung liegen Daten einer einarmigen Studie vor, jetzt mit längerer Nachbeobachtungszeit.• Tisagenlecleucel führt bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL nach mindestens zwei Vortherapien zu Remissionsraten >50% sowie zu einer Gesamtüberlebensrate nach 33 Monaten von etwa 40%.• Der bei den Ansprechern im intraindividuellen Vergleich gemessene, positive Einfluss auf die Lebensqualität ist nachhaltig.• Besondere, schwere Nebenwirkungen sind das Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine-Release-Syndrom) und das Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS). Als länger anhaltende Nebenwirkungen können Zytopenien und eine substitutionspflichtige Hypogammglobulinämie auftreten.	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GLA German Lymphoma Alliance

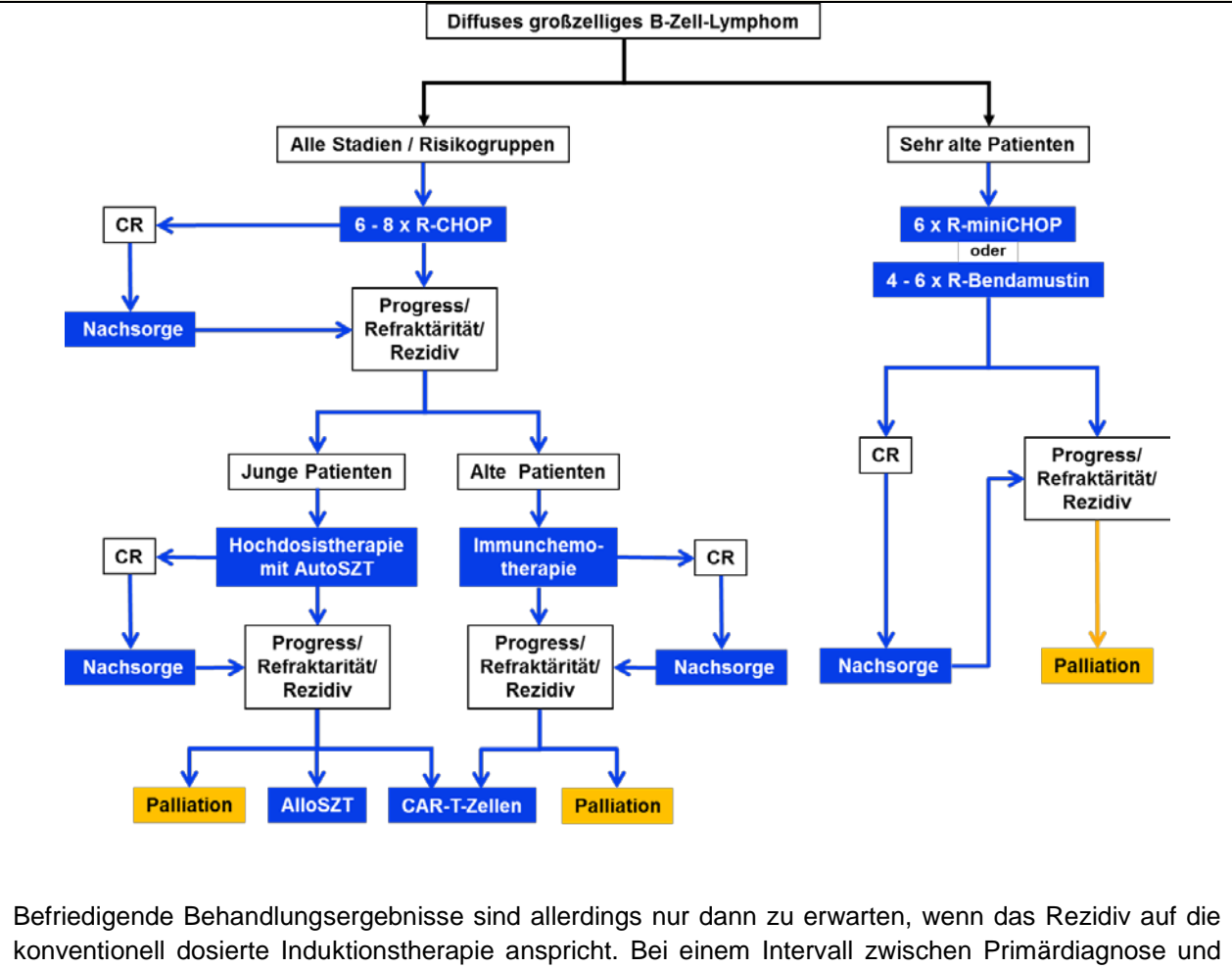
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Der G-BA Bericht ist umfangreich. Allerdings beschränkt sich die Auswertung auf die ITT-Population. Relevant für die Nutzenbewertung ist vor allem die Kohorte der real behandelten Patienten (FAS-Population). In der Zulassungsstudie betrug die Zeit von der ersten Vorstellung der Patienten bis zur Therapie 115 Tage. In der deutschen Versorgungsrealität liegt die Zeit bei etwa 6 Wochen. Die Daten von JULIET sind bei der ITT-Population nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.• Die Gesamtüberlebensraten mit Tisagenlecleucel liegen etwa im Bereich der allogenen Stammzelltransplantation und im Bereich von Axicabtagen-Ciloleucel. Daten direkt vergleichender Studien liegen nicht vor. <p>Die CAR-T-Zellen sind in der Versorgung angekommen. Die Therapie mit Tisagenlecleucel führt bei einer klinisch relevanten Patientengruppe zu langfristigen und stabilen Remissionen, möglicherweise zur Heilung. Die Strukturkriterien für CAR-T-Zellzentren können auf der Basis der bisherigen, positiven Erfahrungen angepasst werden.</p> <p>* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt rasch zum Tode. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik). Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden.</p> <p>Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Erstlinientherapie erfolgt mit 6 Zyklen des R-CHOP-Protokolls. In frühen Stadien ist eine Reduktion der Therapiezyklen möglich. Der Stellenwert der Bestrahlung ist nicht endgültig geklärt. Weitere ungeklärte Fragen wie Prognose- oder Response-gesteuerte Therapie, der Wert intensiverer Therapieprotokolle oder die Wirksamkeit neuer Substanzen sind Gegenstand prospektiver klinischer Studien.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GLA German Lymphoma Alliance

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Heilungsrate von Patienten mit neu diagnostiziertem DLBCL liegt bei 60 - 70% [1, 2].	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Als Standardtherapie für Rezidive gilt bei Patienten unterhalb des 60. bis 70. Lebensjahres ohne Therapie-limitierende Komorbidität eine konventionelle Salvage-Therapie gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation [1], siehe Abbildung 1.</p> <p>Abbildung 1: Therapiealgorithmus beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) [1]</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	-----------------------------------------------------



Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GLA German Lymphoma Alliance

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>Rezidiv <12 Monate ist dies nur selten der Fall [3]. Als Induktionstherapie erwiesen sich 3 Zyklen des R-DHAP-, R-ICE- oder R-GDP-Protokolls als gleichwertig [4, 5, 6]. Für die Hochdosistherapie wird meist das BEAM-Protokoll verwendet [1]. Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab ist nicht indiziert [7]. Patienten mit zweitem Rezidiv und Ansprechen auf eine erneute Induktionstherapie sind Kandidaten für eine allogene Stammzelltransplantation [8, 9].</p> <p>Mit der Zulassung von zwei CAR-T-Zellprodukten zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL nach mindestens zwei systemischen Vortherapien stehen seit August 2018 Alternativen zur Verfügung. Die Rate kompletter Remission liegt bei etwa 50%, die Rate langdauernder Remission und möglicherweise von Heilung bei 30-40% [10 - 13].</p> <p>Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen) sind eine neue Form der Immuntherapie von Krebspatienten. Sie beruhen auf der gentechnischen Veränderung von Immunzellen des Patienten. Die Zellen des Patienten (autologe T-Zellen) werden zunächst mittels Leukapherese gewonnen. Dann werden sie im Labor mit dem Gen eines spezifischen Rezeptors transduziert, expandiert und nach entsprechender Vorbereitung dem Patienten retransfundiert. Die auf diese Weise Gen-modifizierten T-Zellen können jetzt HLA-unabhängig Antigene auf der Oberfläche von malignen Zellen im Körper des Patienten erkennen und abtöten. Diese neue Technologie hat Potenzial bei unterschiedlichen Krebserkrankungen [14]. Tisagenlecleucel ist ein Anti-CD19-CAR-T-Zellprodukt. Daten zur Wirksamkeit beim DLBCL sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: CAR-T-Zellen bei Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL)</p> <table border="1" data-bbox="165 1193 1393 1319"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 1193 318 1319">Studie</th> <th data-bbox="318 1193 524 1319">Patienten</th> <th data-bbox="524 1193 645 1319">Kontroll e</th> <th data-bbox="645 1193 837 1319">Neue Therapie</th> <th data-bbox="837 1193 990 1319">N¹</th> <th data-bbox="990 1193 1088 1319">CR²</th> <th data-bbox="1088 1193 1182 1319">PFÜ³</th> <th data-bbox="1182 1193 1281 1319">ÜL⁴</th> <th data-bbox="1281 1193 1393 1319">ÜLR⁵</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Patienten	Kontroll e	Neue Therapie	N ¹	CR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴	ÜLR ⁵										
Studie	Patienten	Kontroll e	Neue Therapie	N ¹	CR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴	ÜLR ⁵											

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GLA German Lymphoma Alliance

Allgemeine Anmerkung									Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
JULIET [10, 11], Dossier	DLBCL	-	Tisagenlecleucel	115	38,3 ⁷	2,9	11,1	37,6 ⁸	
ZUMA-1 [12, 13]	DLBCL, PMBCL, tFL ⁶	-	Axicabtagen-Ciloleucel	108	58	5,9	n. e. ⁹	50,5 ¹⁰	
Nastoupil et al., [16]	DLBCL, PMBCL, tFL, HGBCL ⁶	-	Axicabtagen-Ciloleucel	275	64	8,3	n. e. ⁹	68 ¹¹	

¹ N – Anzahl Patienten; ² CR – Rate kompletter Remissionen, in %; ³ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁴ ÜL – Gesamtüberleben, Median in Monaten; ⁵ ÜLR – Gesamtüberlebensrate, in %; ⁶ DLBCL – diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; HGBCL – High-Grade B Cell Lymphoma, PMBCL - primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom, tFL – transformiertes follikuläres Lymphom; ⁷ **Ergebnis für neue Therapie**; ⁸ nach 33 Monaten; ⁹ n. e. Median nicht erreicht; ¹⁰ nach 24 Monaten; ¹¹ nach 12 Monaten;

Tisagenlecleucel wurde im Juli 2017 von der FDA und am 22. August 2018 von der European Medicines Agency (EMA) für die Behandlung von Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) zugelassen. Ein weiteres CAR-T-Zell-Produkt, Axicabtagen Ciloleucel (Yescarta®), wurde im Oktober 2017 von der FDA und 23. August 2018 von der EMA für Patienten mit DLBCL, primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) oder transformiertem follikulärem Lymphom (tFL) zugelassen. Die Zulassungen sind jeweils beschränkt auf Patienten mit rezidivierter bzw. refraktärer Erkrankung nach mindestens zwei systemischen Standardtherapien.

Bei Kontraindikationen gegen eine allogene Transplantation oder CAR-T-Zellen ist neben experimentellen Therapieansätzen ein Wechsel von einem kurativen auf ein palliatives Therapiekonzept indiziert. In dieser

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GLA German Lymphoma Alliance

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Situation gibt es bisher keine Standardtherapie. Eingesetzt werden vor allem Anti-CD20-Antikörper und Zytostatika, z. B. Platinderivate. Die Prognose dieser Patienten ist schlecht [16].</p> <p>Neue Arzneimittel in dieser Situation sind bispezifische Antikörper und Antikörper-Drug-Konjugate. Anfang 2020 zugelassen und aktuell im Prozess der frühen Nutzenbewertung ist Polatuzumab Vedotin. Es besteht aus einem Anti-CD79b-Antikörper und Auristatin E, einem Mikrotubulus-Inhibitor.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GLA German Lymphoma Alliance

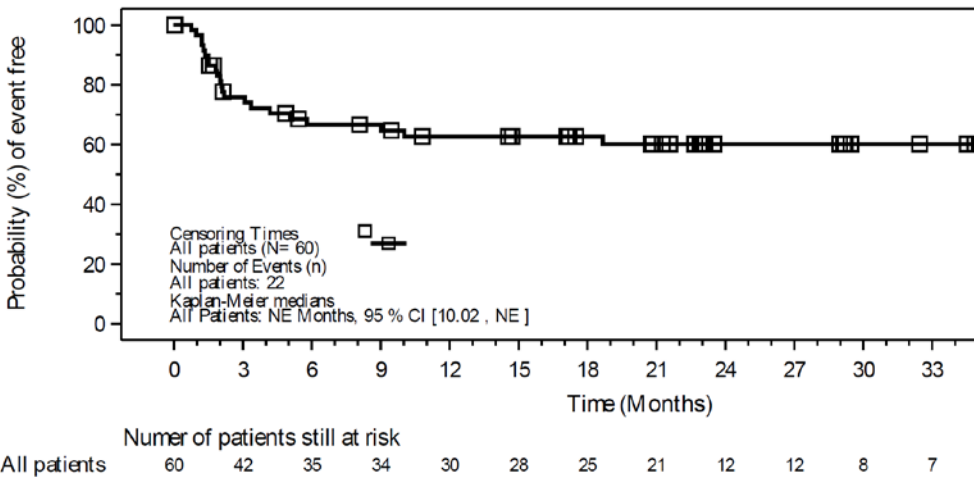
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Tisagenlecleucel</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Geeignet zum Vergleich ist eine patientenindividuelle Therapie, die vor allem die bisher durchgeführten Therapien und das Ansprechen berücksichtigt. Zu den etablierten Therapieoptionen im wiederholten Rezidiv bzw. bei Refraktärität gehören die Polychemotherapie, Pixantron, die konsolidierende allogene Stammzelltransplantation und jetzt auch Polatuzumab Vedotin.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Basis der Nutzenbewertung ist die einarmige Zulassungsstudie JULIET. Die Studie wurde in den USA durchgeführt. Primärer Endpunkt war die Ansprechrate.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [10, 11].</p> <p>Datenschnitt ist der 1. Juli 2019.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung liegen Daten der pivotalen einarmigen Zulassungsstudie JULIET-1 zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Heilung und lange Überlebenszeit sind die entscheidenden, patientenrelevanten Endpunkte bei Patienten mit DLBCL. Die Verlängerung der medianen Überlebenszeit ist nur eingeschränkt relevant, von weitaus größerer Bedeutung ist die langfristige Überlebensrate mit Erreichen eines stabilen Plateaus in der Überlebenskurve.</p> <p>Die 33- Monats-Überlebensrate lag unter Tisagenlecleucel bei etwa 38%, die mediane Überlebenszeit bei 11 Monaten. Die Überlebenskurve zeigt ein Plateau.</p>	<p>Die mediane Beobachtungszeit zum Gesamtüberleben betrug zum vorliegenden Datenschnitt 5,9 Monate. Bezogen auf die ITT-Population waren zu diesem Zeitpunkt 59,3 % der Patienten verstorben bei einer medianen Überlebensdauer von 8,2 Monaten.</p> <p>Der Kaplan-Meyer-Schätzer (KM-Schätzer) in der Studie JULIET ändert sich zwischen Studienmonat 24 und Studienmonat 30 nur geringfügig.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das progressionsfreie Überleben liegt bei 2,9 Monaten.</p>	<p>Das Progressionsfreie Überleben (PFS) ist in der Studie JULIET in der ITT-Population operationalisiert als Zeit vom Einschluss in die Studie bis zur Progression oder Rezidiv oder bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</p> <p>Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 1. Juli 2019 hatten 58,1 % der Patienten ein solches Ereignis erlitten.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate/Remissiondauer</p> <p>Die Raten kompletter Remissionen lag unter Tisagenlecleucel in JULIET bei 38,3%, die gesamte Remissionsrate unter Einbeziehung der partiellen Remissionen bei 52,2%.</p> <p>Die mediane Remissionsdauer kann nicht berechnet werden, die Rate von Patienten in dauernder Remission lag nach 3 Monaten bei 75,8%. Entscheidend für die konzeptionelle Integration der CAR-T-Zellen in das Vorgehen bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Lymphom ist Abbildung 2 (Abbildung 9) aus dem Dossier des pU.</p> <p><i>Abbildung 2: Remissionsdauer bei PR/CR</i></p>	<p>Das Gesamtansprechen (CR oder PR) bildet in der Studie JULIET den primären Endpunkt. Operationalisiert wird es ab Protokollversion 4 anhand der Lugano Classification 2014 basierend auf PET-CT oder CT. Zuvor wurde es auf Basis der Cheson-Kriterien operationalisiert. Bewertet wurde es auf Basis eines Independent Review Committee.</p> <p>Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 1. Juli 2019 lag eine Gesamtansprechrate von 35,9 % in der ITT-Population vor.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)													
	 <p>Probability (%) of event free</p> <p>Time (Months)</p> <p>Censoring Times All patients (N= 60) Number of Events (n) All patients: 22 Kaplan-Meier medians All Patients: NE Months, 95 % CI [10.02 , NE]</p> <p>Numer of patients still at risk</p> <table border="1"> <tr> <td>All patients</td> <td>60</td> <td>42</td> <td>35</td> <td>34</td> <td>30</td> <td>28</td> <td>25</td> <td>21</td> <td>12</td> <td>12</td> <td>8</td> <td>7</td> </tr> </table> <p>Sie zeigt das kurative Potenzial der CAR-T-Zelltherapie und die Notwendigkeit des Erreichens einer optimalen Remission.</p>	All patients	60	42	35	34	30	28	25	21	12	12	8	7	
All patients	60	42	35	34	30	28	25	21	12	12	8	7			

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Die Daten zur Lebensqualität wurden getrennt publiziert [17]. Die Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in JULIET mittels des FACT-Lym- und des SF-36-Fragebogens erhoben. Nach 12 Monaten zeigte sich im intraindividuellen Vergleich eine Verbesserung in 5 von 8 Subskalen. Die Verbesserung der Lebensqualität war nachhaltig.</p>	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie JULIET mittels der Fragebögen FACT-Lym und SF-36 erhoben.</p> <p>Zu beiden Fragebögen lagen während des Studienverlaufs die Rücklaufquoten unter 70 %, sodass diese als nicht verwertbar angesehen werden.</p>
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag in JULIET bei 90,5%. Charakteristische Nebenwirkungen von Tisagenlecleucel sind</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS): der Schweregrad reicht von milden Verläufen bis zu fulminanten Krankheitsbildern mit Multiorganversagen. - Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS) auch dieses Krankheitsbild ist individuell variabel, Verläufe reichen von milden neurologischen Symptomen bis zu schwerem Hirnödem und einem Status epilepticus. - Zytopenie: bei 22,6% der Patienten wurden therapieassoziierte, länger anhaltende Zytopenien beobachtet. Am häufigsten trat Anämie auf, gefolgt von Thrombozytopenie und Leukopenie. 	<p>Eine vollständige Erfassung der unerwünschten Ereignisse erfolgte ab Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion bis zum Studienmonat 12 der primären Nachbeobachtungsphase. Sowohl nach Studienmonat 12 als auch bei Übergang in die sekundäre Nachbeobachtungsphase erfolgte die Erhebung von unerwünschten Ereignissen nur noch selektiv. Der Nachbeobachtungszeitraum der ersten 12 Monate war in die Phasen „Chemotherapie zur Lymphozytendepletion“, „Infusion bis Studienwoche 8“ und „Studienwoche 9 bis Studienmonat 12“ unterteilt.</p> <p>Innerhalb der ersten auf die Infusion folgenden Wochen wiesen 85,2 % der ITT-Population ein UE CTCAE-Grad</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> - Hypogammaglobulinämie: sie trat bei 18,3% der Patienten, bei 14,2% wurde sie als therapieassoziiert bewertet. 	<p>3/4 auf. Von Studienwoche 9 bis zu Studienmonate 12 waren 50,0 % von einem solchen Ereignis betroffen.</p> <p>Schwerwiegende UE (SUE) traten von Infusion bis Woche 8 bei 48,7 % der Patienten der ITT-Population auf. Von Woche 9 bis zu Studienmonat 12 wiesen 30,0% der Patienten ein solches Ereignis auf.</p> <p>Bei 57,4 % der mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten trat ein Zytokin-Freisetzungssyndrom auf. Es stellte das häufigste UE und eines der häufigsten UE vom Schweregrad 3 oder 4 (basierend auf dem Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome (PGS-CRS)) dar.</p>
	<p>4. 4. Bericht des G-BA</p> <p>Der Bericht des G-BA setzt sich sorgfältig mit dieser neuen Therapieform auseinander. Er zeigt die Daten der initialen (ITT – Intent to treat) und der tatsächlich behandelten Patientenpopulation (FAS – Full Analysis Set) auf.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Seit Herbst 2018 stehen in Deutschland mit Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel die ersten beiden kommerziellen CAR-T-Zellprodukte für die Therapie von Patienten mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL nach mindestens zwei Vortherapien zur Verfügung. Die Daten der Zulassungsstudie JULIET zu Tisagenlecleucel haben sich seit der ersten frühen Nutzenbewertung nicht wesentlich geändert.</p> <p>Im Kontext der erneuten Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel sind folgende Themen zu diskutieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wirksamkeit <p>A. Erfreulicherweise ist das Plateau der Überlebensrate stabil. Das deutet auf mindestens langfristige Krankheitsstabilisierung, bei der Mehrzahl dieser Patienten möglicherweise auf Heilung hin. Die Daten zu Axicabtagen-Ciloleucel sind dahingehend vergleichbar, dass auch hier ein Plateau der Überlebensrate erreicht wurde. Direkt vergleichende Studien liegen nicht vor. Mit Lisocabtagen-Maraleucel liegt der FDA inzwischen ein drittes Anti-CD19-CAR-T-Zellprodukt zur Zulassung vor.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sicherheit <p>B. Die längere Nachbeobachtung hat keine neuen Sicherheitsaspekte ergeben. In ONKOPEDIA sind inzwischen Empfehlungen zum Management der Nebenwirkungen von CAR-T-Zellen publiziert [18]. Eine kleine Gruppe von</p>	<p>Zu A und B</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt den Befristungsaufgaben entsprechend einen Datenschnitt zum 1. Juli 2019 der einarmigen Studie JULIET sowie Daten weiterer Studien zu Tisagenlecleucel und externen historischen Kontrollen vor.</p> <p>Im Vergleich zur Erstbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer für den indirekten Vergleich mit der Studie SCHOLAR-1 neue Daten vor. In Bezug auf die weiteren vorgelegten Studien besteht die Einschätzung, dass die Studien nicht für einen validen Vergleich mit der Studie JULIET geeignet sind.</p> <p>Der durchgeführte indirekte Vergleich zur Studie SCHOLAR-1 wird aufgrund von fehlenden Informationen zu Confoundern und einer somit unzureichenden Adjustierung sowie aufgrund von relevanten Unterschieden in den Einschlusskriterien in beiden Studien als wenig valide angesehen.</p> <p>Da die beschriebenen Unsicherheiten in Bezug auf die Adjustierung vorliegen und der Effektschätzer nicht in</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten benötigt längerfristig eine Substitution mit Immunglobulinpräparaten. Die Mortalität ist niedrig. Die Symptome der spezifischen Nebenwirkungen des Zytokinfreisetzungssyndroms (CRS) und des Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndroms (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS) sind klassifiziert und werden bei den Patienten engmaschig überwacht. International wird die Durchführung der CAR-Zell-Therapie inzwischen bereits in den ambulanten Bereich verlagert.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Indikation <p>C. Der initiale Vorschlag der Kostenträger zur Begrenzung der Indikation von Tisagenlecleucel auf die Einschlusskriterien der Zulassungsstudie ist medizinisch nicht zu rechtfertigen. Einschlusskriterien wie normale Thrombozytenzahlen waren unter initialen Sicherheitsaspekten gerechtfertigt, sind inzwischen aber keine Begrenzung. Die Real-World-Daten zeigen, dass auch Patienten mit prognostisch relevanten biologischen Markern (z. B. Double-Hit) oder klinischen Kriterien (z. B. ZNS-Befall) langfristig von der Therapie mit CAR-T-Zellen profitieren, und nicht von der Indikation ausgenommen werden dürfen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Differenzialindikation <p>D. Die optimale Positionierung für CAR-T-Zellen im Therapiealgorithmus von Patienten mit rezidiviertem/refraktären DLBCL ist weiterhin unklar. Für einen kurativen Ansatz ist die allogene Stammzelltransplantation eine Alternative [8,</p>	<p>einer Größenordnung liegt, bei dem man unter Berücksichtigung der Unsicherheiten einen tatsächlichen Effekt ableiten kann, kann auf Basis der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Tisagenlecleucel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell- Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p>Zu C Die Anmerkung hat keinen direkten Bezug zur vorliegenden Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach § 35a SGB V.</p> <p>Zu D</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>9], die jedoch durch eine hohe therapiebedingte Mortalität belastet ist und bei chemorefraktären Patienten häufig versagt. Insbesondere im Kontext von neuen Arzneimitteln wie bispezifischen Antikörpern oder Antikörper-Drug-Konjugaten ist die Rolle der CAR-T-Zellen kontinuierlich zu überprüfen. Sie können eine Alternative, aber auch Teil einer sequenziellen Therapiestrategie sein. Die klinischen Erfahrungen zeigen, dass auch bei der CAR-T-Zell-Therapie die Qualität der vorangehenden Remission ein relevanter prognostischer Faktor für langfristige Remission und möglicherweise Heilung ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Qualitätssichernde Maßnahmen <p>E. Aus unserer Sicht hat sich die initiale Begrenzung der Durchführung von CAR-T-Zelltherapie an einer begrenzten Anzahl von qualifizierten Institutionen bewährt. Wir hatten bei der Einführung von Tisagenlecleucel einen Kriterienkatalog erarbeitet. Die Vorschläge waren ein Kompromiss zwischen den Anforderungen an eine flächendeckende Versorgung und dem Ziel einer möglichst steilen Lernkurve im Umgang mit dieser innovativen Therapie. Hierfür sollten in der Einführungsphase CAR-T-Zellzentren etabliert werden, in denen alle detailliert dargestellten, inhaltlichen und strukturellen Voraussetzungen erfüllt sein mussten.</p> <p>F. Inzwischen ist die Therapie standardisiert. Der hohe medizinische Standard muss gehalten werden, organisatorisch können inzwischen Anpassungen erfolgen, siehe Anhang. Perspektivisch muss die Therapie mit CAR-T-Zellen noch stärker in die qualifizierte Lymphomtherapie integriert werden, um</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Zu E und F</p> <p>Der Beschluss vom 17. September 2020 über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien regelt das Nähere.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>geeignete Patienten frühzeitig zu identifizieren und eher ungeeignete Patienten anderen Therapieformen zuzuführen.</p> <p>Die CAR-T-Zellen sind in der Versorgung angekommen. Die Therapie mit Tisagenlecleucel führt bei einer klinisch relevanten Patientengruppe zu langfristigen und stabilen Remissionen, möglicherweise zur Heilung. Die Strukturkriterien können auf der Basis der bisherigen, positiven Erfahrungen angepasst werden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Dührsen U et al.: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, November 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@view/html/index.html>
2. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A et al.: Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 381:1817-1826, 2013. DOI: [10.1016/S0140-6736\(13\)60313-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60313-X)
3. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333:1540-1545. PMID: [7477169](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7477169/)
4. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28:4184-4190. DOI: [10.1200/JCO.2010.28.1618](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.1618)
5. Turki AT, Lamm W, Liebrechts T, Dührsen U: R-ICE Chemotherapy With or Without Autologous Transplantation for Elderly Patients With Relapsed or Refractory Aggressive B-Cell Lymphomas *Oncol Res Treat* 41:534-538, 2018. DOI: [10.1159/000489717](https://doi.org/10.1159/000489717)
6. Crump M, Kuruwilla J, Couban S et al.: Randomized Comparison of Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin Versus Dexamethasone, Cytarabine, and Cisplatin Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Aggressive Lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 32:3490-3496, 2014. DOI: [10.1200/JCO.2013.53.9593](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.9593)
7. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30:4462-4469. DOI: [10.1200/JCO.2012.41.9416](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.41.9416)
8. Van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol* 2011; 29:1342-1348. DOI: [10.1200/JCO.2010.30.2596](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.2596)
9. Glass B, Hasenkamp J, Wulf G et al. Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation in relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:757-766. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70161-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70161-5)
10. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 377:2531-2544, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1707447](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707447)
11. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA et al.: Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 20:31-42, 2019. DOI: [10.1016/S1470-2045\(18\)30864-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30864-7)
12. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA et al.: Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 377:2545-2554, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1708566](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708566)
13. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS et al.: Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-Cell lymphoma. *N Engl J Med* 380:45-56, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1804980](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804980)
14. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU et al.: CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science* 359:1361-1365, 2018. DOI: [10.1126/science.aar6711](https://doi.org/10.1126/science.aar6711)

15. Freitag F, Maucher M, Riester Z, Hudecek M: New targets and technologies for CAR-T cells. Curr Opin Oncol Jul 9, 2020. DOI: [10.1097/CCO.0000000000000653](https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000653)
16. Nastoupil L, Jain MD, Feng L et al.: Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. J Clin Oncol May 20, 2020. DOI: [10.1200/JCO.19.02104](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02104)
17. Maziarz RT, Waller EK, Jaeger U et al.: Patient-reported long-term quality of life after tisagenlecleucel in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood Adv 4:629-637, 2020. DOI: [10.1182/bloodadvances.2019001026](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001026)
18. Bücklein V et al.: Management der Nebenwirkungen von CAR-T-Zellen, Juni 2020. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/car-t-zellen-management-von-nebenwirkungen/@@guideline/html/index.html>

5.9 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.07.2020
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel (Kymriah®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juli 2020 eine vom der G-BA-Geschäftsstelle erstellte Nutzenbewertung zu Tisagenlecleucel (Kymriah®) von Novartis Pharma GmbH aufgrund des Ablaufs der zuvor ausgesprochenen Befristung veröffentlicht.</p> <p>Tisagenlecleucel ist ein Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) mit einem Orphan Drug-Status (sog. CAR-T-Zellen). Tisagenlecleucel ist zugelassen 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). Zudem ist der Wirkstoff zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.</p> <p>In den zurückliegenden Verfahren hatte der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens jeweils als nicht quantifizierbar eingestuft. Dabei wurden Befristungsaufgaben, z. B. zu Daten zum neuen Datenschnitt sowie zusätzliche Evidenz aus Beobachtungsstudien oder zum historischen Vergleich beschlossen.</p> <p>Die Nutzenbewertungen der G-BA-Geschäftsstelle zu beiden Anwendungsgebieten wurden auf Grundlage von zwei einarmigen</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studien (ELIANA und ENSIGN) für das Anwendungsgebiet ALL und auf Basis einer einarmigen Studie (JULIET) für das Anwendungsgebiet DLBCL durchgeführt. In den zusammenfassenden Darstellungen stellt der G-BA die Ergebnisse der Studien zum Gesamtüberleben und zu den Nebenwirkungen deskriptiv dar. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p>	
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzentragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>In ihrer Nutzenbewertung schließt die G-BA-Geschäftsstelle einen Großteil der vorliegenden Evidenz aus. Zum einen ist festzustellen, dass die Ergebnisse aus allen vorlegten indirekten Vergleichen als nicht hinreichend valide abgelehnt werden. Begründet wurde dies mit der unzureichenden Adjustierung, die nicht "alle" Confounder erfasst hätten sowie insg. einem „sehr hohem Verzerrungspotential“ in den Vergleichen.</p> <p>Zum anderen schließt die G-BA-Geschäftsstelle in ihrer Bewertung eine Reihe an nutzentragenden Studienendpunkten mit großen positiven Effekten (wie Rezidivfreies Überleben, Ereignisfreies Überleben, Remissionsdauer, Komplettes Ansprechen oder Gesamtansprechrates) aus. Alle diese Endpunkte seien nach Auffassung der G-BA-Geschäftsstelle nicht oder nicht sicher patientenrelevant.</p> <p>Diese Vorgehensweise ist nach Auffassung des vfa nicht sachgerecht. Die Ergebnisse der indirekten Vergleiche zwischen</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt den Befristungsaufgaben entsprechend einen Datenschnitt zum 1. Juli 2019 der einarmigen Studie JULIET sowie Daten weiterer Studien zu Tisagenlecleucel und externen historischen Kontrollen vor.</p> <p>Im Vergleich zur Erstbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer für den indirekten Vergleich mit der Studie SCHOLAR-1 neue Daten vor. In Bezug auf die weiteren vorgelegten Studien besteht die Einschätzung, dass die Studien nicht für einen validen Vergleich mit der Studie JULIET geeignet sind.</p> <p>Der durchgeführte indirekte Vergleich zur Studie SCHOLAR-1 wird aufgrund von fehlenden Informationen zu Confoundern und einer somit unzureichenden Adjustierung sowie aufgrund von relevanten Unterschieden in den Einschlusskriterien in beiden Studien als wenig valide angesehen.</p> <p>Da die beschriebenen Unsicherheiten in Bezug auf die Adjustierung vorliegen und der Effektschätzer nicht in einer Größenordnung liegt, bei dem man unter Berücksichtigung der Unsicherheiten einen tatsächlichen Effekt ableiten kann, kann auf</p>

Stellungnehmer: vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tisagenlecleucel und Behandlungsalternativen zeigen sehr großen positiven Effekte hinsichtlich des Überlebensvorteils mit einer robusten Plateaubildung. Dies bedeutet eine konsistente und mehrfache Verlängerung der Überlebensdauer über historische Vergleiche hinweg (2,5- bis 4,5- Fache bei den Überlebensraten über bis über das 15-fache beim medianen Gesamtüberleben nach Angaben des Herstellers im Dossier). Die Ergebnisse der historischen Vergleiche sind daher für die Nutzenbewertung relevant und sollten nicht ignoriert werden.</p> <p>Auch der Ausschluss der o.g. Endpunkte aus der Nutzenbewertung ist nicht sachgerecht. Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant und daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Die Vorgehensweise in den vorliegenden Nutzenbewertungen widerspricht dabei auch der bestehenden Beschlusspraxis des G-BA, in der bei einem kurativen Therapieansatz die Rezidive sowie Krankheitsfreie Überleben (DFS) als Endpunkte für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit der potentiellen Heilung der Erkrankung als patientenrelevant beurteilt wurden. Auch der Endpunkt Komplettremission (CR) wurde vom G-BA bereits als wichtiger und relevanter Endpunkt für die Therapieentscheidung und die Nutzenbewertung eingestuft, da die Komplettremission mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen verbunden ist.</p> <p>Die Vorgehensweise der Nutzenbewertungen steht zudem im Widerspruch zur Bewertungsmethodik des IQWiG. Bei einer Behandlung mit kurativer Intention ist demnach bei Betroffenen</p>	<p>Basis der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Tisagenlecleucel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell- Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>davon auszugehen, dass ein Rezidiv oder Progress „eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als „diagnostischer Schock“ erlebt wird.“ In solchen Situationen werden die mit einem Rezidiv einhergehenden Endpunkte wie ereignisfreies Überleben (EFS), krankheitsfreies Überleben (DFS) sowie progressionsfreies Überleben (PFS) vom IQWiG als patientenrelevant eingestuft (siehe Vorbericht N17-02 „Allogene Stammzelltransplantation bei aggressivem B-NHL und T-NHL“).</p> <p>Generell ist dabei zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p> <p>Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die vorgelegten indirekten Vergleiche in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen sind. Zudem sind auch die nutzentragenden Studienendpunkten (wie Rezidivfreies Überleben, Ereignisfreies Überleben, Remissionsdauer, Komplettes Ansprechen oder Gesamtansprechrate) in der Nutzenbewertung als patientenrelevant anzuerkennen und zu berücksichtigen.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Mündliche Anhörung



D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Tisagenlecleucel (D-530)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. August 2020
von 15.12 Uhr bis 16.11 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Jaeschke
Frau Dr. Reinhard
Frau Dr. Schmid
Frau Schwarz

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Borchmann
Herr Prof. Dr. Lenz
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmerin der Firma **Bluebird Bio Germany GmbH:**

Frau Dr. Rancea

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH:**

Frau Hofmann-Xu
Frau Schmidt

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Gilead Sciences GmbH:**

Frau Dambacher
Herr Dr. Finzsch

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Frau Leisten
Herr Dr. Tomeczkowski

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GMBH:**

Herr Dr. Kaskel
Frau Koeppel

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Freigofas
Herr Dr. Weiland

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 15:12 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Mit etwas Verspätung, aber ohne schuldhaftes Zögern sind wir wieder im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Ich begrüße all diejenigen, die bei der vorangegangenen Anhörung, die zehn Minuten länger gedauert hat, noch nicht anwesend waren. Wir sprechen wieder über Kymriah, Nutzenbewertung nach Fristablauf, jetzt diffus großzelliges B-Zell-Lymphom bei Erwachsenen, nachdem wir uns eben mit Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen bis 25 Jahre beschäftigt haben. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. Juli dieses Jahres, die Ihnen vorliegt und zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Novartis Pharma GmbH, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die GLA, dann Bluebird Bio Germany GmbH, Celgene GmbH, Gilead Sciences GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH, Janssen-Cilag GmbH, Roche Pharma AG und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss leider, weil wir ein Wortprotokoll führen, erneut die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind anwesend Frau Dr. Jaeschke, Frau Dr. Reinhard, Frau Dr. Schmidt und Frau Schwarz, von den Klinikern ist Herr Professor Wörmann noch da, neu sind Herr Professor Dr. Borchmann und Herr Professor Lenz, beide für die DGHO. Dann haben wir Frau Dr. Rancea für Bluebird; ist sie da? Sie fehlt noch, die müsste schreien, wenn sie irgendwann kommt, sonst beobachten wir den Chat. Frau Hofmann-Xu und Frau Schmidt von Celgene, für Gilead Frau Dambacher und Herr Dr. Finzsch, ja, Frau Leisten und Herr Tomczkowski von Janssen, Herr Dr. Kaskel und Frau Koeppel von MSD, Frau Dr. Freigofas und Herr Dr. Weiland von Roche, ja. Die Herren Rasch und Werner vom vfa sind auch immer noch da. – Ganz herzlichen Dank.

Dann müssen wir nur noch nach Frau Rancea und Frau Dr. Freigofas schauen, Frau Freigofas ist da, okay; dann haben wir das auch. – Dann würde ich zunächst dem pU die Möglichkeit geben – Sie haben es eben für die Kinder schon getan –, kurz aus Ihrer Sicht auf die wesentlichen Punkte einzugehen und im Anschluss an Ihren Vortrag kommen wir zur Frage- und Antwort-Runde, die wir eben schon für die Kinder hatten. – Wer macht das bei Ihnen? Frau Schmidt beginnt wieder. – Frau Dr. Schmidt, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Schmidt (Novartis): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit zu einer Einleitung. Ganz kurz möchte ich das Team vorstellen: Zum einen haben wir Frau Schwarz, die für die Dossiers verantwortlich ist, und zum anderen Frau Reinhard und Frau Jaeschke, die für die klinischen Studien verantwortlich sind.

Heute geht es um die gewachsene Evidenzlage von Kymriah, und zwar die Indikation des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms, kurz DLBCL. Wir haben entsprechend der Auflagen weitere Datenschnitte eingereicht und aus der Zulassungsstudie eine längere Beobachtungsdauer der Patienten, und zwar von mehr als drei Jahren, und wir haben andererseits zusätzliche Daten aus den Registern, welche die Ergebnisse in der Regelversorgung abbilden. Ich möchte gerne zwei Fragen beleuchten. Bei der ersten geht es um die längere Beobachtungsdauer. Gibt es weitere Erkenntnisse für das kurative Potenzial von Kymriah bei der DLBCL? Das Zweite beschäftigt sich mit den zusätzlichen Daten aus der Regelversorgung: Wie bewährt sich Kymriah im Versorgungsalltag?

Zu Frage 1: Welche Erkenntnisse haben wir aufgrund der längeren Beobachtungsdauer für das kurative Potenzial? In der JULIET-Studie, in der Zulassungsstudie, wurden Patienten mit dem DLBCL eingeschlossen, und diese eingeschlossenen Patienten hatten mindestens zwei, meist mehrere erfolglose Therapieversuche hinter sich. Das heißt, sie gelten als refraktär oder haben erneut rezidiert. Mit den bisher verfügbaren Therapien sind nach zwei Jahren noch ungefähr 14 Prozent der Patienten am Leben. Es gibt nun zwei wichtige Aspekte: Erstens. Mit Kymriah sind nach einer Beobachtungszeit von insgesamt drei Jahren noch mindestens 33 Prozent der Patienten am Leben. Der zweite wichtige Aspekt ist: Unabhängig von Population und Endpunkt zeigen sich konstant stabile Wirksamkeitsraten ab zwei Jahren nach der Kymriah-Infusion, und aufgrund dieser anhaltenden Plateaubildung über die Zeit ist von einem typischen Kurvenverlauf von kurativen Therapien zu sprechen, also von einer echten kurativen Perspektive.

Zur Frage 2: Es geht um die größere Datenbreite. Wie bewährt sich Kymriah in der Regelversorgung in den Anwendungszentren? Hier haben wir zusätzlich zu den Studiendaten auch Daten aus dem amerikanischen und dem europäischen Register. Wir können also Daten aus der Regelversorgung in den Anwendungszentren mit den Daten aus den Studienzentren vergleichen. Dabei zeigt sich einheitlich: Die Gesamtüberlebensrate ist vergleichbar hoch, die Zahl der Patienten, die ansprechen, ist vergleichbar breit, und das Ansprechen, gemessen an der Anzahl der Komplettremission, ist vergleichbar tief. Das weist insgesamt darauf hin, dass eine sichere und wirksame Anwendung nicht nur in den Studienzentren, sondern auch in den Anwendungszentren in der Regelversorgung gewährleistet ist.

Zusammenfassend: Die zunehmende Erfahrung aus den Studienverläufen, die Ausbildung eines echten Plateaus und die systematische Erfassung aus dem Versorgungsalltag gibt uns also immer mehr Sicherheit, dass wir von einer Therapie mit einer kurativen Perspektive sprechen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Schmidt, für diese Einführung. Ich schaue in die Runde: Fragen? – Herr Lorenz von der Fachberatung Medizin und dann Herr Jantschak. – Bitte schön, Herr Lorenz.

Herr Lorenz: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zu dem Datenschnitt, der im Rahmen der Stellungnahme nachgereicht wurde. Wir haben jetzt einen Datenschnitt vom 20. Februar 2020. Ein Studienbericht liegt noch nicht vor, aber Sie haben die Tabellen mit den Endpunkten nachgereicht. Wir haben alle durchgesehen, und uns ist aufgefallen, dass der Endpunkt Gesamtansprechen, also ORR, in den Tabellen nicht enthalten ist. Wir waren uns nicht ganz sicher, warum, ob sich daran nichts geändert hat, weil das Ansprechen relativ bald nach der Therapie ist. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas ausführen.

Zu dem Datenschnitt hätte ich noch einen zweiten Punkt, und zwar ist uns aufgefallen, dass der Datenschnitt, der mit dem Dossier eingegangen ist – – Der ist vom 1. Juli 2019, der neue Datenschnitt ungefähr sieben Monate später, vom 20. Februar 2020. Bei den unerwünschten Ereignissen ist uns aufgefallen, dass es zwischen dem im Dossier eingereichten Datenschnitt und dem neuen leichte Unterschiede gibt. Vor allem betrifft es die unerwünschten Ereignisse bis Monat 12. Das hat uns etwas gewundert, weil der letzte Patient, der schon am 2. November 2017 eingereicht wurde, zum Datenschnitt des 1. Juli 2019 eigentlich schon länger als zwölf Monate nachbeobachtet sein müsste. Wir konnten uns diese kleinen Abweichungen nicht erklären.

Ich kann Ihnen ein Beispiel nennen. Für CTCAE Grad 3/4 hatten wir in der Nutzenbewertung 50 Prozent, in den nachgereichten Unterlagen 51 Prozent. Bei der Erkrankung des Gastrointestinaltrakts haben wir ab Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 in der Nutzenbewertung 31 Prozent und in den nachgereichten Unterlagen 19 Prozent. Wenn Sie zu den beiden Punkten Stellung nehmen könnten, wäre das schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Frage, Herr Lorenz. – Frau Schwarz antwortet.

Frau Schwarz (Novartis): Ich habe eine Reihe von Fragen mitgenommen und versuche, die nach und nach zu beantworten. Das Erste war: Sie haben den Datenschnitt Februar 2020 erwähnt. Das ist ein Datenschnitt, der von der EMA beauftragt ist – das ist auch in der Auflage zu sehen –, und zwar ist der für November einzureichen. Den reichen wir auch im November ein, wozu es dann auch einen Studienbericht gibt, aber es war uns wichtig, dass Sie die Daten schon vorab haben. Deshalb haben wir Ihnen die nachgereicht. Wir mussten natürlich priorisieren, damit wir alle relevanten Informationen einreichen können, und wir haben gesagt, wir reichen sie für die Endpunkte ein, die patientenrelevant sind. Das war der Fokus. Wir haben natürlich auch die Daten für ORR, und genau wie alle anderen Endpunkte bestätigen sie die Daten, die wir schon im früheren Datenschnitt gesehen haben, und das ist bei allen Endpunkten. Genauso ist es bei den Nebenwirkungen, wenn es kleinere Unterschiede gibt. Grundsätzlich ist es so, unabhängig von Nebenwirkungen, ORR, OS oder anderen Endpunkten bleibt der Effekt gleich. Uns war es wichtig, dass Sie auch den neuesten Datenschnitt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schwarz. – Herr Lorenz, Nachfrage, oder ist das okay so?

Herr Lorenz: Wie es zu den Abweichungen in den unerwünschten Ereignissen kommt, ist uns nicht ganz klar, aber die Nachfrage zu ORR ist auf jeden Fall geklärt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Dann habe ich Herrn Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an die Praktiker. Uns sind die Daten aus der SCHOLAR-1-Studie bekannt. Nach zwei Jahren waren ungefähr noch 14 Prozent der Patienten nach einer Salvage-Therapie am Leben. In der ZUMA-1-Studie unter Axicaptagen – das haben wir im Rahmen der Nutzenbewertung auch diskutiert – waren es ungefähr 50 Prozent, und in der JULIET-Studie mit Tisagenlecleucel sind es ungefähr 30 Prozent. Würden Sie aus den Daten ableiten, dass Axicaptagen in der vorliegenden Behandlungssituation wirksamer ist als Tisagenlecleucel?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Herr Professor Wörmann hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht fange ich zunächst an. Sie hatten schon die Überleitung gemacht, Herr Hecken, dass wir jetzt zu den Erwachsenen kommen. Ja, das ist zum einen so, wir kommen zu den Erwachsenen, aber wir kommen auch zu einem ganz anderen Krankheitsbild. Hier geht es um DLBCL und nicht um die akute lymphatische Leukämie. Sie sehen an den Kurven, dass insgesamt das Niveau der Langzeitüberleber

niedriger ist, die Hälfte von denen beträgt, was wir vorhin bei der akuten lymphatischen Leukämie diskutiert und auch in Deutschland beobachtet haben. Das heißt, wir haben hier schon eine etwas unterschiedliche Situation. Weil wir hier ein älteres Patientenkollektiv haben, haben wir auch mit anderen Nebenwirkungen zu tun. Die Frage ist boshaft, Herr Jantschak. Wahrscheinlich sollten wir die an Gilead richten, wenn Sie noch heil nach Hause kommen wollen, ob wir aus den indirekten Daten einen Vergleich über die Wirksamkeit von CAR-T-Zellen ziehen können.

Ich würde vielleicht an meine beiden Kollegen weitergeben. Ich glaube zum jetzigen Zeitpunkt, die meisten der Kliniken, die Verträge haben, haben Verträge mit beiden Anbietern, aber nicht deshalb, weil sie Unterschiede in der Wirksamkeit haben, sondern weil die Logistik in beiden eine etwas andere ist und man immer denjenigen nimmt, bei dem man am ehesten das Präparat bekommt. Ich glaube, Herr Borchmann und Herr Lenz sind genau die, die damit die meisten Erfahrungen bei den Lymphompatienten haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann fangen wir mit Herrn Professor Borchmann an, den sehe ich vor mir. Herr Borchmann, beginnen Sie, und dann machen wir mit Herrn Professor Lenz weiter.

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Ich kann nur bestätigen, was Herr Wörmann gerade gesagt hat. Die Datenlage reicht aus meiner Sicht auf keinen Fall aus, um die Präparate miteinander zu vergleichen. Dafür war das Studiendesign ganz praktisch von den Studien her zu unterschiedlich. Die Frage ist dringlich, die da auf den Tisch kommt, die interessiert uns natürlich auch sehr; das muss ich zugeben. Aber die ist aus diesen vorliegenden Daten nicht zu beantworten. Was die 14 Prozent betrifft: In der SCHOLAR-Analyse muss man sagen, dass das der Sockel ist, also um 10 Prozent, den wir in allen Daten sehen, die es gibt. Das ist etwas verwunderlich, weil wir immer sagen: Das ist eine natürliche Erkrankung, auf jeden Fall tödlich. Aber da können Sie wirklich schauen, wo Sie wollen: Auswertungen völlig egal, Register, Studien. Wir haben einen 10-Prozent-Sockel im Überleben, und das ist das, was man da sieht. Alles, was weit davon entfernt ist, ob das nun 33 oder 50 ist, ist anders als das, was wir mit dem bisherigen Standard hatten. Das ist das Einzige, was ich an der Stelle aus den Daten schlussfolgern würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Borchmann. – Herr Professor Lenz.

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Ich kann mich dem Vorgesagten von Herrn Wörmann und Herrn Borchmann komplett anschließen. Ich glaube, man kann momentan keine Querverweise machen. Ich möchte nicht alles wiederholen, was schon gesagt wurde. Wie gesagt, ich kann mich zu 100 Prozent anschließen. Wir wissen momentan nicht, wenn es überhaupt Unterschiede gibt, welches das beste Präparat ist, aber es ist ganz klar so, dass die CAR-T-Zellen ein deutlich höheres kuratives Potenzial haben als das, was wir sonst in diesen Situationen machen können. Aber, wie gesagt, das wurde schon sehr schön von Herrn Borchmann dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lenz. – Herr Jantschak, war das jetzt Ihre Frage oder haben Sie eine Nachfrage?

Herr Dr. Jantschak: Eine Nachfrage hätte ich noch bezogen auf die unerwünschten Ereignisse. Gibt es dort zwischen den beiden Wirkstoffen Unterschiede in der Praxis? Ist das eine möglicherweise mit mehr Nebenwirkungen behaftet als das andere? Es ist ja doch ein anderer CAR-Vektor verwendet worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Rechts vergleichend, empirisch vergleichend, gefühlsmäßig vergleichend, wie auch immer. – Herr Wörmann. Sie wiederholen Ihre Aussage zum Überleben und zu der Frage, die beiden pU sollen doch Stellung nehmen, wessen Produkt besser ist, und dann haben wir eine schöne Antwort. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank für meine Antwort. – Ich glaube, das Wichtige hier ist: Nein, wir haben diese Daten nicht. Man kann auch für das Protokoll hinterlegen, dass wir diese Unterschiede nicht sehen. Selbstverständlich, Sie haben völlig recht, es gibt Unterschiede im Vektor. Aber von dem Nebenwirkungsspektrum her sehen wir den Unterschied nicht.

Jetzt kann ich vielleicht noch an das anknüpfen, was wir eben bei der ALL diskutiert haben. Ich glaube, die wichtigere Veränderung im Umgang mit den Nebenwirkungen ist die Expertise der behandelnden Kliniker. – Herr Borchmann nickt höflicherweise schon dazu. Vielleicht können Sie die Antwort deutlicher machen, wenn es Ihnen recht ist, Herr Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Borchmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Ich kann das wirklich – schon wieder! – nur bestätigen. Qualitativ sind die Nebenwirkungen auf jeden Fall identisch, und die Frage ist eher, ob es Unterschiede in der Häufigkeit gibt, und da haben wir dasselbe Problem wie bei der Wirksamkeit. Die Zahlen suggerieren das. Das ist bei der Wirksamkeit auch ein wenig so, aber wir wissen das letztendlich nicht. Das Einzige, was man zum jetzigen Zeitpunkt sagen kann, was wir wissen – und das gilt für beide Präparate – ist, dass die Rate an Nebenwirkungen, und zwar vor allen Dingen an schweren Nebenwirkungen, mit mehr Erfahrung, auch publiziert in den Registern, obwohl vulnerable Patientenpopulationen behandelt wurden, ältere komorbide Patienten, insbesondere in den sehr umfassenden amerikanischen Registern, zurückgegangen ist. Das ist nur durch die offiziell hinterlegten Änderungen im Algorithmus der Nebenwirkungen, im Therapiealgorithmus, zu erklären, sodass wir die wirksamen Mechanismen, die wir kennen, früher einsetzen und die Entwicklung schwerer Nebenwirkungen damit offensichtlich und sehr wirksam verhindern, sodass diese Methode – – Die war, was sehr schwere Nebenwirkungen betrifft, also Tod durch Behandlung, von vornherein waren das Werte, die wir von anderen Therapien, die wir täglich machen, nicht kennen. Das war schon immer viel niedriger. Aber schwere Nebenwirkungen, die zum Beispiel eine Intensivüberwachung oder eine Unterstützung notwendig machen, sind wirklich deutlich weniger geworden. Das ist das Einzige, was man jetzt sicher sagen kann. Das wissen wir, und das gilt für beide Präparate.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Borchmann. – Wen habe ich jetzt? – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Frage an die Fachgesellschaften. Wir haben vorhin bei der ALL diskutiert, aber da waren Sie nicht alle da, es geht um das, was Sie in der

Stellungnahme thematisiert haben, hier aber speziell die FAS- und die ITT-Populationen. Es ist, wie Sie ausgeführt haben, ein älteres Klientel, das sozusagen einem anderen Risiko unterliegt, wenn es auf eine Infusion länger warten muss. Hier sind doch Unterschiede vorhanden. Können Sie sich dazu äußern, inwiefern die Daten, die in der Studie generiert wurden, wo es doch eine relativ lange Wartezeit von ungefähr 115 Tagen, glaube ich, gab, also drei Monaten, wie sich das im Verhältnis zu dem verhält, was jetzt die Versorgungspraxis ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Borchmann.

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Dazu gibt es sicher auch Daten vom pharmazeutischen Unternehmer. Ich kann für unser Zentrum sprechen – und wir haben relativ viele Patienten mit diesem Präparat behandelt. Das kann ich jetzt wirklich sicher sagen, diese Zeiten, die es in der Studie gab, die sehen wir nicht mehr. Das ist auch das, glaube ich, was man für alle Patienten sagen kann. Bei uns im Zentrum liegt die durchschnittliche Wartezeit bei etwa fünf Wochen. Die war in der Studie bei uns sehr schlecht, die war auch schlechter als der Durchschnitt der Studienberichte. Sie lag bei weit über 100 Tagen. Von daher ist das ganz anders als zuvor. Die Frage ist insofern so wichtig – und dazu kann ich auch etwas sagen –, weil die Patienten über die sehr langen Wartezeiten schlechter behandelbar werden; das ist ganz klar. Das ist ein Problem, das es immer noch gibt, weil es eine superakute, perakute Erkrankung sein kann, bei der auch fünf oder sechs Wochen zu lang sind. Aber es ist ein Problem, das wir nicht mehr in dem Ausmaß haben. Es gibt Fälle, wo das vorgekommen ist, das stimmt, aber es sind mittlerweile Einzelfälle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Borchmann. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das bestätigen. Ich habe gerade selbst einen Patienten mit einem Rezidiv, und wir haben genau 25 Tage gebraucht, bis das Präparat vor Ort ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Jetzt habe ich Frau Meidtner von der FB Med und Herrn Kulig von der FB Med. – Frau Meidtner, bitte.

Frau Meidtner: Ich habe eine Frage zur Langzeitnachbeobachtungsstudie. Über die haben wir schon bei der ALL diskutiert. In der DLBCL ist uns aufgefallen, dass im Studienbericht vom März 2017, der im vorangegangenen Verfahren eingereicht wurde, angegeben wurde, dass bereits zwei Patienten in die Studie zur Langzeitnachbeobachtung übergegangen sind, und im Gegensatz dazu ist laut Studienbericht vom Juli 2019 kein Patient in die Langzeitnachbeobachtungsstudie übergegangen. Könnten Sie bitte erklären, wie das möglich ist und wie generell der Übergang in die Studie zur Langzeitnachbeobachtung abläuft? Wie bzw. wann erfolgt ein Einschluss in die Studie zur Langzeitnachbeobachtung, und sind bisher Patienten in diese Studie übergegangen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Meidtner. – Frau Schwarz.

Frau Schwarz (Novartis): Zu der letzten Frage, wie die Überleitung in die Langzeit-Follow-up-Studie ist: Es ist so, dass die Patienten in der Studie, zum Beispiel in der JULIET, bis zu

fünf Jahre bleiben und danach in die Langzeitnachbeobachtungsstudie gehen, oder auch wenn sie die Studie vorher verlassen, können sie in die Langzeitnachbeobachtungsstudie gehen. Ihre erste Frage war: Was ist mit den zwei Patienten passiert, die in dem früheren Datenschnitt in die Langzeit-Follow-up-Studie gegangen sind, und jetzt als Null gezeigt werden. Es ist so: In dem einem früheren Datenschnitt haben die Patienten tatsächlich einen Konsent gegeben. Sie haben gesagt, ich würde gerne in die Langzeitnachbeobachtungsstudie gehen. Sie sind aber kurz danach verstorben und werden in der JULIET berücksichtigt und sind somit nicht in der Langzeit-Follow-up-Studie eingegangen. Sie haben den Konsent gegeben, aber sind dann tatsächlich nicht eingegangen. In dem letzten Datenschnitt für Juli sind keine Patienten in die Langzeit-Follow-up-Studie gegangen und auch nicht für den neuen Datenschnitt Februar 2020.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schwarz. – Frau Meidtnr, das war okay, das war plausibel? – Okay. Dann Herr Kulig bitte, auch FB Med.

Herr Kulig: Ich hätte noch eine Frage zu den Registerdaten, aber ich will meiner Kollegin, Frau Meidtnr, noch einmal den Vortritt lassen und gegebenenfalls zu den vergleichenden Registerdaten nachfragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Frau Meidtnr, dann Sie noch mal.

Frau Meidtnr: Die Frage stellt Herr Lorenz bitte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann einigt Euch, wer fragt. Mir ist es egal, es sollte nur jemand fragen. – Herr Lorenz, bitte.

Herr Lorenz: In den Stellungnahmen wurden einige ergänzende Informationen zu den Registerstudien dargelegt, und dazu habe ich noch eine Frage. Bei den Registerstudien ist häufig das Problem, dass nur die Patienten eingehen, die tatsächlich infundiert werden. Aber was ist mit den Patienten, für die das Präparat hergestellt wird, die aber während der Herstellung versterben oder deren Gesundheitszustand sich während des Herstellungsprozesses bedeutend verschlechtert? Wie wird mit denen in den Daten, die hier dargestellt wurden, umgegangen?

Dann ist uns in den Daten noch aufgefallen, dass nur über einen kleineren Anteil der Patienten als eigentlich eingeschlossen wurde, tatsächlich berichtet wurde. In dem amerikanischen Register CIBMTR wurden zum Beispiel 70 Non-Hodgkin-Patienten eingeschlossen, aber nur 47 wurden am Ende ausgewertet. Da haben wir noch einmal einen Drop-out. Was ist mit den herausgefallenen Patienten passiert? Uns hätte noch interessiert, ob es auch für die 47, die drin sind, Baseline-Charakteristika gibt, denn Non-Hodgkin-Lymphom ist etwas größer als das Anwendungsgebiet, und die Baseline-Charakteristika dieser 47 wären dann tatsächlich relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lorenz. – Es meldet sich zur Antwort Frau Dr. Reinhard.

Frau Dr. Reinhard (Novartis): Ich habe jetzt verschiedene Fragen mitgenommen, falls ich eine vergessen sollte, weil es doch eine ganze Anzahl war, dann helfen Sie mir bitte noch mal auf die Sprünge. Dann versuche ich, die auch noch zu beantworten.

Ihre erste Frage war, ob im Register, sprich im CIBMTR-Register der USA oder im EBMT, das ist das europäische Pendant, auch die Patienten abgebildet sind, die letztendlich keine Infusion erhalten. Ich möchte nur kurz in Erinnerung rufen, die CAR-T-Therapien werden im bereits bestehenden Register abgebildet, also im EBMT-Register. Das ist ein Zellregister, ein Stammzellregister, in dem diese explizite Information so noch nicht abgebildet ist. Ich müsste jetzt an die EBMT weitergeben, sehe aber Herrn Kröger nicht hier im Auditorium. Er könnte vielleicht beantworten, ob das perspektivisch angedacht ist. Aber im Moment, da haben Sie recht, können diese Patienten nicht abgebildet werden. Das ist der Natur des Registers geschuldet.

Ihre zweite Frage war, warum nur so wenige Patienten letztendlich im Register landen. Das Register ist eine starke Empfehlung. Es ist aber nicht verpflichtend. Ich denke, für das EBMT-Register – – In dem ersten Bericht, den Sie bekommen haben, und der Auswertung, die wir mit eingereicht haben, sieht man, dass es für Europa noch relativ wenige Patienten sind; das stimmt. Die Rückmeldung der Kliniken ist allerdings, dass diese sukzessive eingetragen werden und auch das EBMT sozusagen noch nachträgt. All das ist im Moment Work in Progress und wir hoffen mit dem nächsten Bericht, den wir im dritten Quartal dieses Jahres bekommen, dass die Zahlen, die darin dokumentiert sind, die Realität tatsächlich mehr wiedergeben.

Jetzt helfen Sie mir noch einmal mit Ihrer dritten Frage. Sie hatten noch eine Frage, Entschuldigung, aber die ist mir nicht mehr ganz gewahr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lorenz, bitte.

Herr Lorenz: Ich habe nicht so ganz verstanden, um noch einmal auf das amerikanische Register zurückzukommen: In dem Bericht stand, dass 70 Non-Hodgkin-Lymphompatienten eingeschlossen wurden und nur 47 ausgewertet werden. Ich habe nicht ganz verstanden, wie es mit den Registern tatsächlich funktioniert. Zu welchem Zeitpunkt werden die Patienten eingeschlossen, in dem Moment, wo sie infundiert werden und dann die Klinik das weitergibt? Was ist mit denen, die tatsächlich in dem Bericht auftauchen? 47 von 70 ist schon ein beträchtlicher Drop-out. Was ist mit denen passiert? Fehlen da Daten aus den Kliniken, dass sie weiter berichtet haben? Vielleicht können Sie dazu etwas sagen.

Frau Dr. Reinhard (Novartis): Ich würde an dieser Stelle den Teil beantworten, den ich beantworten kann, weil ich kein Kliniker bin, und darum bitten, dass die Kliniker vielleicht dazu ergänzen. – Es ist so, dass die Patienten sozusagen verschiedene Fragebögen ausfüllen. Die sind, was die Zeiten angeht, an denen der Transplantation angelehnt, also sprich zu Tag 0, zur Infusion und dann zu Tag 100, halb- und später jährlich. Natürlich sind nur Patienten zum Beispiel für Wirksamkeit auswertbar, die den Fragebogen zum initialen Zeitpunkt, also zu Tag 0 und dann eben in Folge zu Tag 100 ausgefüllt haben. Erst dann kommen sie sozusagen in die Population, die bezüglich Wirksamkeit ausgewertet wird. Da ist sicherlich die Diskrepanz der Zahlen zu erklären, die Sie gerade nannten. Für den weiteren Teil der Frage würde ich an die Kliniker abgeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte, kann ergänzen? – Herr Borchmann.

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Ich kann vielleicht etwas zum Stand der Dinge zu den Registerberichten aus meiner Erfahrung sagen, es sei denn, Herr Wörmann möchte das machen. Herr Wörmann, möchten Sie etwas dazu sagen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, wenn Sie reden, nicht.

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Es ist so, dass das für die Anwesenden vielleicht nicht das tägliche Brot und nicht so klar ist. Alle Kliniken in Deutschland, die das durchführen, dokumentieren soweit ich weiß über das DRST in die EBMT Register. Das DRST-Register kann sowieso beschickt werden; das ist zum Beispiel das, was wir machen, und das DRST gibt es dann weiter ans EBMT. Die Verhandlungen – ich kann jetzt nur für Novartis sprechen, worum es heute geht – zwischen der Firma und der EBMT haben offensichtlich sehr lange gedauert. Aktuell haben wir den Stand, dass unsere Klinik – das kann ich so sagen und ich denke, das geht vielen Kliniken so – mit der EBMT über die Dokumentation keinen Vertrag hat. Das wird wohl bald kommen, aber bisher sind alle Daten, die geliefert werden, auf freiwilliger Basis von den Kliniken in Vorleistung geliefert, damit überhaupt etwas dokumentiert ist, aber über die DRST und nicht direkt. Das wird sowieso eigentlich nicht gemacht, aber mit der EBMT gibt es da noch nichts. Das ist der Stand der Dinge.

Was die Zahlen betrifft, möchte ich bestätigen, was Frau Reinhard gesagt hat: Der Unterschied zwischen den Meldungen und den Berichteten liegt in der Tatsache, dass nach Behandlung gemeldet wird, dass wirklich nur Behandelte berichtet werden und dass die mit drei Monaten Follow-up berichtet wurden, wo man auch etwas zum Ansprechen sagen kann. So habe ich die Abstracts gelesen, ich bin nicht involviert; das war das amerikanische Register. So stand das da, so wird es auch berichtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Borchmann. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, ein wichtiger Punkt bei den Registern – vielleicht mag Herr Lenz gleich noch etwas ergänzen – ist für uns, und das ist ganz wichtig, warum das EBMT-Register von hoher Bedeutung ist, auch wenn das sehr mühsam war, ist, dass wir versuchen, vergleichende Daten zu bekommen. Wir sind in derselben Situation, dass wir keine randomisierten Studien haben und wenn, dann möchten wir auf derselben Versorgungsebene Patientengruppen miteinander vergleichen. Der Vorteil des EBMT-Registers ist, dass die Allo-Daten dabei sind, auch die Auto-Daten, und wir damit durchaus einen Vergleich von altersmäßig passenden Kollektiven haben. Das ist allerdings nicht trivial. Herr Lenz, möchten Sie sich kurz zu den Registern einschalten, wenn das okay ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lenz, bitte.

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Eigentlich haben Sie aus meiner Sicht alles gesagt, Herr Wörmann. Ich sehe auch den Vorteil, dass in dem Register die verschiedenen Therapielinien und Altersgruppen gut abgedeckt sind, die als Vergleich dienen können. Aber darüber hinaus, glaube ich, gibt es keine weiteren Punkte, oder?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte Ihnen gerade noch den Ball zuspielen, dass wir inzwischen bei der DLBCL eine erfreulicherweise flexible Situation bekommen haben, indem wir unter anderem mit Polatuzumab vielleicht noch andere Optionen haben. Aber denn Ball habe ich vielleicht zu hoch oder nicht deutlich zugespielt.

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Es ist völlig richtig, mit Polatuzumab gibt es neue Optionen. Ich denke trotzdem, dass das prinzipiell noch unterschiedliche Kollektive, zumindest in der initialen Behandlung darstellt. Das Polatuzumab ist für die Patienten zugelassen, die nicht autolog transplantierbar sind. Natürlich benutzen wir Polatuzumab auch zum Bridging. Aber für mich stellen Polatuzumab-Patienten, zumindest so, wie es in der Zulassung ist, in der Regel noch ein wenig andere Patienten als diejenigen dar, die mit CAR-T-Zellen behandelt werden, auch wenn es einen Overlap gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lenz. – Jetzt habe ich Herrn Jantschak und dann Frau Müller von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung.

Herr Kulig: Herr Hecken, ich hatte schon angekündigt, dass ich gegebenenfalls noch eine Nachfrage zu den Registern habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann stellen Sie die bitte.

Herr Kulig: Die würde ich auch gerne stellen. – Beim EBMT ist es so – und das wäre ein Teil der Nachfrage, ob das in dem amerikanischen Register, also dem Center for International Bone and Marrow Transplant, so ist –, dass im EBMT-Register nur Patienten eingeschlossen werden, die eine Stammzelltherapie oder Zelltherapie hatten. Die Zelltherapie interessiert uns hier weniger, wenn wir diese Patienten als Vergleichsoption benutzen wollen. Aber bei Tisagenlecleucel, bei dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet, kommen auch Patienten infrage, die keine Stammzelltherapie hatten, und in dieser uns vorliegenden Tisagenlecleucel-Studie haben auch etwas über 50 Prozent der eingeschlossenen Patienten keine Stammzelltherapie, und diese Patienten sind durch die Register – wie gesagt, das ist die Nachfrage, ob es im Amerikanischen auch so ist – nicht erfasst. Deshalb noch mal die Frage: Wie vergleichbar oder geeignet sind diese Registerdaten, um wirklich einen adäquaten Vergleich durchzuführen, wenn eigentlich nur ein Teil der Patienten aufgrund der Stammzelltherapie vergleichbar ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte sich dazu äußern?

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Darf ich dazu antworten, Herr Wörmann?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte. – Ach so, Sie hatten Herrn Wörmann gefragt. Herr Wörmann, darf Herr Borchmann dazu antworten?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Herr Professor Borchmann, nachdem Herr Wörmann es erlaubt hat, darf ich Ihnen das Wort erteilen.

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Danke, Herr Hecken. – Das ist eine klinische wichtige Frage, Ich glaube, tatsächlich ist es für die autologe Transplantation am relevantesten. Die

klinische Frage wird aktuell durch große Phase-III-Studien von allen Produkten, die auf dem Markt sind oder auf den Markt wollen, beantwortet. Da laufen riesige weltweite Studien, die die autologe Transplantation mit der CAR-T-Zelltherapie vergleichen. Für die Register gilt genau das, was Sie gerade gesagt haben, dass bei den transplantierten Patienten überwiegend chemosensible Patienten dabei sind und bei den mit CAR-T-Zellen behandelten überwiegend chemorefraktäre Patienten, was dann natürlich schwierig wird zu vergleichen. Da wird man auf Subgruppen gehen und andere Sachen machen müssen. Aber die eigentlich medizinische Frage, die uns am meisten interessiert, ist: Wie ist der Stellenwert im Vergleich zum Standard? Das ist die autologe Transplantation, und diese Frage wird aus randomisierten Studien beantwortet werden können. Das dauert auch nicht lange, das ist im Laufe des nächsten Jahres zu erwarten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Borchmann. – Herr Kulig, okay?

Herr Kulig: Ja, das ist erst mal okay, dass das vergleichbar ist, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Jantschak, dann Frau Müller.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine kurze Frage an den pU. Wie lange war die Beobachtungsdauer der eingeschlossenen Patienten im Register? Ich habe das jetzt nicht ad hoc im Kopf: Wie lange war die Beobachtungsdauer zum Datenschnitt 2019 in der JULIET-Studie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Reinhard.

Frau Dr. Reinhard (Novartis): Zu zweiten Teil Ihrer Frage: Die Beobachtungsdauer für den Datenschnitt Juli 2019 waren 33 Monate für die JULIET-Studie, die Daten für das CIBMTR-Register sind etwas reifer. Das liegt darin begründet, dass dort schon länger Patienten dokumentiert sind, weil dort Kymriah schon länger zugelassen ist. Was zum Beispiel zum Gesamtüberleben vergleichbar ist, sind drei und sechs Monate. Längere Daten liegen uns da für den Großteil der Patienten leider noch nicht vor. Auch da müssen wir noch auf spätere Berichte, auf längere Zeiträume warten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Reinhard. – Reicht das, Herr Jantschak? – Ja, okay. – Dann Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Frau Müller, ich hoffe, es hallt nicht mehr bei Ihnen?

Frau Dr. Müller: Nein, das ist wieder weg.– Ich wollte noch einmal klarstellen – das wurde schon thematisiert –: Wenn man Registerdaten in dieser Indikation heranzieht, hat man Daten nur zu den Infundierten und nicht zu dem, was hier sozusagen der Intention-to-Treat Analyse entspricht, inklusive Wartezeit. Ist das richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Reinhard, bitte.

Frau Dr. Reinhard (Novartis): Ganz kurz die Antwort: Ja, das stimmt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, nehmen Sie zur Kenntnis, dass das stimmt?

Frau Dr. Müller: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe eine Frage zu den Patientenzahlen. Da ist aufgefallen, dass offenbar weniger, sogar deutlich weniger behandelt wurden als man geschätzt hatte. Dazu würde mich die Einschätzung der Kliniker interessieren. Sie hatten in Ihrer Stellungnahme angedeutet, dass es vielleicht noch Verbesserungspotenzial dabei gibt, geeignete Patienten frühzeitig zu identifizieren, und andersherum: Ungeeignete anderen Therapieformen zuzuführen, und da schließt sich gleich die Frage an: Was sind denn die Alternativen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holtkamp. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben keine komplette Umfrage gemacht, wir haben eine Umfrage bei den Zentren gemacht und gesehen, dass die Zahlen gegenüber dem, was der G-BA geschätzt hat, etwas niedriger waren. Meine derzeitige Schlussfolgerung ist zum einen, dass wir noch keine stabile Situation haben, weil ein Teil der Zentren erst im zweiten Halbjahr 2019 die Verträge abgeschlossen hat. Das heißt, es könnte sein, dass diese Zahlen etwas ansteigen werden. Meine bessere Schlussfolgerung ist, glaube ich, dass nach meinem Eindruck die Zentren sehr sorgfältig mit diesem Instrument der CAR-T-Zellen umgehen, sehr sorgfältig gegen die Option der allogenen Stammzelltransplantation oder anderen Therapieoptionen abwägen. Ehrlicherweise habe ich die Zahlen als positiv erlebt. Eine Minianekdote ist: Wir sind im Herbst letzten Jahres aus dem Bundesministerium für Gesundheit von der Ministerialebene befragt worden, warum die Zahlen niedriger sind – Hintergrund war wohl ein Gespräch einer der Firmen mit Herrn Spahn – warum die Zahlen so niedrig wären und was man tun müsste, um die Versorgung zu verbessern. Wir haben relativ gut zurückgeantwortet, dass wir das gut finden, wie das im Moment läuft. Wir hätten vielmehr Sorge, wenn die Zahlen explodiert wären. Dann hätten wir die Sorge, dass es unkritisch eingesetzt worden wäre. Ich mache mir im Moment mit diesen Zahlen keine Sorge, gebe das aber wieder zurück an Herrn Lenz und an Herrn Borchmann. Herr Lenz, Sie haben sehr viele DLBCL-Patienten. Gibt es vielleicht Patienten, die wir zurückhalten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lenz, bitte.

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Wir machen mit den CAR-T-Zellen mehr und mehr Erfahrung, und ich glaube, was die eigene Erfahrung darstellt, aber was auch die Real-World-Daten bestätigen, ist, dass es schon einen gewissen Surrogatmarker gibt, wann man mehr Erfolg und weniger Erfolg mit einer CAR-T-Zelltherapie bei Patienten hat. Ich glaube, es ist Konsens innerhalb der Kliniker, dass bei jemandem, der ein fulminantes, progressives aggressives Lymphom hat, die Aussichten mit CAR-T-Zellen eher gering sind, dass man diesem Patienten noch kurativ behandeln kann. Ich denke, es wird sich über die nächsten Monate und länger herauskristalisieren, wann man Patienten CAR-T-Zellen geben wird und wann es wahrscheinlich wenig Sinn macht. Wie gesagt, ich denke, das zeigen die Erfahrungen und die Real-World-Daten. Gleichzeitig – das haben wir vorhin schon gesagt – gibt es neue Therapieoptionen zum Beispiel mit Polatuzumab und vielleicht in Zukunft auch mit anderen bispezifischen Antikörpern, die auch viel Potenzial haben. Ich denke, dann wird man noch genauer definieren, wann man CAR-T-Zellen einsetzt. Ich glaube aber, es gibt Kollektive, bei denen man es eher zurückhaltend einsetzen sollte, wie zum Beispiel bei einem massiv

progredienten aggressiven Lymphom. Das ist keine Situation, in der die Chance sehr hoch ist, dass man dem Patienten etwas Gutes tut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Darf ich noch kurz ergänzen, Herr Hecken?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar.

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Ein kleiner anderer Nebenaspekt, vielleicht auch für Sie, aus der Versorgung: Wie läuft das denn überhaupt? Es ist nicht so, dass alle Patienten, die wir behandeln, aus unserem eigenen Patientenstamm kommen, sondern es ist ganz im Gegenteil so, dass uns der weit überwiegende Teil von niedergelassenen Kollegen überwiesen wird. Die Selektion findet praktisch schon vor uns statt. Die Kollegen, die die Patienten wirklich therapieren und kennen, heimatnah, nehmen auch den Aufwand, den das bedeutet, auf sich, wenn sie denken, das ist jemand für diese intensive Therapie, sodass wir in diesem normalen Prozess relativ wenige Patienten sehen, die in extremis sind. Das ist eigentlich – das ist auch mein Eindruck – ein sehr verantwortungsvolles Umgehen mit der neuen Option. Das ist nur ein Bericht aus der Praxis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Das knüpft ein wenig an das an – das sage ich aber nur für diejenigen, die dabei waren –, was Sie letztes Jahr oder zu Beginn dieses Jahres in Dortmund vorgetragen haben, Herr Wörmann. Da hatten Sie auch Zahlen, Fälle, die zunächst in Betracht gezogen worden sind, und dann Fälle, die am Ende tatsächlich infundiert worden sind, in eindrucksvoller Weise dargestellt. Was für mich jetzt eine ganz neue Erkenntnis ist, ist, dass der eine oder andere pharmazeutische Unternehmer offenbar um die Wohlfahrt der Patienten bemüht war und Sie deshalb in Ihrem vermeintlich zögerlichen Ordnungsverhalten ein wenig stimulieren wollte. Diese Nachfrage des BMG ist an uns nicht herangetragen worden. Schade eigentlich, sonst hätte ich auch etwas dazu gesagt, aber gut. Wir bekommen es jedenfalls mit. – Weitere Fragen bitte. – Frau Meidtnr, bitte.

Frau Meidtnr: Eine kurze Frage hätte ich noch. Uns ist aufgefallen, dass für 45 Prozent der Patienten des FAS antineoplastische Begleitmedikationen dokumentiert worden sind. Meine Frage wäre, ob das wirklich antineoplastische Begleitmedikationen sind oder ob das eher als Folgetherapien betrachtet werden sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte? – Frau Reinhard, bitte.

Frau Dr. Reinhard (Novartis): Es ist richtig, man muss erst einmal zwischen antineoplastischer Folgetherapie und Begleitmedikation differenzieren. Also sprich: Therapien, welche unter antineoplastischen Therapien gelistet sind, sind entweder Therapien, die zur Lymphombehandlung dienen oder ein Teil der Konsolidierungstherapie sind. Es ist aber tatsächlich so, wie Sie es gerade beschrieben haben, dass 52 Patienten oder eben 45 Prozent der Patienten eine Folgetherapie erhalten haben, und zwar eine antineoplastische Folgetherapie, wie ich sie eben beschrieben habe. Ein Großteil der Patienten hat keine oder war nach Kymriah-Infusion frei von Folgetherapien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe noch eine Nachfrage an Herrn Wörmann. Sie haben gerade bei der anderen Indikation betont, dass Sie für eine Quantifizierung einen Vergleich voraussetzen würden. Sehen Sie das bei dieser Indikation auch so oder anders?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Antwort ist Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Frau Holtkamp, wie eben.

Frau Dr. Holtkamp: Ja, kurze knappe Antwort. Dann kann ich vielleicht direkt anschließen. Wir haben auch über Lebensqualität und Toxizität gesprochen. Würden Sie das auch übertragbar sehen von der ALL auf dieses Anwendungsgebiet?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich könnte das direkt machen, aber es könnten auch Herr Borchmann und Herr Lenz das Wort haben. Ist das okay? Herr Hecken, es tut mir wirklich leid, wenn ich es immer hin- und herschiebe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist doch Quatsch; mach, wer will. – Wer möchte? Wer sich zuerst bewegt, hat verloren. – Herr Borchmann.

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Ich habe, ehrlich gesagt, die Frage nicht ganz verstanden. Ich habe die vorherige Diskussion nicht verfolgt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp, dann fragen Sie noch einmal.

Frau Dr. Holtkamp: Okay, dann hole ich für die, die das nicht verstanden haben, noch einmal aus. Hoffentlich ist es jetzt nicht langweilig, aber Herr Borchmann muss das natürlich wissen. Es ging um die Lebensqualität. Aus Patientensicht ist das immer ein wichtiger Aspekt. Wir haben hier eine nicht vergleichende Studie. Daraus kann man wenig zur Lebensqualität schließen. Mich interessierte dazu die Einschätzung der Kliniker. Die Lebensqualität hängt wiederum sehr mit der Toxizität zusammen. Da hatte ich bei der anderen Anhörung die steile Lernkurve angedeutet.

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Ich kann Ihre Frage nicht datenbasiert beantworten. Also intraindividuell, das ist publiziert, aber das ist auch klar, da sind Patienten, die vorher eine Erkrankung hatten und dann angesprochen haben. Sie haben keine Erkrankung mehr, und damit wird die Lebensqualität besser. Das zeigt nur, dass es keine schweren Nebenwirkungen gibt, die die Lebensqualität beeinträchtigen. Das ist so, aber das wissen wir schon. In der Praxis hat man bei den behandelten Patienten, die längere Zeit in Remission sind, die typischen Belastungen nicht, die wir von der Chemotherapie kennen, zum Beispiel Polyneuropathien. Das Einzige, was wir von Zeit zu Zeit sehen, ist, dass die Patienten doch länger brauchen als es das Blutbild vermuten lässt, um sich wieder ganz zu erholen, wenn sie ein CRS hatten. Viele haben das gar nicht, aber wenn es dann doch so war und wenn prolongierte Zytopenien da waren, dann sehen wir schon, dass es manchmal bis zu drei Monate dauert. Aber jenseits dieser drei Monate haben wir Patienten, die immer wiederkommen, teilweise zum Beispiel mit Immunglobulinsubstitution. Aber die Lebensqualität ist nur etwas, was man messen kann, aber es ist nicht wirklich beeinträchtigt.

Die Beschwerden, die dadurch persistieren, dass man sie behandelt hat, haben wir bei unseren Patienten gar nicht; das kann ich so sagen. Das ist auch anders als bei einer Chemotherapie, das kann ich auch so sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Borchmann. – Frau Holtkamp – oder Herr Lenz vielleicht noch ergänzend?

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Ich kann noch ergänzen. Ich würde den Punkt noch einmal deutlich machen. Patienten mit einem aggressiven Lymphom, das nicht komplett unter Kontrolle ist, sind in der Regel krank, das sind keine gesunden Patienten. Durch die CAR-T-Zellbehandlung gibt es eine relativ hohe Ansprechrate. Insofern ist es aus unserer Erfahrung so, dass sich die Lebensqualität der Patienten doch deutlich verbessert, weil sie nicht weiter von ihren Lymphomsymptomen betroffen sind. Im Gegensatz zu dem, was wir sonst machen – in dem Kollektiv führen wir allogene Transplantationen oder noch eine Chemotherapie durch – sind die Nebenwirkungen der CAR-T-Zellen in aller Regel doch eigentlich gut händelbar und auch mit einer verbesserten Lebensqualität assoziiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Holtkamp, ist das okay so?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke. Danke auch, Herr Lenz, dass Sie die allogene Transplantation angesprochen haben. Das war gerade im Vergleich ein großes Thema und kam mir bisher zu kurz. Sie sehen hier durchaus auch die allogenen Transplantationen als Alternative zusätzlich zur Chemo und neuen Substanzen wie Polatuzumab.

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Auf jeden Fall. Ich meine, wir sind ein sehr großes Transplantationszentrum in Münster. Bevor wir den Zugang zu CAR-T-Zellen hatten, haben wir bei einem Großteil unserer Patienten in der Regel versucht, in einer solchen Situation in die allogene Stammzelltransplantation zu gehen, in der Regel indem wir vorher intensive Chemotherapien eingesetzt haben, um die Patienten in Remission zu bekommen. Wenn wir es dann geschafft haben, muss man sagen, die allogene KMT geht mit signifikanten Toxizitäten einher, aber auch danach, weil die Patienten häufig an einer chronischen GvHD erkrankt sind, und da haben wir bei unseren Patienten sehr schwere Verläufe gesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Holtkamp?

Frau Dr. Holtkamp: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Weitere Fragen? – Ich schaue einmal auf mein Board. Ich sehe niemanden mehr. – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal die Möglichkeit geben, die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Dann können wir diese Anhörung beenden. – Frau Schmidt, bitte.

Frau Dr. Schmidt (Novartis): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Fragen und die kritische Würdigung der Datenlage. Wir haben zum einen die Studiendaten angeschaut, wir haben auch viel über die Register und die Anwendung im Versorgungsalltag diskutiert. Wir haben die Daten aus dem CIBMRT, dem amerikanischen Register, vorgelegt und auch die ersten Daten aus dem EBMT. Seit Januar dieses Jahres besteht ein Vertrag zwischen Novartis und dem EBMT. Die Patienten können auch retrospektiv

in dem Register dokumentiert werden. Das heißt, wir haben hier eine breitere Datenbasis, die wir diskutieren können, zum einen die zunehmende Erfahrung aus der JULIET-Studie von mehr als drei Jahren, und die Register, die uns Daten aus dem Versorgungsalltag bieten.

Unter den bisherigen Therapien sind nach zwei Jahren noch 14 Prozent der Patienten am Leben, nach Kymriah sind noch mehr als doppelt so viele Patienten, also mindestens 33 Prozent der Patienten, am Leben. Die Kymriah-Überlebenskurve bildet über die Zeit ab dem zweiten Jahr ein Plateau. Der aktuellste Datenschnitt aus diesem Jahr zeigt, dass das Plateau auf diesem stabilen Niveau bestehen bleibt. Wir sehen die Daten aus der Regelversorgung, aus den Anwendungszentren, die die Daten aus den Studienzentren bestätigen. Wir sprechen hier von einer echten Plateaubildung und somit von einer echten kurativen Perspektive für die Patienten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an Sie für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank an alle, die in der letzten Stunde Fragen gestellt und Antworten gegeben haben. Wir können diese Anhörung damit beenden, werden das in unsere Bewertung einbeziehen, was hier erörtert worden ist. Die Anhörung ist beendet und Ihnen noch einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 16:11 Uhr