



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Tisagenlecleucel

Vom 1. Dezember 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung	17
4.	Verfahrensablauf.....	18
5.	Beschluss.....	19
6.	Anhang.....	30
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	30
B.	Bewertungsverfahren	36
1.	Bewertungsgrundlagen	36
2.	Bewertungsentscheidung.....	36
2.1	Nutzenbewertung	36
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	37
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	38
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	42
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	43
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	43

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	45
5.1	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	45
5.2	Stellungnahme der DGHO, DAG-HSZT, GLA.....	119
5.3	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	143
5.4	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	149
5.5	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA	158
5.6	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH.....	163
5.7	Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH	168
5.8	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	178
5.9	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH	185
D.	Anlagen.....	198
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	198

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 zugelassene Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes besteht gemäß § 35a Abs. 1b SGB V die Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V. Die ärztliche Behandlung mit einem solchen Arzneimittel unterliegt nicht der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach den §§ 135, 137c oder 137h.

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 30 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 Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. 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 Wirkstoff Tisagenlecleucel (Kymriah) wurde am 15. September 2018 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 29. April 2022 hat die Novartis Pharma GmbH die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Kymriah zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären folliculären Lymphoms 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. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 25. Mai 2022, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Tisagenlecleucel mit dem neuen Anwendungsgebiet des rezidivierten oder refraktären folliculären Lymphoms nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie eingereicht.

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. September 2022 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 G22-23) 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.

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 refraktären folliculären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. Dezember 2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel wie folgt bewertet:

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung wurden im Dossier die Ergebnisse der zulassungsbegründenden, einarmigen, multizentrischen Phase-II-Studie ELARA vorgelegt. Des Weiteren stellte der pharmazeutische Unternehmer zur Ableitung des Zusatznutzens einen indirekten Vergleich ohne Brückenkompator zwischen der Studie ELARA und der Studie RECORD-FL dar.

Studie ELARA

Die Studie ELARA läuft seit 2018 und wird in 32 Zentren in den USA, Europa, Japan und Australien durchgeführt. Die Rekrutierung ist abgeschlossen. Im Mai 2020 fand die letzte Tisagenlecleucel-Infusion statt. Als voraussichtliches Studienende wird vom pharmazeutischen Unternehmer November 2025 genannt.

In die Studie eingeschlossen wurden insgesamt 98 Patientinnen und Patienten. 89,8 % der Patientinnen und Patienten wiesen zu Studieneinschluss ein folliculäres Lymphom vom Grad

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

1 oder 2 auf und 10,2 % der Patientinnen und Patienten vom Grad 3a. Patientinnen und Patienten mit Grad 3b waren hingegen nicht in die Studie eingeschlossen worden. Die Patientinnen und Patienten mussten mindestens refraktär auf eine systemische Therapie der zweiten oder einer späteren Therapielinie sein; während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Anti-CD-20-Antikörpertherapie rezidiert sein oder ein Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation gezeigt haben.

Der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten wies zu Studienbeginn Stadium IV (59,2 %) oder Stadium III (26,5 %) auf. Im Mittel hatten die Patientinnen und Patienten 3,9 vorherige Therapielinien unterlaufen. 36,7 % hatten zuvor eine autologe Stammzelltransplantation erhalten. 57,1 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wiesen einen ECOG-Status von 0 und 39,8 % von 1 auf. Keine/r der Patientinnen und Patienten wies bei Einschluss eine B-Symptomatik auf. Der LDH-Spiegel war bei 58,2 % pathologisch erhöht. Eine Bulky Disease wiesen 63,6 % der Patientinnen und Patienten auf.

Die Studie gliedert sich in mehrere Abschnitte. Vorab fand eine Screening Phase statt, innerhalb welcher die Leukapherese durchgeführt wurde (n = 119). Nur Patientinnen und Patienten, von denen ein Leukaphereseprodukt gewonnen wurde, wurden in die Studie aufgenommen (Enrolled-Set = Intention-to-treat-Population; n = 98). Während der Pre-Treatment Phase, innerhalb welcher die Herstellung des CAR-T-Produktes erfolgte, erhielten 44,8 % der Patientinnen und Patienten eine Brückentherapie. Nach Lymphozytendepletion gingen die Patientinnen und Patienten mit Anwendung der CAR-T-Infusion (n = 97) in die Treatment and Follow-up Phase ein. Es schließt sich eine Long Term Safety Follow-up Phase von 15 Jahren an, welche anhand eines separaten Studienprotokolls erfolgt.

Die mediane Zeit von Screening / Studieneinschluss bis zur Tisagenlecleucel-Infusion beträgt 46 Tage.

Primärer Endpunkt der Studie ist die Komplettremissionsrate gemäß IRC (Unabhängiges Bewertungskomitee).

Im Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse des Datenschnittes vom 3. August 2021 dar. Mit dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren reichte der pharmazeutische Unternehmer Analysen zum Datenschnitt vom 29.03.2022 nach. Dabei handelt sich um einen Datenschnitt, welcher den Vorgaben des Studienprotokolls einer regelmäßigen Aktualisierung folgt. Da dieser nur in einem kurzen zeitlichen Abstand zum im Dossier vorgelegten Datenschnitt liegt und deshalb kein zusätzlicher Erkenntnisgewinn aus diesem zu erwarten ist, wird für die Nutzenbewertung der Datenschnitt vom 3. August 2021 herangezogen.

Indirekter Vergleich zur Studie ReCORD-FL

Bei der Studie ReCORD-FL handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, deren Daten in 9 Studienzentren erhoben wurden. Es wurden insgesamt 187 Personen eingeschlossen, welche ein refraktäres oder rezidiertes follikuläres Lymphom vom Grad 1, 2 oder 3a aufwiesen. Die möglichen Therapieregime für den Studieneinschluss waren Bendamustin + Rituximab, Rituximab, R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamid + Hydroxydaunorubicin + Vincristin + Predniso(lo)n), RICE (Rituximab + Ifosfamid + Cytarabin + Etoposid), Cyclophosphamid + Fludarabin + Rituximab sowie Idelalisib.

Zwischen den Studien ELARA und ReCORD-FL wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein indirekter Vergleich ohne Brückenkompator geführt. Der pharmazeutische Unternehmer stellt neben Ergebnissen basierend auf einem Propensity Score gewichteten Cox-Proportional-Hazard-Modell auch die Ergebnisse eines nicht gewichteten Cox-Proportional-Hazard-Modells dar.

Für das Propensity Score gewichtete Cox-Proportional-Hazard-Modell führte der pharmazeutische Unternehmer zur Identifizierung prognostischer Faktoren und Confounder eine systematische Literaturrecherche sowie Experteninterviews durch. Als Faktoren wurden in der systematischen Literaturrecherche FLIPI-SCORE, Alter, Hämoglobinspiegel, Lymphknotenregionen, Ann-Arbor-Stadium, LDH-Spiegel, Knochenmarksbeteiligung, Läsionsgröße, Serum-B2-Mikroglobulinspiegel, Performance Status, FL-Grad, Anzahl der Vortherapien, Refraktärität auf letzte Behandlung sowie Chemoresistenzstatus identifiziert. Von den vom pharmazeutischen Unternehmer befragten Experten wurden als sehr relevant FLIPI-Score, Chemoresistenzstatus, Refraktärität auf die letzte Behandlung, Vorliegen von B-Symptomen und histologische Transformation eingestuft. Als relevant wurden Alter, LDH-Spiegel, Serum-B2-Mikroglobulinspiegel, Anzahl der Vortherapien, Performance Status und zusätzlich zu den in der Literaturrecherche identifizierten Faktoren Positiver PET-Scan am Ende der Induktionstherapie sowie POD24 (Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten nach der ersten Therapielinie) erachtet.

In die Propensity-score-Analyse wurden als Kovariaten schließlich Alter bei Behandlungsbeginn, Region, Geschlecht, vorherige autologe Stammzelltransplantation, Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien, Krankheitsstadium bei initialer FL-Diagnose, Anzahl der Monate zwischen initialer FL-Diagnose und Behandlungsbeginn, Anzahl beteiligter Lymphknoten bei Behandlungsbeginn und doppelte Refraktärität eingeschlossen.

Hinsichtlich des dargelegten Vorgehens ist anzumerken, dass die systematische Literaturrecherche nicht für die Erfassung prognostischer Faktoren konzipiert worden ist und in Bezug auf das Ranking durch Experten Unsicherheiten sowie Abweichungen vom präspezifizierten Vorgehen bestehen. Insgesamt ist es unsicher, ob anhand der systematischen Literaturrecherche und der Experteninterviews alle relevanten prognostischen Faktoren und Confounder identifiziert werden konnten.

Des Weiteren wurde in der nachfolgenden Auswahl der in der Propensity-Score-Analyse zu berücksichtigenden Kovariaten insbesondere auf die Verfügbarkeit und weniger auf die Relevanz abgestellt. So wurden Faktoren aufgenommen, deren Relevanz von Experten als niedrig eingestuft wurde (Geschlecht, Region, Krankheitsstadium bei Erstdiagnose, Anzahl befallener Lymphknoten bei Therapiebeginn), wohingegen als (sehr) relevant erachtete Faktoren unberücksichtigt blieben (FLIPI-Score, Chemoresistenzstatus, Vorliegen von B-Symptomen, Alter, LDH-Spiegel, Serum-B2-Mikroglobulinspiegel, Performance Status sowie positiver PET-Scan nach Ende der Induktionstherapie).

In Bezug auf die Ein- und Ausschlusskriterien bestehen Unterschiede zwischen den Studien ELARA und ReCORD-FL, weswegen sich Unsicherheiten in der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen ergeben. Eine Unsicherheit besteht dabei insbesondere in Hinblick auf das Ausmaß der Therapiebedürftigkeit der Patientinnen und Patienten. Keiner der in die Studie ELARA eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wies zu Studienbeginn eine B-Symptomatik auf. Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens klinischer Experten darauf verwiesen, dass für einen Teil der Patientinnen und Patienten eine B-Symptomatik ausschlaggebend für die Therapieindikation ist. Auch wenn grundsätzlich davon ausgegangen wird, dass alle in die Studie ELARA eingeschlossenen Patientinnen und Patienten therapiebedürftig waren, bestehen somit Diskrepanzen zur Versorgungsrealität, in welcher das Vorliegen einer B-Symptomatik eine Therapieindikation darstellt. Es wird davon ausgegangen, dass in der Studie ReCORD-FL hingegen die Einschätzung analog der Versorgungsrealität getroffen wurde.

Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass der Erhebungszeitraum der Studie ReCORD-FL bereits im Jahr 1998 begann. Es ist davon auszugehen, dass sich die Versorgung der Patientinnen und Patienten in den Jahren weiterentwickelt hat (z.B. in Bezug auf die Einschätzung zur Therapiebedürftigkeit).

Insgesamt bestehen relevante Unsicherheiten in der Vergleichbarkeit der beiden Studienpopulationen.

Bedingt durch die Limitationen hinsichtlich der Confounder kann in den Propensity Score Analysen keine Strukturgleichheit hergestellt werden, weshalb Ergebnisse des mittels Propensity Score gewichteten Cox-Proportional-Hazard-Modells nicht berücksichtigt werden.

Die Ergebnisse des nicht gewichteten Cox-Proportional-Hazard-Modells weisen auf keine Effekte in einer Größenordnung hin, bei der mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass beobachtete Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen.

Insgesamt wird der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen den Studien ELARA und ReCORD-FL als nicht geeignet erachtet, um belastbare Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten zu können.

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben war in der Studie ELARA definiert als Zeit von der Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Tod jeglicher Ursache. Zudem wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen für das Gesamtüberleben seit Studieneinschluss (Enrolled Set) vorgelegt. In die Studie eingeschlossen wurden jedoch nur Patientinnen und Patienten, für welche erfolgreich eine Leukapherese hergestellt werden konnte. Die Leukapherese stellt bereits einen Teil des Gesamttherapiekonzeptes dar. Für eine valide Gesamterhebung hätten somit auch die Personen betrachtet werden müssen, welche eine Leukapherese ohne erfolgreiche Herstellung eines Produktes unterliefen.

10,2 % der Patientinnen und Patienten im Enrolled Set (n = 98) waren zum vorgelegten Datenschnitt (mediane Beobachtungsdauer 19,5 Monate) verstorben. Der Kaplan-Meier-Schätzer zu Monat 18 beträgt 93,2 %.

Aufgrund des einarmigen Studiendesign ist eine vergleichende Bewertung der Daten zur Mortalität nicht möglich.

Morbidität

Komplettremissionsrate

Die Komplettremissionsrate erhoben durch ein unabhängiges Bewertungskomitee (IRC) stellt den primären Endpunkt der Studie ELARA dar. Zudem wurde als Sensitivitätsanalyse die Erhebung der Komplettremissionsrate durch ärztliches Prüfpersonal dargestellt. Operationalisiert ist der Endpunkt als Anteil der Patientinnen und Patienten, welche eine komplette Remission (CR) erreicht haben in der Zeit von Tisagenlecleucel-Infusion bis Krankheitsprogression oder Start einer neuen Therapie.

Die Erhebung erfolgte anhand der Lugano-Kriterien basierend auf bildgebenden Methoden (PET-CT bzw. CT).

68,3 % der Patientinnen und Patienten aus dem Enrolled-Set wiesen zum vorgelegten Datenschnitt eine Komplettremission nach Bewertung durch IRC auf.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde in der Studie ELARA mittels visueller Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensions erhoben.

Mit der Screening-Visite fand die erste Erhebung der EQ-5D VAS statt. Nachfolgend wurde die EQ-5D VAS nur bei den Patientinnen und Patienten erhoben, welche eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten (Enrolled-Set). Die Leukapherese, die Wartezeit bis zur

Herstellung des Produktes und die lymphozytendepletierende Chemotherapie stellen jedoch ebenfalls Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel dar, weswegen die Behandlung insgesamt nur unter Betrachtung aller Patientinnen und Patienten ab Beginn einer Leukapherese beurteilt werden kann. Demgemäß wird eine Einschränkung auf das Enrolled-Set als kritisch angesehen. Als weiterhin einschränkend wird auch das gewählte Zeitintervall bis zur zweiten Erhebung erachtet. Diese fand erst drei Monate nach Tisagenlecleucel-Infusion statt, wodurch direkte und möglicherweise kurzfristige Effekte im Zusammenhang mit der Verabreichung möglicherweise nicht abgebildet werden können.

Die Rücklaufquote der im Dossier dargestellten Daten liegt bereits zu Monat 3 unter 70 %. Auch durch die im schriftlichen Stellungnahmeverfahren nachgereichten Informationen wird dies nicht behoben.

Die vorliegenden mittels EQ-5D VAS erhobenen Daten zum Gesundheitszustand werden somit nicht als verwertbar angesehen.

Davon unbenommen ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns eine vergleichende Bewertung der Daten zur Morbidität nicht möglich.

Lebensqualität

FACT-Lym

Die Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität erfolgte anhand des validierten Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACT-Lym)-Fragebogens.

Hinsichtlich der Erhebung auf Basis des Enrolled-Sets, des Zeitintervalls zwischen erster und zweiter Erhebung sowie den Rücklaufquoten wird auf die entsprechenden Ausführungen zum EQ-5D VAS verwiesen.

Die vorliegenden mittels FACT-Lym erhobenen Daten zur Lebensqualität werden somit nicht als verwertbar angesehen.

SF-36

Des Weiteren wurde die Lebensqualität anhand des validierten generischen Short Form (SF)-36 Fragebogens erhoben.

Hinsichtlich der Erhebung auf Basis des Enrolled-Sets, des Zeitintervalls zwischen erster und zweiter Erhebung sowie den Rücklaufquoten wird auf die entsprechenden Ausführungen zum EQ-5D VAS verwiesen.

Die vorliegenden mittels SF-36 erhobenen Daten zur Lebensqualität werden somit nicht als verwertbar angesehen.

Davon unbenommen ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns eine vergleichende Bewertung der Daten zur Lebensqualität nicht möglich.

Nebenwirkungen

Der Bericht zu unerwünschten Ereignissen (UE) gliedert sich in mehrere Zeiträume, innerhalb welcher eine unterschiedliche Erhebung vorgenommen wurde.

Daten zu UE mit Bezug auf die Leukapherese wurden entgegen der Präspezifizierung im SAP nicht dargestellt.

Im Zeitraum von Studieneinschluss bis lymphodepletierender Chemotherapie (LDC) sowie im anschließenden Zeitraum bis zur Tisagenlecleucel-Infusion wurden ausschließlich UE \geq Grad 3, Infektionen, klinisch relevante Laborparameter und UE im Zusammenhang mit einer Studienprozedur gemeldet. Eine Erhebung von UE vor LDC war für die Studienzentren nicht verpflichtend.

Der Fokus der UE-Berichterstattung lag in der Phase nach Tisagenlecleucel-Infusion. In den Zeiträumen bis Woche 8 sowie nach Woche 8 bis 1 Jahr nach Infusion wurden jegliche UE erfasst. Dabei ist zu beachten, dass in der Studie gemäß Operationalisierung nur UE erfasst wurden, die neu auftraten oder sich im Ausmaß verschlimmerten.

Ab 1 Jahr nach Infusion wurden nur noch spezifische UE erhoben.

UE von besonderem Interesse (AESI) wurden aufgrund diesbezüglich limitierter Daten erst mit EU Risk Management Plan v3.0 definiert.

Bei nahezu allen Patientinnen und Patienten trat ein UE im Verlauf der Studie auf, wobei der Schwerpunkt erwartungsgemäß auf den 8 Wochen nach Infusion von Tisagenlecleucel liegt.

In diesem Zeitraum trat bei 71,1 % der Patientinnen und Patienten ein UE vom Schweregrad ≥ 3 (nach CTCAE bzw. für das Zytokinfreisetzungssyndrom nach Lee et al. 2014) sowie bei 27,8 % ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) auf.

Nachfolgend bis 1 Jahr nach Infusion erlitten 44,8 % der Patientinnen und Patienten ein UE vom Schweregrad ≥ 3 sowie 20,8 % ein SUE.

Unter den AESI traten in allen Phasen nachfolgend zur Infusion am häufigsten Hämatologische Erkrankungen inklusive Zytopenien (im Zeitraum von 8 Wochen nach Infusion bei 75,3 % der Patientinnen und Patienten) sowie das Zytokin-Freisetzungssyndrom (im Zeitraum von 8 Wochen nach Infusion bei 48,5 % der Patientinnen und Patienten) auf.

Bei Tisagenlecleucel handelt es sich um eine Einmalgabe. Daten zu UE, die zum Therapieabbruch führen, wurden demgemäß nicht dargestellt.

Aufgrund des einarmigen Studiendesign ist eine vergleichende Bewertung der Daten zu Nebenwirkungen nicht möglich.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung liegen Daten der zulassungsbegründenden, einarmigen, multizentrischen Phase-II-Studie ELARA vor. Des Weiteren stellte der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich ohne Brückenkompator zwischen der Studie ELARA sowie der retrospektiven Studie ReCORD dar.

Für den Propensity Score-gewichteten indirekten Vergleich bestehen erhebliche Unsicherheiten in Bezug auf die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen.

Aufgrund von Limitationen hinsichtlich der Identifizierung von Confoundern und Effektmodifikatoren werden die Ergebnisse basierend auf dem Propensity Score gewichteten Cox-Proportional-Hazard-Modell nicht berücksichtigt.

Die Ergebnisse des nicht gewichteten Cox-Proportional-Hazard-Modells weisen auf keine Effekte in einer Größenordnung hin, bei der mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass beobachtete Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen, so dass auch diese nicht berücksichtigt werden.

Zur Studie ELARA hat der pharmazeutische Unternehmer Daten zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vorgelegt. Die erhobenen Daten zu den patientenberichteten Endpunkten in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität sind nicht verwertbar. Davon unbenommen ist aufgrund des einarmigen Studiendesign eine vergleichende Bewertung in allen Endpunktkategorien nicht möglich.

In der Gesamtschau wird das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht-quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Der Nutzenbewertung liegen die Daten der einarmigen Phase-II-Studie ELARA zugrunde. Ein adäquater Vergleich liegt nicht vor.

Da somit nur einarmige Daten vorliegen und eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist, wird die Aussagesicherheit mit einem Anhaltspunkt bewertet.

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

2.1.3 Befristung und 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.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde durch die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) im Rahmen der beschleunigten Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet beauftragt, eine randomisierte Phase 3-Studie bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom durchzuführen. Die Patientinnen und Patienten sind hierbei zu einer Behandlung mit Tisagenlecleucel oder zu einer Standardtherapie gemäß *investigator's choice* zu randomisieren. Dabei sind gemäß FDA das progressionsfreie Überleben als primärer Endpunkt und das Gesamtüberleben sowie die Objektive Ansprechrate als sekundäre Endpunkte zu berücksichtigen. Als geplantes Studienende wird in den Auflagen der 31. März 2028 genannt.

Vor diesem Hintergrund, dass klinische Daten zum Gesamtüberleben erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt, den Beschluss zeitlich zu befristen, bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine Einbeziehung der erwarteten Ergebnisse aus der von der FDA beauftragten Studie in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. September 2028 als angemessen erachtet.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier Ergebnisse zum Gesamtüberleben sowie zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der von der FDA beauftragten Studie vorgelegt werden.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel 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). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Tisagenlecleucel aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 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 Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Tisagenlecleucel.

Tisagenlecleucel hat eine Zulassung als Orphan Drug. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „Kymriah wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.“

Für die Bewertung des Zusatznutzens legte der pharmazeutische Unternehmer Daten der einarmigen Phase-II-Studie ELARA vor. Zudem stellte der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich ohne Brückenkompator zwischen der Studie ELARA und der Studie ReCORD-FL dar.

Für den Propensity Score-gewichteten indirekten Vergleich bestehen erhebliche Unsicherheiten in Bezug auf die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen.

Aufgrund von Limitationen hinsichtlich der Identifizierung von Confoundern und Effektmodifikatoren werden die Ergebnisse basierend auf dem Propensity Score gewichteten Cox-Proportional-Hazard-Modell nicht berücksichtigt.

Die Ergebnisse des nicht gewichteten Cox-Proportional-Hazard-Modells weisen auf keine Effekte in einer Größenordnung hin, bei der mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass beobachtete Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen, so dass auch diese nicht berücksichtigt werden.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie ELARA ist für die Endpunkte zur Mortalität und zu Nebenwirkungen keine vergleichende Bewertung möglich. Die erhobenen Daten zu den patientenberichteten Endpunkten in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität sind nicht verwertbar.

In der Gesamtschau wird für Tisagenlecleucel ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, da die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Der Beschluss ist bis zum 1. September 2028 befristet.

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Der pharmazeutische Unternehmer leitet zunächst den Anteil von Patientinnen und Patienten basierend auf der InGef-Datenbank ab und rechnet diesen abschließend auf die GKV-Population hoch. Die Herleitung ist insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Zum einen ist unklar, ob alle relevanten ICD-10-GM-Codes berücksichtigt wurden. Des Weiteren kann es zu einer Unsicherheit und tendenziellen Unterschätzung hinsichtlich der Identifizierung des Anteils der Patientinnen und Patienten, welche ≥ 2 Vortherapien aufweisen und eine erneute Therapie benötigen, kommen. Der pharmazeutische Unternehmer untersuchte dazu die Patientinnen und Patienten, welche im Jahr 2020 eine spezifische Therapie erhielten und in den vorherigen 6 Jahren mindestens zwei systemische Therapielinien erhalten haben. Dadurch wurden die Patientinnen und Patienten vernachlässigt, welche bereits vor diesem Zeitraum mindestens eine Therapie erhalten

haben. Unsicherheiten bestehen in dem Schritt zudem in der Auswahl und Suche der als spezifisch betrachteten Therapien. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten in der Hochrechnung auf die GKV-Population.

Trotz der beschriebenen Unsicherheiten erscheint die vorgelegte Anzahl von Patientinnen und Patienten adäquater als die im Verfahren zu Duvelisib dargestellte Anzahl (Beschluss vom 21. Juli 2022). Daher wird im vorliegenden Verfahren auf die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers dargestellte Anzahl abgestellt.

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: 28. Juli 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/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 Patientinnen und Patienten und zur vollständigen und angemessenen Berichterstattung von Nebenwirkungen.

Das Schulungsprogramm für Patientinnen und Patienten soll über die Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen aufklären sowie die Notwendigkeit erklären, die Symptome sofort der behandelnden Ärztin bzw. 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.

Tisagenlecleucel muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum angewendet werden. Für die Infusion Tisagenlecleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet finden die Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien Anwendung (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie, Anlage 1).

Patientinnen und Patienten mit folliculärem Lymphom vom Grad 3b wurden in der Studie ELARA nicht untersucht. Das folliculäre Lymphom vom Grad 3b wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse analog dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) behandelt. Tisagenlecleucel weist eine separate Zulassung für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie auf.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2022).

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/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. 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/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tisagenlecleucel	0,6 bis 6×10^8 CAR-positiv lebensfähige T-Zellen	0,6 bis 6×10^8 CAR-positiv 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)	265 000 €	0 €	265 000 €

Stand Lauer-Taxe: 1. November 2022

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 entstehen, 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/ μl 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.

Zur Verminderung potenzieller akuter Infusionsreaktionen wird empfohlen, Patienten circa 30 bis 60 Minuten vor der Infusion von Kymriah Paracetamol und Diphenhydramin oder ein anderes H1-Antihistaminikum zu geben. Die Fachinformation von Kymriah gibt keine konkreten Dosierungsempfehlungen, weshalb diese Kosten als nicht bezifferbar angegeben werden.

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^{3,4}	Kosten pro Leistung	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patientin/Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tisagenlecleucel					
Lymphozytendepletion					
Fludarabin (25 mg/m ² = 47,5 mg i.v., 3-Tage Zyklus)	118,50 € 1 x 50 mg	111,64 € (1,77 €, 5,09 €)	111,64 €	3	334,92 €
Cyclophosphamid (250 mg/m ² = 475 mg i.v., 3-Tage Zyklus)	23,47 € 1 x 500 mg	20,16 € (1,77 €, 1,54 €)	20,16 €	3	60,48 €
Prämedikation					
Paracetamol	Nicht bezifferbar				
Diphenhydramin	Nicht bezifferbar				

Stand Lauer-Taxe: 1. November 2022

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

³ Rabatt nach § 130 SGB V

⁴ Rabatt nach § 130a SGB V

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, 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 in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den 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.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Tisagenlecleucel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

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 25. Mai 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. September 2022 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. September 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Oktober 2022 statt.

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 22. November 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. August 2022	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	4. Oktober 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Oktober 2022 1. November 2022 15. November 2022	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. November 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Dezember 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



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

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Tisagenlecleucel (Neues Anwendungsgebiet: Follikuläres Lymphom, vorbehandelte Patienten)

Vom 1. Dezember 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 8. November 2022 (BAnz AT 02.01.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel gemäß dem Beschluss vom 17. September 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Tisagenlecleucel

Beschluss vom: 1. Dezember 2022
In Kraft getreten am: 1. Dezember 2022
BAnz AT 17.01.2023 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 29. April 2022):

Kymriah wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. Dezember 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

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.

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom (FL) 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 Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Nebenwirkungen	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
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 verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie ELARA: Nicht-kontrollierte Phase-II-Studie, Datenschnitt vom 03.08.2021

Mortalität

Endpunkt	Enrolled Set N = 98
	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Gesamtüberleben	
Datenschnitt 03.08.2021	10 (10,2)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. September 2022) sofern nicht anders indiziert.

Gesamtüberleben zu Monat	KM-Schätzer [95%-KI]
18	93,2 [85,5; 96,9]

Morbidität

Endpunkt	Enrolled Set N = 98	
Komplettremissionsrate (ergänzend dargestellt)	IRC	Ärztliches Prüfpersonal ^a
n (%) [95%-KI]	67 68,3 [58; 77]	70 71,4 [61; 80]
EQ 5D-VAS		
<i>Es liegen keine verwertbaren Daten vor.</i>		

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt
FACT-Lym
<i>Es liegen keine verwertbaren Daten vor.</i>
SF-36
<i>Es liegen keine verwertbaren Daten vor.</i>

Nebenwirkungen

Endpunkt	Leuk- apherese ^b N = 119	Vor LDC ^c N = 98	LDC ^c N = 97	TL- Infusion bis W8 N = 96	W8 bis 1 Jahr nach TL- Infusion N = 97	Später als 1 Jahr nach TL- Infusion ^d N = 85
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
UE	n. b.	76 (77,6)	75 (77,3)	94 (96,9)	81 (84,4)	28 (32,9)
UE CTCAE-Grad ≥ 3^e	n. b.	33 (33,7)	37 (38,1)	69 (71,1)	43 (44,8)	13 (15,3)
SUE	n. b.	16 (16,3)	7 (7,2)	27 (27,8)	20 (20,8)	10 (11,8)
UE, das zum Abbruch der Studien- medikation führte^f	n. b.	1	–	–	–	–

UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz ≥ 5 %	Studien- einschluss bis LDC (Enrolled-Set)^h N = 98	LDC bis TL-Infusion (Enrolled- Set)^h N = 97	TL-Infusion bis W8 (TL-Infusion- Set) N = 97	> W8 bis 1 Jahr nach TL-Infusion (TL-Infusion- Set) N = 96	1 Jahr oder später nach TL-Infusion (TL-Infusion- Set) N = 85ⁱ
SOC <i>PT</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems^g	14 (14,3)	18 (18,6)	51 (52,6)	27 (28,1)	8 (9,4)
<i>Neutropenie</i>	7 (7,1)	6 (6,2)	32 (33)	18 (18,8)	5 (5,9)
<i>Anämie</i>	8 (8,2)	8 (8,2)	13 (13,4)	5 (5,2)	–
<i>Thrombozytopenie</i>	–	–	9 (9,3)	5 (5,2)	–
<i>Febrile</i> <i>Neutropenie</i>	–	–	10 (10,3)	–	–
<i>Lymphopenie</i>	–	6 (6,2)	6 (6,2)	–	–
<i>Leukopenie</i>	–	–	7 (7,2)	–	–
Infektionen und parasitäre Erkrankungen^g	–	–	–	5 (5,2)	–
<i>Pneumonie</i>	–	–	–	5 (5,2)	–
Untersuchungen	5 (5,1)	11 (11,3)	24 (24,7)	10 (10,4)	–
<i>Leukozytenzahl</i> <i>vermindert</i>	–	5 (5,2)	12 (12,4)	7 (7,3)	–
<i>Neutrophilenzahl</i> <i>vermindert</i>	–	–	15 (15,5)	6 (6,3)	–
<i>Thrombozytenzahl</i> <i>vermindert</i>	5 (5,1)	–	–	–	–
<i>Lymphozytenzahl</i> <i>vermindert</i>	–	8 (8,2)	8 (8,2)	–	–
SUE mit Inzidenz ≥ 5 %	Studien- einschluss bis LDC (Enrolled-Set)^h N = 98	LDC bis TL-Infusion (Enrolled- Set)^h N = 97	TL-Infusion bis W8 (TL-Infusions- Set) N = 97	> W8 bis 1 Jahr nach TL-Infusion (TL-Infusion- Set) N = 96	1 Jahr oder später nach TL-Infusion (TL-Infusion- Set) N = 85ⁱ
SOC <i>PT</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems^g	–	–	5 (5,2)	–	–
<i>Febrile</i> <i>Neutropenie</i>	–	–	5 (5,2)	–	–
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	–	–	–	6 (6,3)	–

<i>Pneumonie</i>	–	–	–	6 (6,3)	–
Erkrankungen des Immunsystems	–	–	17 (17,5)	–	–
<i>Zytokin-Freisetzungssyndrom</i>	–	–	17 (17,5)	–	–
UE von besonderem Interesse	Studien- einschluss bis LDC (Enrolled-Set) N = 98	LDC bis TL-Infusion (Enrolled- Set) N = 97	TL-Infusion bis W8 (TL-Infusion- Set) N = 97	> W8 bis 1 Jahr nach TL-Infusion (TL-Infusion- Set) N = 96	1 Jahr oder später nach TL-Infusion (TL-Infusion- Set) N = 85
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Personen mit mindestens einem AESI unabhängig vom Schweregrad	54 (55,1)	39 (40,2)	88 (90,7)	70 (72,9)	18 (21,2)
Personen ≥ 1 schwerwiegendes AESI (identifiziert / potentiell)	8 (8,2)	4 (4,1)	25 (25,8)	16 (16,7)	7 (8,2)
Wichtige identifizierte Risiken					
Personen ≥ 1 schweres AESI ≥ Grad 3	28 (28,6)	34 (35,1)	68 (70,1)	41 (42,7)	11 (12,9)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	–	–	47 (48,5)	1 (1,0)	1 (1,2)
Hämatologische Erkrankungen inklusive Zytopenien	34 (34,7)	35 (36,1)	73 (75,3)	42 (43,8)	12 (14,1)
Infektionen	27 (27,6)	8 (8,2)	20 (20,6)	37 (38,5)	9 (10,6)
Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie	2 (2,0)	1 (1,0)	10 (10,3)	8 (8,3)	–
Schwerwiegende neurologische Ereignisse	2 (2,0)	2 (2,1)	10 (10,3)	2 (2,1)	–
Tumorlyse-Syndrom	2 (2,0)	2 (2,1)	1 (1,0)	1 (1,0)	–
Wichtige potentielle Risiken					
Personen ≥ 1 schweres AESI ≥ Grad 3	–	1 (1,0)	–	3 (3,1)	1 (1,2)
Zerebrales Ödem	–	–	–	–	–

Sekundäre bösartige Erkrankungen (einschl. Oligo-/ Monoklonalität der Vektorinsertionsstelle)	–	–	–	4 (4,2)	2 (2,4)
Neuaufreten oder Verschlechterung einer Autoimmunerkrankung	3 (3,1)	2 (2,1)	12 (12,4)	10 (10,4)	1 (1,2)
Verschlechterung der Graft-versus-Host-Reaktion	–	–	–	1 (1,0)	–

^a Die Bewertung der Komplettremissionsrate durch ärztliches Prüfpersonal wurde als Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

^b Erhebung und Darstellung der UE während der Leukapherese wurde im SAP präspezifiziert.

^c Es wurden nicht alle (schweren) UE erfasst.

^d Der Fokus der Datenerhebung ab Monat 12 lag auf den AESI.

^e Der Schweregrad des CRS wurde nach dem überarbeiteten Graduierungssystem von Lee et al. (2014) beurteilt. Bei allen anderen UE erfolgte die Festlegung des Schweregrads anhand CTCAE (Version 4.03) bzw. falls ein UE nach CTCAE eingestuft werden konnte entsprechend der Schwere nach mild (Grad 1), moderat (Grad 2), schwer (Grad 3), lebensbedrohlich (Grad 4) oder tödlich (Grad 5).

^f Da es sich bei einer CAR-T-Zell-Therapie um eine Einmalgabe handelt, kann diese Therapie nach Infusion nicht abgebrochen werden.

^g Bei diesen UE handelt es sich um UE von besonderem Interesse.

^h In diesem Studienzeitraum wurden nur spezifische UE (alle Infektionen, alle klinischen UE Grad ≥ 3 und alle UE, die in Verbindung zu der Studienprozedur stehen oder zu ihrem Abbruch führen) erhoben. Es sollten nur spezifische SUE erhoben werden.

ⁱ Nach Monat 12 wurden nur noch spezifische UE erhoben, die im Zusammenhang zur Studienmedikation gesehen werden.

Verwendete Abkürzungen:

AESI = Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); IRC = unabhängiges Bewertungskomitee; KI = Konfidenzintervall; KM = Kaplan Meier; LDC = Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berichtet; n. e. = nicht erreicht; PT = Preferred Term; SAP = statistischer Analyseplan; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TL = Tisagenlecleucel

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

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

ca. 650 – 690 Patientinnen und 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: 28. Juli 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/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 Patientinnen und Patienten und zur vollständigen und angemessenen Berichterstattung von Nebenwirkungen.

Das Schulungsprogramm für Patientinnen und Patienten soll über die Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen aufklären sowie die Notwendigkeit erklären, die Symptome sofort der behandelnden Ärztin bzw. 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.

Tisagenlecleucel muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum angewendet werden. Für die Infusion von Tisagenlecleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet finden die Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien Anwendung (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie, Anlage 1).

Patientinnen und Patienten mit folliculärem Lymphom vom Grad 3b wurden in der Studie ELARA nicht untersucht. Das folliculäre Lymphom vom Grad 3b wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse analog dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) behandelt. Tisagenlecleucel weist eine separate Zulassung für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie auf.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem folliculärem Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Tisagenlecleucel ^{2,3}	265 000,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	
Lymphozytendepletion	395,40 €
Prämedikation	Nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. November 2022)

Sonstige GK-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patientin /Patient pro Jahr	Kosten pro Patientin /Patient pro Jahr
Lymphozytendepletion					
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	3	300 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	3	300 €

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 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Tisagenlecleucel eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Tisagenlecleucel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie eingesetzt werden können:

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 1. Dezember 2022 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. September 2028 befristet.**

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

Berlin, den 1. Dezember 2022

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
(neues Anwendungsgebiet: Follikuläres Lymphom, vorbehandelte Patienten)

Vom 1. Dezember 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAZ Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 8. November 2022 (BAZ AT 02.01.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel gemäß dem Beschluss vom 17. September 2020 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Tisagenlecleucel

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 29. April 2022):

Kymriah wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. Dezember 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

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) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. 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.

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) 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 Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Nebenwirkungen	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. September 2022), sofern nicht anders indiziert.



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 verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie ELARA: Nicht-kontrollierte Phase-II-Studie, Datenschnitt vom 3. August 2021

Mortalität

Endpunkt	Enrolled Set N = 98
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtüberleben	
Datenschnitt 03.08.2021	10 (10,2)
Gesamtüberleben zu Monat	KM-Schätzer [95 %-KI]
18	93,2 [85,5; 96,9]

Morbidität

Endpunkt	Enrolled Set N = 98	
	IRC	Ärztliches Prüfungspersonal ^a
Komplettremissionsrate (ergänzend dargestellt)		
n (%)	67	70
[95 %-KI]	68,3 [58; 77]	71,4 [61; 80]

EQ 5D-VAS

Es liegen keine verwertbaren Daten vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt

FACT-Lym

Es liegen keine verwertbaren Daten vor.

SF-36

Es liegen keine verwertbaren Daten vor.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Leuk- apherese ^b N = 119 n (%)	Vor LDC ^c N = 98 n (%)	LDC ^c N = 97 n (%)	TL-Infusion bis W8 N = 96 n (%)	W8 bis 1 Jahr nach TL-Infusion N = 97 n (%)	Später als 1 Jahr nach TL-Infusion ^d N = 85 n (%)
UE	n. b.	76 (77,6)	75 (77,3)	94 (96,9)	81 (84,4)	28 (32,9)
UE CTCAE-Grad $\geq 3^e$	n. b.	33 (33,7)	37 (38,1)	69 (71,1)	43 (44,8)	13 (15,3)
SUE	n. b.	16 (16,3)	7 (7,2)	27 (27,8)	20 (20,8)	10 (11,8)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ^f	n. b.	1	-	-	-	-

UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz ≥ 5 % SOC PT	Studieneinschluss bis LDC (Enrolled-Set) ^h N = 98 n (%)	LDC bis TL-Infusion (Enrolled-Set) ^h N = 97 n (%)	TL-Infusion bis W8 (TL-Infusion-Set) N = 97 n (%)	> W8 bis 1 Jahr nach TL-Infusion (TL-Infusion-Set) N = 96 n (%)	1 Jahr oder später nach TL-Infusion (TL-Infusion-Set) N = 85 ⁱ n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ^g	14 (14,3)	18 (18,6)	51 (52,6)	27 (28,1)	8 (9,4)
Neutropenie	7 (7,1)	6 (6,2)	32 (33)	18 (18,8)	5 (5,9)
Anämie	8 (8,2)	8 (8,2)	13 (13,4)	5 (5,2)	-
Thrombozytopenie	-	-	9 (9,3)	5 (5,2)	-



Febrile Neutropenie	-	-	10 (10,3)	-	-
Lymphopenie	-	6 (6,2)	6 (6,2)	-	-
Leukopenie	-	-	7 (7,2)	-	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen ^g	-	-	-	5 (5,2)	-
Pneumonie	-	-	-	5 (5,2)	-
Untersuchungen	5 (5,1)	11 (11,3)	24 (24,7)	10 (10,4)	-
Leukozytenzahl vermindert	-	5 (5,2)	12 (12,4)	7 (7,3)	-
Neutrophilenzahl vermindert	-	-	15 (15,5)	6 (6,3)	-
Thrombozytenzahl vermindert	5 (5,1)	-	-	-	-
Lymphozytenzahl vermindert	-	8 (8,2)	8 (8,2)	-	-
SUE mit Inzidenz \geq 5 % SOC PT	Studieneinschluss bis LDC (Enrolled-Set) ^h N = 98 n (%)	LDC bis TL-Infusion (Enrolled-Set) ^h N = 97 n (%)	TL-Infusion bis W8 (TL-Infusions-Set) N = 97 n (%)	> W8 bis 1 Jahr nach TL-Infusion (TL-Infusion-Set) N = 96 n (%)	1 Jahr oder später nach TL-Infusion (TL-Infusion-Set) N = 85 ⁱ n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ^g	-	-	5 (5,2)	-	-
Febrile Neutropenie	-	-	5 (5,2)	-	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	-	-	-	6 (6,3)	-
Pneumonie	-	-	-	6 (6,3)	-
Erkrankungen des Immunsystems	-	-	17 (17,5)	-	-
Zytokin-Freisetzungs-syndrom	-	-	17 (17,5)	-	-
UE von besonderem Interesse	Studieneinschluss bis LDC (Enrolled-Set) N = 98 n (%)	LDC bis TL-Infusion (Enrolled-Set) N = 97 n (%)	TL-Infusion bis W8 (TL-Infusion-Set) N = 97 n (%)	> W8 bis 1 Jahr nach TL-Infusion (TL-Infusion-Set) N = 96 n (%)	1 Jahr oder später nach TL-Infusion (TL-Infusion-Set) N = 85 n (%)
Personen mit mindestens einem AESI unabhängig vom Schweregrad	54 (55,1)	39 (40,2)	88 (90,7)	70 (72,9)	18 (21,2)
Personen \geq 1 schwerwiegendes AESI (identifiziert/potentiell)	8 (8,2)	4 (4,1)	25 (25,8)	16 (16,7)	7 (8,2)
Wichtige identifizierte Risiken					
Personen \geq 1 schweres AESI \geq Grad 3	28 (28,6)	34 (35,1)	68 (70,1)	41 (42,7)	11 (12,9)
Zytokin-Freisetzungs-syndrom	-	-	47 (48,5)	1 (1,0)	1 (1,2)
Hämatologische Erkrankungen inklusive Zytopenien	34 (34,7)	35 (36,1)	73 (75,3)	42 (43,8)	12 (14,1)
Infektionen	27 (27,6)	8 (8,2)	20 (20,6)	37 (38,5)	9 (10,6)
Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie	2 (2,0)	1 (1,0)	10 (10,3)	8 (8,3)	-
Schwerwiegende neurologische Ereignisse	2 (2,0)	2 (2,1)	10 (10,3)	2 (2,1)	-
Tumorlyse-Syndrom	2 (2,0)	2 (2,1)	1 (1,0)	1 (1,0)	-



Wichtige potentielle Risiken

Personen \geq 1 schweres AESI \geq Grad 3	–	1 (1,0)	–	3 (3,1)	1 (1,2)
Zerebrales Ödem	–	–	–	–	–
Sekundäre bösartige Erkrankungen (einschließlich Oligo-/Monoklonalität der Vektorinsertionsstelle)	–	–	–	4 (4,2)	2 (2,4)
Neuaufreten oder Verschlechterung einer Autoimmunerkrankung	3 (3,1)	2 (2,1)	12 (12,4)	10 (10,4)	1 (1,2)
Verschlechterung der Graft-versus-Host-Reaktion	–	–	–	1 (1,0)	–

^a Die Bewertung der Komplettremissionsrate durch ärztliches Prüfpersonal wurde als Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

^b Erhebung und Darstellung der UE während der Leukapherese wurde im SAP präspezifiziert.

^c Es wurden nicht alle (schweren) UE erfasst.

^d Der Fokus der Datenerhebung ab Monat 12 lag auf den AESI.

^e Der Schweregrad des CRS wurde nach dem überarbeiteten Graduierungssystem von Lee et al. (2014) beurteilt. Bei allen anderen UE erfolgte die Festlegung des Schweregrads anhand CTCAE (Version 4.03) bzw. falls ein UE nach CTCAE eingestuft werden konnte entsprechend der Schwere nach mild (Grad 1), moderat (Grad 2), schwer (Grad 3), lebensbedrohlich (Grad 4) oder tödlich (Grad 5).

^f Da es sich bei einer CAR-T-Zell-Therapie um eine Einmalgabe handelt, kann diese Therapie nach Infusion nicht abgebrochen werden.

^g Bei diesen UE handelt es sich um UE von besonderem Interesse.

^h In diesem Studienzeitraum wurden nur spezifische UE (alle Infektionen, alle klinischen UE Grad \geq 3 und alle UE, die in Verbindung zu der Studienprozedur stehen oder zu ihrem Abbruch führen) erhoben. Es sollten nur spezifische SUE erhoben werden.

ⁱ Nach Monat 12 wurden nur noch spezifische UE erhoben, die im Zusammenhang zur Studienmedikation gesehen werden.

Verwendete Abkürzungen:

AESI = Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); IRC = unabhängiges Bewertungskomitee; KI = Konfidenzintervall; KM = Kaplan Meier; LDC = Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berichtet; n. e. = nicht erreicht; PT = Preferred Term; SAP = statistischer Analyseplan; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TL = Tisagenlecleucel

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

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

ca. 650 bis 690 Patientinnen und 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: 28. Juli 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/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 Patientinnen und Patienten und zur vollständigen und angemessenen Berichterstattung von Nebenwirkungen.

Das Schulungsprogramm für Patientinnen und Patienten soll über die Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen aufklären sowie die Notwendigkeit erklären, die Symptome sofort der behandelnden Ärztin bzw. 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.

Tisagenlecleucel muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum angewendet werden. Für die Infusion von Tisagenlecleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet finden die Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien Anwendung (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie, Anlage 1).

Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom vom Grad 3b wurden in der Studie ELARA nicht untersucht. Das follikuläre Lymphom vom Grad 3b wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis



nisse analog dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) behandelt. Tisagenlecleucel weist eine separate Zulassung für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie auf.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Tisagenlecleucel ^{2, 3}	265 000,00 €

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Lymphozytendepletion	395,40 €
Prämedikation	Nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. November 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patientin/Patient pro Jahr	Kosten pro Patientin/Patient pro Jahr
Lymphozytendepletion					
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	3	300 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	3	300 €

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Tisagenlecleucel eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Tisagenlecleucel zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie eingesetzt werden können: Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 1. Dezember 2022 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. September 2028 befristet.

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

Berlin, den 1. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

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 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Tisagenlecleucel zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären folliculären Lymphoms 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 wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 25. Mai 2022 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. September 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

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 "Zusatznutzen 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 Ärztesellschaften 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 (Neues Anwendungsgebiet: Follikuläres Lymphom, vorher:



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neues Anwendungsgebiet: Follikuläres Lymphom, vorbehandelte Patienten)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Tisagenlecleucel
- **Handelsname:** Kymriah
- **Therapeutisches Gebiet:** follikuläres Lymphom (FL) (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.06.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.09.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.09.2022
- **Beschlussfassung:** Anfang Dezember 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO;
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-06-01-D-831)

Modul 1

(PDF 447,10 kB)

Modul 2

(PDF 366,66 kB)

Modul 3

(PDF 1,31 MB)

Modul 4

(PDF 8,15 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.09.2022 veröffentlicht:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/840/>

01.09.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neues Anwendungsgebiet: Follikuläres Lymphom, vorbe-
Nutzenbewertung G-BA

(PDF 819,98 kB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 446,70 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.09.2022
 - Mündliche Anhörung: 10.10.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.10.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer 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 und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Word

(Word 57,50 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 Ärztegesellschaften 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 **22.09.2022** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Tisagenlecleucel - 2022-06-01-D-831*). 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 am 10.10.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.10.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Dezember 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neues Anwendungsgebiet: Follikuläres Lymphom, vorbehi

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.09.2018 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]

Verfahren vom 15.09.2018 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]

Verfahren vom 15.03.2020 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.03.2020 (Verfahren abgeschlossen)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. Oktober 2022 um 15:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

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	22.09.2022
DGHO, DAG-HSZT, GLA	23.09.2022
Roche Pharma AG	12.09.2022
MSD Sharp & Dohme GmbH	15.09.2022
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA	20.09.2022
Gilead Sciences GmbH	21.09.2022
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	22.09.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.09.2022
Janssen-Cilag GmbH	22.09.2022

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						
Herr Jeratsch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Prof. Dr. Luginbuehl	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Stemmer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Templin	ja	ja	nein	nein	nein	ja
DGHO, DAG-HSZT, GLA						
Herr Prof. Dr. Dreyling	nein	ja	ja	ja	ja	ja
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Prof. Dr. Dreger	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Roche Pharma AG						
Frau Dr. Hoffmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Dolezal	ja	nein	nein	nein	nein	ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Frau Strahwald	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Frau Laufenböck	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA						
Frau Dr. Böck	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Bluhmki	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Gilead Sciences GmbH						
Frau Dr. Höhne	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Reimeir	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Swedish Orphan Biovitrum GmbH						
Herr Dr. Mechelke	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Thomsen	nein	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Janssen-Cilag GmbH						
Frau Schulat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Kerßenboom	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 der Novartis Pharma GmbH

Datum	20.09.2022
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel (Kymriah®)
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 01.06.2022 hat das Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V für Tisagenlecleucel in der Indikation rezidiviertes oder refraktäres folliculäres Lymphom (r/r FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie begonnen. Grundlage der Bewertung ist das von der Novartis Pharma GmbH am 25.05.2022 eingereichte Dossier zur Nutzenbewertung im genannten Anwendungsgebiet. Der G-BA veröffentlichte den zugehörigen Bericht zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel in dieser Indikation am 01.09.2022.

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>Einführung</p> <p>Am 25. Mai 2022 hat die Novartis Pharma GmbH gemäß 5. Kapitel § 8 Abs. 1 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel in der Indikation r/r FL eingereicht. Am 1. September 2022 hat der G-BA den Bericht zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel, sowie die Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen durch das IQWiG, im genannten Anwendungsgebiet veröffentlicht [1, 2].</p> <p>Gegenstand der vorliegenden Stellungnahme zu Tisagenlecleucel ist das Anwendungsgebiet der erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (r/r FL) nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie [3].</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Patienten im Anwendungsgebiet sind häufig doppelt-refraktär, weisen einen hohen FLIPI-Score⁸ auf, haben mehrfache Rezidive erlitten und/oder einen frühen Progress nach dem letzten Therapieversuch gezeigt. Damit handelt es sich um eine Patientengruppe mit besonders hohem Risiko für einen erneuten frühen Progress und einem höheren Sterberisiko verglichen mit Patienten mit FL ohne diese Risikofaktoren [5, 6].</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet gibt es keine Standardtherapie. Die verfügbaren Therapieoptionen sind häufig unspezifisch und mit starken Nebenwirkungen assoziiert, die einen großen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben [7-10]. Unter den derzeitig verwendeten Therapien besteht für die Patienten keine Chance auf Heilung; das folliculäre Lymphom selbst ist die häufigste Todesursache der betroffenen Patienten [4, 11].</p> <p>Diesen stark vortherafierten FL-Patienten mit einem hohen Risiko für einen aggressiveren und schnelleren Krankheitsverlauf bietet</p>	

⁸Der *Follicular Lymphoma International Prognostic Index* (FLIPI) umfasst 5 gekennzeichnete prognostische Faktoren; FLIPI = Summe (wenn prognostischer Faktor = Ja); niedrig: 0 – 1 Kriterien wurden erfüllt; mittel: 2 Kriterien wurden erfüllt; hoch: 3 oder mehr Kriterien wurden erfüllt [4].

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tisagenlecleucel nach Feststellung der Zulassungsbehörde eine sichere, verträgliche und wirksame Therapieoption. Zusätzlich zeigen ergänzende 5-Jahres Daten die langanhaltende Wirksamkeit von Tisagenlecleucel [12, 13]. Tisagenlecleucel wurde mit dem Ziel entwickelt, die bestehende Therapielandschaft grundlegend zu verändern und den Patienten eine potenziell kurative Therapie zu bieten.</p> <p>Der Zulassung sowie dem Dossier zur Nutzenbewertung liegt die einarmige Studie ELARA zugrunde. Die Durchführung einer einarmigen Studie wurde von der <i>European Medicines Agency</i> (EMA) aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, der schlechten Prognose der Patienten und des geringen Ansprechens auf die derzeit verfügbaren Therapieoptionen als nachvollziehbar angesehen [13]. Zusätzlich wurde ein adjustierter indirekter Vergleich der Studie ELARA mit einer patientenindividuellen Therapie aus der retrospektiven Kohortenstudie ReCORD-FL bei der EMA eingereicht und im Dossier dargestellt. [14].</p>	

Aufbau der Stellungnahme

Die Stellungnahme gliedert sich im Abschnitt zu den [allgemeinen Aspekten](#) in die **Teile A** und **B**.

In [Teil A](#) werden zunächst die Ergebnisse eines neuen Datenschnitts vom 29.03.2022 der noch laufenden Studie ELARA präsentiert. Die Auswertung des Datenschnitts war zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht abgeschlossen. Um dennoch für die Nutzenbewertung die Daten mit der längstverfügbaren Nachbeobachtungszeit zur Verfügung zu stellen, werden diese nun in der vorliegenden Stellungnahme eingereicht.

Daran schließt sich [Teil B](#) an, in dem die aktualisierten Ergebnisse des indirekten Vergleiches der Studie ELARA mit der retrospektiven Kohortenstudie ReCORD-FL auf Grundlage des zuvor genannten neuen Datenschnitts dargestellt werden. Zudem werden in der aktualisierten Berechnung der FLIPI und der *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG-PS) als zusätzliche potenzielle Confounder berücksichtigt.

Im Abschnitt der Stellungnahme, der sich mit den [spezifischen Aspekten](#) beschäftigt, wird insbesondere darauf eingegangen, dass **die Population der Studie ELARA** im Hinblick auch auf das Alter, die Komorbiditäten und die Behandlungsbedürftigkeit und damit auch die Ergebnisse der ELARA-Studie **generalisierbar sind**.

Darüber hinaus wird auf die hinreichende **Ähnlichkeit der Studien ELARA und ReCORD-FL** und die **ausreichende Berücksichtigung relevanter Confounder im indirekten Vergleich** eingegangen.

Des Weiteren werden folgende spezifische Aspekte adressiert:

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Die Notwendigkeit der Akzeptanz von externen Kontrollstudien im Falle von seltenen Erkrankungen ohne Therapiestandard• Patientenberichtete Endpunkte der Studie ELARA sind unabhängig von einer strengen Grenze der Rücklaufquote für die Beurteilung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel relevant.• Die unerwünschten Ereignisse (UE) der Studie ELARA wurden im Dossier vollumfänglich und gemäß den Vorgaben der Dossier-vorlage dargestellt. Die Auswahl der dargestellten UESI entsprach hierbei vollständig den Anforderungen der EMA.• Das ITT-Prinzip war in der Studie ELARA adäquat umgesetzt.• Die UE wurden nach der MedDRA-Version 21.1 kodiert.• Die krankheitsbezogenen Ereignisse, die bei der Auswertung der UE ausgeschlossen wurden, wurden anhand medizinischer Gesichtspunkte ausgewählt und entsprechen dem allgemein anerkannten Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse.• Tabelle 16 der Nutzenbewertung entspricht nicht den Ergebnissen der Studie ELARA.• Patienten mit FL Grad 3b sind Teil des Anwendungsgebiets von Tisagenlecleucel.	
A: Ergebnisse der Studie ELARA: Datenschnitt vom 29.03.2022 <u>Zusammenfassung</u>	Im Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse des Datenschnittes vom 3. August 2021 dar. Mit dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren reichte der pharmazeutische Unternehmer

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

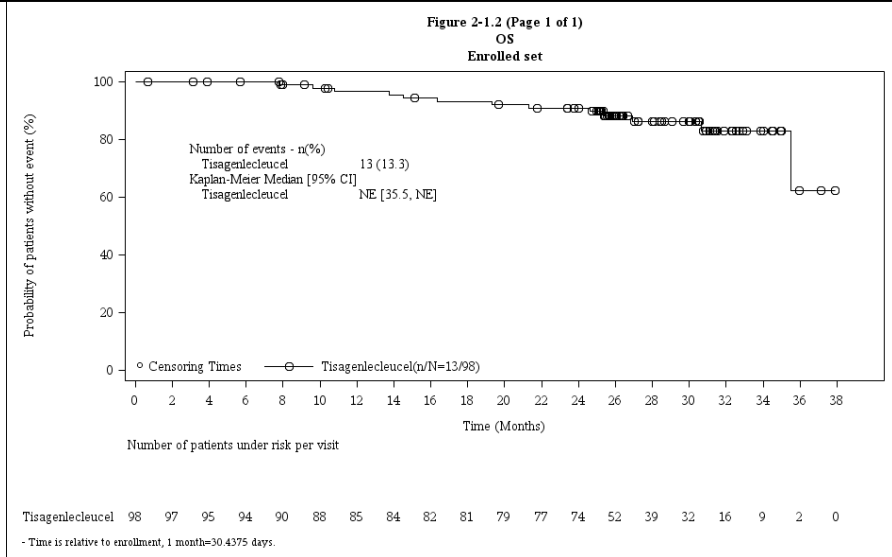
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Folgenden werden die Ergebnisse des neuesten Datenschnitts der Studie ELARA vom 29.03.2022 zusammengefasst. Die Auswertungen beruhen auf der <i>Intention-to-treat</i>(ITT)-Population, die alle Patienten umfasst, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten und von denen ein Leukaphereseprodukt durch die Herstellungseinrichtung entgegengenommen und akzeptiert wurde. Die mediane Beobachtungszeit dieses Datenschnitts betrug 28,6 Monate.</p> <p>Mit dem Datenschnitt vom 29.03.2022 kann der im Dossier dargestellte Effekt der Behandlung mit Tisagenlecleucel bestätigt werden. 67,4 % der Patienten (nach IRC⁹-Bewertung) in ELARA erreichten im Beobachtungszeitraum eine Komplettremission (<i>Complete Remission</i>, CR). Die PFS-Rate zu Monat 30 betrug 57,8 % (95 %-KI: [46,8 – 67,2]) und die 30-Monats-Überlebensrate betrug 86,3 % (95 %-KI: [76,3 – 92,3]). Für diese Endpunkte bestätigt sich die im vorherigen Datenschnitt nachgewiesene hohe Wirksamkeit von Tisagenlecleucel in dieser Risikopopulation.</p>	<p>Analysen zum Datenschnitt vom 29.03.2022 nach. Dabei handelt sich um einen Datenschnitt, welcher den Vorgaben des Studienprotokolls einer regelmäßigen Aktualisierung folgt. Da dieser nur in einem kurzen zeitlichen Abstand zum im Dossier vorgelegten Datenschnitt liegt und deshalb kein zusätzlicher Erkenntnisgewinn aus diesem zu erwarten ist, wird für die Nutzenbewertung der Datenschnitt vom 3. August 2021 herangezogen.</p>

⁹Unabhängiges Reviewkomitee (*Independent Review Committee*)

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Über die im Vergleich zum vorherigen Datenschnitt längere Beobachtungszeit traten keine weiteren UE zu jeglicher Zeit nach der Tisagenlecleucel-Infusion auf, bei den schwerwiegenden UE kam es in diesem Zeitraum nur zu einem weiteren Ereignis und weitere potenzielle und identifizierte UE von besonderem Interesse wurden nicht beobachtet. Somit verdeutlicht die längere Nachbeobachtungszeit das gute Sicherheitsprofil von Tisagenlecleucel.</p> <p>In der Gesamtschau bestätigen die Ergebnisse des Datenschnitts vom 29.03.2022 die im Dossier dargestellten Ergebnisse der Datenschnitte vom 29.03.2021 und 03.08.2021.</p> <p><u>Gesamtüberleben (<i>Overall survival, OS</i>)</u></p> <p>Für FL-Patienten mit einer refraktären oder progredienten Erkrankung geht eine Tisagenlecleucel-Therapie mit einer erheblichen Verlängerung des Überlebens einher.</p> <p>Die 30-Monats-Überlebensrate betrug in der ERLARA-Studie 86,3 % (95 %-KI: [76,3 – 92,3]) bei einer medianen Beobachtungsdauer des OS von 26,2 Monaten (0,66 – 37,91 Monate). Das mediane OS wurde nicht erreicht (Abbildung 1). Der aktuelle Datenschnitt zeigt hiermit eine stabile Entwicklung der Überlebensrate auch bei längerer Nachbeobachtungszeit.</p>	

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



Anlage 1 **Abbildung 1:** Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus der Studie ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2022; 1 Monat = 30,4 Tage).

Ansprechen

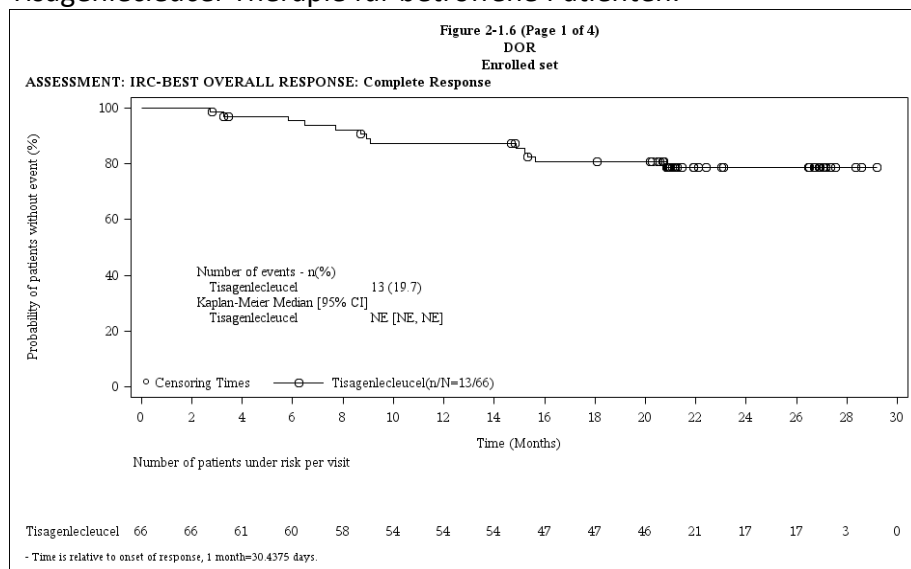
Im Rahmen des aktuellsten Datenschnitts der Studie ELARA lag die Komplettremissionsrate (*Complete Remission Rate, CRR*) mit 67,4 % (95 %-KI: [57,1; 76,5], Anhang: 5.1.5) bei einer medianen Beobachtungszeit des Endpunkts *Ansprechdauer* von 20,7 Monaten (0,03 – 29,57 Monate) weiterhin in einem für diese stark vortherapierte Hochrisikopopulationen hohen Bereich.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für Patienten, deren bestes Ansprechen (BOR) eine CR war, wurde die mediane Remissionsdauer zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht (Abbildung 2). Die Wahrscheinlichkeit, für 27 Monate nach dem Erreichen des Ansprechens auf die Tisagenlecleucel-Infusion in Remission zu verbleiben, betrug 78,5 % (95 %-KI: [65,8; 87,0]; Anlage 5.1.6).</p> <p>Das Erreichen einer Komplettremission (CR) ging in der ELARA-Studie mit einem erheblich reduzierten Sterberisiko einher. Von 66 Patienten (67,34 %), die ein komplettes Ansprechen erreichten, waren zum aktuellen Datenschnitt 92,4 % (n=61) am Leben. 14 Patienten (14,3 %) erreichten in der ELARA-Studie weder eine partielle noch eine komplette Remission. Von diesen Patienten verstarben 28,6% (n=4) im Studienverlauf.</p> <p>Dabei zeigen Subgruppenanalysen der Studie ELARA, dass das Erreichen einer kompletten Remission nicht mit dem Alter, dem ECOG-PS, dem histologischen Grad, der Anzahl der Vortherapien, einer vorherigen hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) oder dem Vorliegen von Bulky Disease zusammenhängt. Für Patienten mit bekannten Risikofaktoren (hoher FLIPI-Score, POD24, erhöhter LDH-Spiegel, doppelte Refraktärität) sowie Patienten, die eine Brückentherapie erhalten hatten, zeigten sich geringfügig reduzierte</p>	

Gesamtansprechraten, wobei diese in fast allen Subgruppenanalysen deutlich über 80% lagen.

Das vollständige Ansprechen gilt als einer der wichtigsten Prädiktoren für den langfristigen Nutzen bei Patienten mit FL und anderen B-Zell-Lymphomen, sowohl bei der Erstbehandlung als auch bei einem Rückfall [15]. Die Daten aus der ELARA-Studie versprechen unter anderem basierend auf dem hohen Anteil an Patienten, die eine Komplettremission erreichen, einen langfristigen Nutzen der Tisagenlecleucel-Therapie für betroffene Patienten.



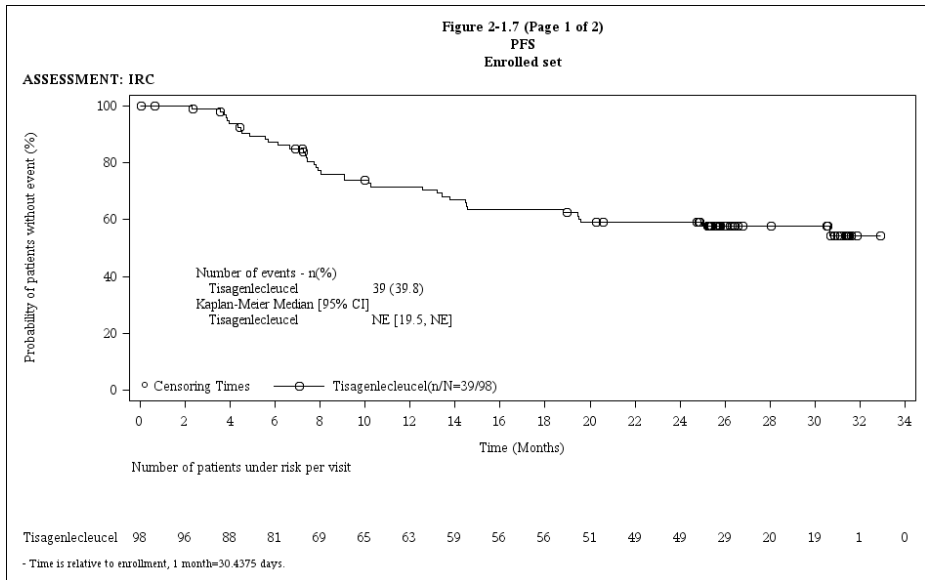
Anlage 2 **Abbildung 2:** Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Remissionsdauer bei Patienten mit einer Komplettremission (CR) nach Bewertung durch das IRC aus der Studie ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2022; 1 Monat = 30,4 Tage).

Progressionsfreies Überleben (*Progression-Free Survival, PFS*)

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

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

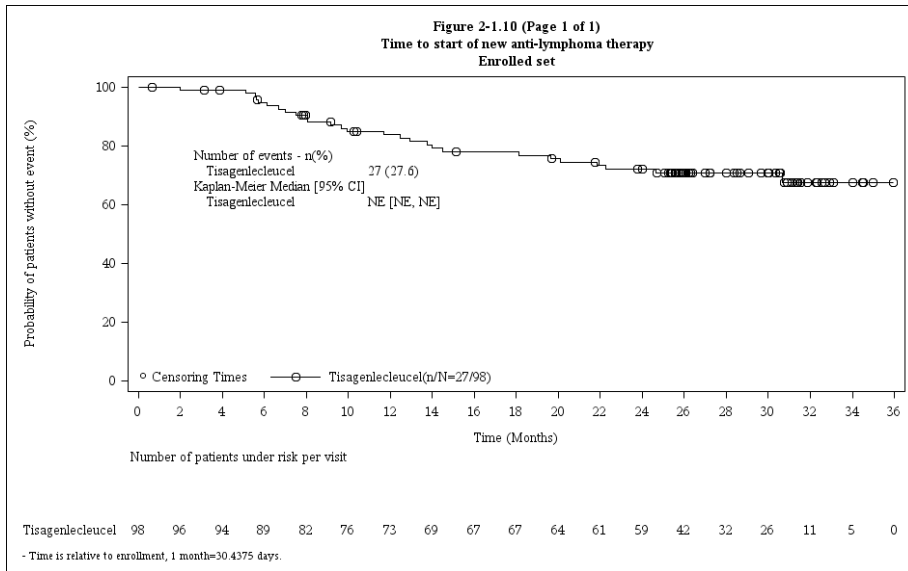
Nach einer medianen Beobachtungszeit des PFS von 22,7 Monaten (0,03 – 32,92 Monate) zeigen sich ebenfalls weiterhin deutliche Vorteile für Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden. Die 30-Monats-progressionsfreie Rate betrug 57,8 % (95 %-KI: [46,8 – 67,2]), das mediane progressionsfreie Überleben wurde nicht erreicht (Abbildung 3).



Anlage 3 **Abbildung 3:** Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) nach Bewertung durch das IRC aus der Studie ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2022; 1 Monat = 30,4 Tage).

Zeit bis zur Folgebehandlung (*Time to next treatment, TTNT*)

Die Daten des Endpunktes Zeit bis zur Folgebehandlung bestätigen die im Dossier beschriebenen Vorteile für Patienten nach Tisagenlecleucel-Infusion. Im Zeitraum bis zum Datenschnitt vom 29.03.2022 traten insgesamt 27 TTNT-Ereignisse auf, die mediane Zeit bis zur Folgebehandlung wurde nicht erreicht. Der Kaplan-Meier-Schätzer der ereignisfreien Rate nach 33 Monaten betrug 67,7 % (95 %-KI: [55,4; 77,2], Abbildung 4).



Anlage 4 **Abbildung 4:** Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung (TTNT) aus der Studie ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2022; 1 Monat = 30,4 Tage).

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Ergänzende Analysen</u></p> <p>Weitere, ergänzende Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit finden sich im Anhang der Stellungnahme (Ergänzende Analysen).</p>	
<p>B: Aktualisierung des indirekten Vergleichs der Studie ELARA mit der retrospektiven Kohortenstudie ReCORD-FL auf Grundlage des ELARA-Datenschnitts vom 29.03.2022</p> <p>Der im Dossier dargestellte adjustierte indirekte Vergleich ohne Brückenkomparator der Studie ELARA mit der retrospektiven Kohortenstudie ReCORD-FL, der auch Teil der Zulassung war, wurde auf Basis des neuen Datenschnitts der Studie ELARA vom 29.03.2022 aktualisiert.</p> <p>Für den indirekten Vergleich wurde, wie bereits im Dossier beschrieben, eine systematische Literaturrecherche zur Identifikation von möglichen Confoundern in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library durchgeführt. Zwei unabhängige Reviewer selektierten die identifizierten Treffer anhand von prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien. Aus den relevanten Publikationen wurden die Confounder extrahiert und in Interviews mit klinischen Experten validiert und mögliche Evidenzlücken identifiziert [16].</p>	<p>Im Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse des Datenschnittes vom 3. August 2021 dar. Mit dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren reichte der pharmazeutische Unternehmer Analysen zum Datenschnitt vom 29.03.2022 nach. Dabei handelt sich um einen Datenschnitt, welcher den Vorgaben des Studienprotokolls einer regelmäßigen Aktualisierung folgt. Da dieser nur in einem kurzen zeitlichen Abstand zum im Dossier vorgelegten Datenschnitt liegt und deshalb kein zusätzlicher Erkenntnisgewinn aus diesem zu erwarten ist, wird für die Nutzenbewertung der Datenschnitt vom 3. August 2021 herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für den im Dossier dargestellten indirekten Vergleich wurden in Absprache mit der EMA diejenigen relevanten Confounder berücksichtigt, für die in der Studie ReCORD-FL die Daten vollständig vorlagen (siehe Dossier Abschnitt 4.2.5.6). Dies traf auf 143 Patienten der Studie zu, sodass diese Patienten in der Berechnung berücksichtigt wurden.</p>	
<p><i>Berücksichtigung weiterer Confounder im Rahmen der Aktualisierung des indirekten Vergleichs</i></p> <p>Mit dieser Stellungnahme wird anhand des neuen Datenschnitts der Studie ELARA vom 29.03.2022 ein aktualisierter indirekter Vergleich vorgelegt. Im Zuge der Neuberechnung konnten zwei weitere wichtige potenzielle Confounder, der FLIPI und der ECOG-PS, berücksichtigt werden. Beide Variablen waren zuvor aus dem Modell ausgeschlossen worden, da nicht für alle Patienten in ReCORD-FL ausreichende Daten für diese Confounder vorlagen und nur diejenigen Patienten aus der ReCORD-FL-Studie mit einem vollständigen Datensatz in die Analyse aufgenommen wurden.</p> <p>Für die aktualisierte Analyse wurde der FLIPI für alle Studienteilnehmer der Studie ReCORD-FL aus bestehenden Informationen aus den Patientenakten rekonstruiert. In einer Sensitivitätsanalyse wurde zudem der ECOG-PS für die relevanten Therapielinien imputiert und zusätzlich zum FLIPI in die Berechnung aufgenommen. In die Aktualisierung des indirekten Vergleichs gingen die Daten aller 187 Patienten aus ReCORD-FL ein.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

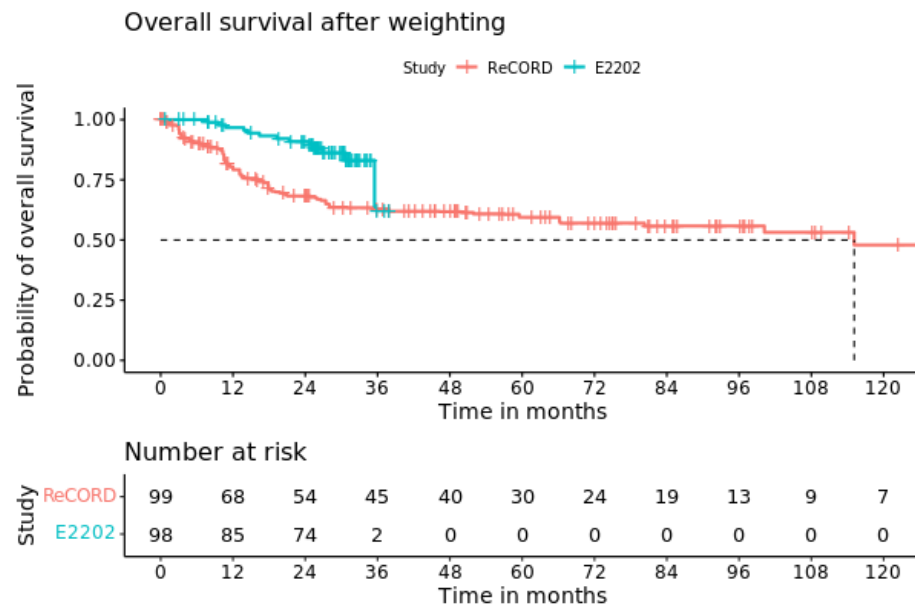
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die Rekonstruktion des FLIPI sowie für die Imputation des ECOG-PS wurden Herangehensweisen gewählt, die in ihrer Summe zu einer konservativen Schätzung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs führen. Details der beiden Herangehensweisen finden sich nachfolgend:</p> <p><u>Rekonstruktion des FLIPI</u></p> <p>Der FLIPI setzt sich aus den Parametern Laktat-Dehydrogenase(LDH)-Wert, Hämoglobin-Wert, Krankheitsstadium (Ann-Arbor-Stadium III oder IV), Anzahl der befallenen Lymphknotenregionen und dem Alter der Patienten (> 60 Jahre) zusammen.</p> <p>Für 123 (66 %) der Studienteilnehmer in ReCORD-FL waren Daten zum FLIPI vollständig dokumentiert, so dass eine Rekonstruktion des FLIPI nur bei 34 % (n = 64) der Teilnehmer vorgenommen werden musste. Dabei fehlten bei 25 % der Patienten Angaben zu der Anzahl der beteiligten Lymphknotenregionen und bei 9 % der Patienten Angaben zum Krankheitsstadium.</p> <p>Der FLIPI wird gemäß Definition bereits bei drei von fünf vorliegenden Risikofaktoren als „high risk“ eingestuft, sodass eine sichere Aussage zum FLIPI auch bei Fehlen von einzelnen Parametern getroffen werden kann [4]. Fehlende Einzelparameter des FLIPI wurden im Sinne einer <i>Worst-Case</i>-Imputation ersetzt, d. h. die fehlenden Parameter wurden durch den jeweils ungünstigsten Wert für diesen Parameter ersetzt.</p> <p><u>Imputation des ECOG-PS</u></p> <p>Bei manchen Patienten der Studie ReCORD-FL waren mehrere Therapielinien dokumentiert, von denen die am besten vergleichbare</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapielinie für den indirekten Vergleich über den <i>Propensity-Score</i> ausgewählt wurde. Bei 49 % der Patienten der Studie ReCORD-FL lagen für diese späteren Therapielinien keine Angaben zum ECOG-PS vor. Die fehlenden Werte dieser Patienten wurden daher mittels LOCF-Methode (<i>Last Observation Carried Forward</i>) imputiert.</p> <p>Der prognostisch relevante Unterschied des ECOG-PS besteht zwischen einem guten ECOG-Status (0 oder 1) und einem reduzierten ECOG-Status (≥ 2) [16]. Aufgrund der Einschlusskriterien der vorliegenden Studien wurden nur Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen, so dass die Einbeziehung der Variablen aus ReCORD-FL keine prognostische Relevanz hat. Daher ist die Auswertung, welche den ECOG-PS berücksichtigt als Sensitivitätsanalyse anzusehen. Diese Sensitivitätsanalyse zeigt, dass die Berücksichtigung des ECOG-PS im adjustierten indirekten Vergleich keinen Einfluss auf die beobachteten Ergebnisse hat (vgl. Anhang 5.1.4.2, 6.1.8.2, 6.2.5.2 und 6.3.3.2).</p>	
<p>Ergebnisse des indirekten Vergleiches der Studie ELARA (Datenschnitt vom 29.03.2022) und der retrospektiven Kohortenstudie ReCORD-FL</p> <p><u>Zusammenfassung:</u></p> <p>Der in dieser Stellungnahme dargestellte indirekte Vergleich der Studien ELARA und ReCORD-FL, für dessen Berechnung zusätzlich die Confounder FLIPI und (im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse) ECOG-PS berücksichtigt wurden, bestätigt die Robustheit der im Dossier dargestellten Ergebnisse [17, 18]. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 28,6 Monaten werden die signifikanten Vorteile beim Gesamtüberleben (HR = 0,36 (95 %-KI: [0,12; 0,61]) nach der Tisagenlecleucel-Infusion im Vergleich zu</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer patientenindividuellen Therapie auch unter Einbeziehung der <i>Worst-Case-Imputation</i> des FLIPI erneut bestätigt. Neben dem Gesamtüberleben zeigt sich der erhebliche Vorteil von Tisagenlecleucel auch beim Ansprechen, dem PFS und der TTNT.</p> <p><u>Gesamtüberleben (<i>Overall Survival, OS</i>)</u></p> <p>Der indirekte Vergleich des aktuellsten Datenschnitts der Studie ELARA mit der retrospektiven Kohortenstudie ReCORD-FL bestätigt den signifikanten Vorteil der Behandlung mit Tisagenlecleucel gegenüber einer Behandlung mit einer patientenindividuellen Therapie: Die Behandlung mit Tisagenlecleucel führte im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Sterberisikos zum Datenschnitt vom März 2022 um 64 % (HR = 0,36 (95 %-KI: [0,12; 0,61])); Abbildung 5). Durch die Berücksichtigung des FLIPI in diesem adjustierten indirekten Vergleich unter der Verwendung einer <i>Worst-Case-Analyse</i>, in der fehlenden Parameter durch den jeweils ungünstigsten Wert für diesen Parameter ersetzt wurden, kommt es zu einer potenziellen Verzerrung dieser Ergebnisse zuungunsten von Tisagenlecleucel.</p>	



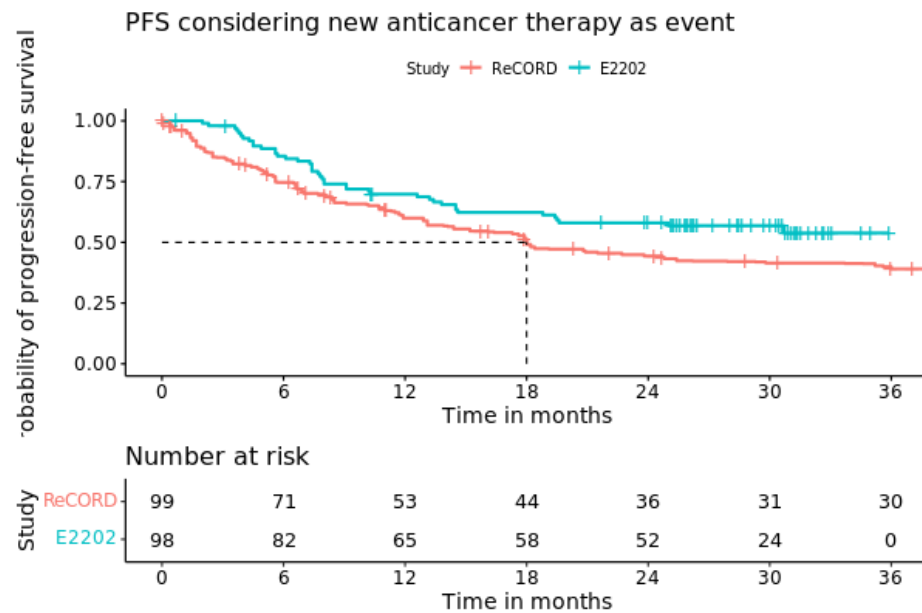
Anlage 5 **Abbildung 5:** Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus dem indirekten Vergleich der Studien ELARA (E2202) und ReCORD-FL (1 Monat = 30,4 Tage).

Ansprechen

Der indirekte Vergleich des aktuellsten Datenschnitts der Studie ELARA mit der retrospektiven Kohortenstudie ReCORD-FL zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit unter der Behandlung mit Tisagenlecleucel eine CR zu erreichen, verglichen mit einer patientenindividuellen Therapie statistisch signifikant um 25,3 Prozentpunkte höher war (ARR = 25,3 % (95 %-KI: [12,30; 38,40]) Anlage 5.1.8.1).

Progressionsfreies Überleben (*Progression-Free Survival, PFS*)

Im indirekten Vergleich war das Risiko ein PFS-Ereignis zu erleiden unter einer Behandlung mit Tisagenlecleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie zum Datenschnitt vom März 2022 statistisch signifikant um 33 % reduziert (HR = 0,67 (95 %-KI: [0,40; 0,93])); Abbildung 6).



Anlage 6 **Abbildung 6:** Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) aus dem indirekten Vergleich der Studien ELARA (E2202) und ReCORD-FL (1 Monat = 30,4 Tage).

Zeit bis zur Folgebehandlung (*Time to Next Treatment, TTNT*)

Der indirekte Vergleich zwischen einer patientenindividuellen Therapie und der Tisagenlecleucel-Infusion zeigt, dass die Behandlung mit Tisagenlecleucel zu einer statistisch signifikanten 58%-igen Reduktion

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
<p>des Risikos, eine neue Anti-Lymphom-Therapie beginnen zu müssen, führt (HR = 0,42 (95 %-KI: [0,23; 0,61], Abbildung 7).</p> <p>The figure is a Kaplan-Meier plot titled "Time to next line treatment or death after weighting". The y-axis represents the "probability of treatment-free survival" ranging from 0.00 to 1.00. The x-axis represents "Time in months" from 0 to 36. Two curves are shown: a red line for the ReCORD study and a cyan line for the E2202 study. The ReCORD curve starts at 1.00 and drops to approximately 0.42 by 36 months. The E2202 curve starts at 1.00 and drops to approximately 0.65 by 36 months. A vertical dashed line is drawn at 18 months, with a horizontal dashed line extending from the ReCORD curve at that point to the y-axis at 0.50. Below the plot is a "Number at risk" table.</p> <table border="1" data-bbox="168 949 1086 1125"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>0</th> <th>6</th> <th>12</th> <th>18</th> <th>24</th> <th>30</th> <th>36</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Study</td> <td>ReCORD</td> <td>99</td> <td>75</td> <td>55</td> <td>45</td> <td>37</td> <td>32</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>E2202</td> <td>98</td> <td>89</td> <td>73</td> <td>67</td> <td>59</td> <td>27</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Anlage 7 Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung (TTNT) aus dem indirekten Vergleich der Studien ELARA (E2202) und ReCORD-FL (1 Monat = 30,4 Tage).</p>			0	6	12	18	24	30	36	Study	ReCORD	99	75	55	45	37	32	30	E2202	98	89	73	67	59	27	0	
		0	6	12	18	24	30	36																			
Study	ReCORD	99	75	55	45	37	32	30																			
	E2202	98	89	73	67	59	27	0																			

(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)
43	<p><u>Aussage des G-BA</u></p> <p>„Die engen Ein- und Ausschlusskriterien führen zu einer gesünderen und jüngeren Patientenpopulation als in der Versorgung zu erwarten wäre.“</p> <p><u>Stellungnahme</u></p> <p>Die Ergebnisse der Studie ELARA lassen sich im Hinblick auf das Alter, die Komorbiditäten und die Krankheitsschwere der eingeschlossenen Patientenpopulation generalisieren.</p> <p><u>Begründung</u></p> <p><i>a. Alter der Patienten der Studie ELARA</i></p> <p>In der Studie ELARA waren die Patienten zu Studienbeginn zwischen 29 und 73 Jahren alt, das mediane Alter betrug 57,5 Jahre. Insgesamt befanden sich 74 (75,5 %) Patienten in der Alterskategorie von 18 bis < 65 Jahre und 24 (24,5 %) der Patienten in der Alterskategorie ab 65 Jahre.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

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)
	<p>In Subgruppenanalysen der Studie ELARA konnten keine Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit zwischen den älteren und den jüngeren Patienten beobachtet werden (vgl. Anhang 4.1.3.1 und 7.1.13.1). So wiesen Patienten mit einem Alter < 65 Jahre eine 30-Monats-Überlebensrate von 85,1 % (95 %-KI: [72,8; 92,1]) auf, während die 30-Monats-Überlebensrate bei Patienten mit einem Alter ≥ 65 Jahre bei 90,5 % (95 %-KI: [67,0; 97,5]) lag. Schwere Nebenwirkungen traten nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 83,6 % der Patienten < 65 Jahre und bei 75,0 % der Patienten ≥ 65 Jahre auf.</p> <p>Die Routinedatenanalyse der LMU, die zur Herleitung der Zielpopulation im Modul 3 des Dossiers verwendet wurde, zeigt, dass im Jahr 2020 25 % der Patienten mit FL jünger als 60 Jahre waren [19]. In einer Analyse des deutschen Registers für</p>	

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)
	<p>Marginalzonenlymphom und Follikuläres Lymphom (MZoL-FL)¹⁰ waren Patienten, die bereits 2 vorangegangene Therapien erhalten hatten, zwischen 49 und 83 Jahren alt [20]. Diese Daten zeigen, dass im deutschen Versorgungskontext ein nicht unwesentlicher Anteil an jüngeren Patienten Teil der Zielpopulation ist.</p> <p>Die Lymphomtherapie ist keinem messbaren Alterseffekt unterworfen und es gibt keine Hinweise, dass sich die Biologie des FL zwischen jungen und alten Patienten unterscheidet oder dass eine andere Datenbasis die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse in</p>	

¹⁰Beim MZoL-FL handelt es sich um ein nicht interventionelles prospektives Register mit dem Ziel, die Diagnostik und Behandlung aller Subtypen des MZoL und FL zu erfassen. Das MZoL-FL wurde 2019 als multizentrisches Register etabliert in dem alle Patienten mit diagnostiziertem und histologisch bestätigtem FL aus Deutschland aufgenommen werden sollen. Nach der Aufnahme in das Register werden die Patientencharakteristika, das Behandlungsschema und die resultierenden Ergebnisse der Patienten prospektiv erfasst.

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Frage stellen würde. Therapieentscheidungen werden patientenindividuell unter Berücksichtigung des allgemeinen Gesundheitszustands, des Krankheitsverlaufs und der Vortherapien getroffen. Das Alter alleine ist keine Grundlage für eine Therapieentscheidung, was auch der G-BA bereits in einigen Nutzenbewertungsverfahren festgestellt hat [21, 22]. Somit kann man davon ausgehen, dass die Entscheidung, ob ein Patient auf Basis der ELARA-Daten mit Tisagenlecleucel behandelt wird, auf patientenindividueller Ebene getroffen wird und das Alter hierbei nur ein Kriterium unter vielen ist.</p> <p>In Übereinstimmung mit diesen Beobachtungen sieht die Fachinformation von Tisagenlecleucel hinsichtlich der Behandlung des FL keine Warnhinweise für ältere Patienten oder sogar eine Einschränkung des Anwendungsgebiets vor [3].</p> <p><i>b. Behandlungsbedarf der Patienten der Studie ELARA</i></p> <p>Der Behandlungsbedarf der Patienten wird bereits durch die Einschlusskriterien der Studie ELARA deutlich. So mussten die Patienten refraktär gegenüber einer zweiten oder späteren</p>	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>systemischen Therapielinie sein, ein Rezidiv während einer Anti-CD20-Antikörper Erhaltungstherapie erfahren haben oder innerhalb von 6 Monaten nach einer dieser Therapien ein Rezidiv erfahren haben. Darüber hinaus wurden auch Patienten mit einem Rezidiv nach einer autologen Stammzelltransplantation in die Studie ELARA eingeschlossen. Diese Einschlusskriterien definieren eine Hochrisikogruppe von Patienten mit FL, die aufgrund des aggressiven Verlaufs der Erkrankung einen hohen Behandlungsbedarf haben. Dies zeigt sich auch in den Patientencharakteristika der Studie ELARA. Zu Beginn der Studie ELARA wiesen 85,7 % der Patienten ein Krankheitsstadium von III oder IV auf, 62,2 % der Patienten erlitten innerhalb von 24 Monaten nach Anti-CD20-mAk-Erstlinientherapie einen Progress (POD-24). Die Patienten hatten im Median 4 vorherige Therapien erhalten, wobei 28,6 % der Patienten vor dem Einschluss in die Studie bereits mit 5 oder mehr antineoplastischen Therapien behandelt worden waren. Der FLIPI-Score entsprach bei 21,4 % der Patienten einem mittleren Risiko und bei 60,4 % der Patienten einem hohen Risiko auf einen schnellen Progress und ein verkürztes Gesamtüberleben Aus</p>	

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)
	<p>diesen Charakteristika lässt sich schließen, dass die Patienten der Studie ELARA der Hochrisikogruppe des FL zuzuordnen sind [23].</p> <p>Der G-BA führt aus, dass der unverzügliche Behandlungsbedarf der Patienten über die Kriterien der Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF) bestimmt wird, wozu unter anderem das Kriterium der Bulky Disease¹¹ gehört [2]. Bei 63,3 % der Patienten war eine solche Bulky Disease zu Studienbeginn vorhanden.</p> <p>Wie vom G-BA angemerkt, wurde bei 94 von 98 Patienten eine messbare Erkrankung festgestellt und 44 Patienten benötigten eine Brückentherapie, dies entspricht der Anzahl des <i>Efficacy Analysis Sets</i>. Den Auswertungen liegt jedoch die ITT-Population zugrunde in</p>	

¹¹Bulky disease (Tumorlast) ist nach IRC definiert als Bildgebung, die eine nodale oder extranodale Tumormasse zeigt, die einen Durchmesser von > 7 cm hat oder den Befall von mindestens 3 Lymphknoten zeigt, jeder mit einem Durchmesser von > 3 cm.

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)
	<p>dieser erhielten 46 von den 97 Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhielten, eine Brückentherapie in der Zeit zwischen Screening und Behandlung. Dies war insofern überraschend – und kann daher als Zeichen der Behandlungsbedürftigkeit gesehen werden –, als dass die mediane Zeit vom Screening bis zur Tisagenlecleucel-Infusion nur 77 Tage betrug und im Studienprotokoll davon ausgegangen wurde, dass die Notwendigkeit für eine Brückentherapie in diesem kurzen Zeitraum eher unwahrscheinlich wäre [24].</p> <p>Es ist bekannt, dass sich in der Hochrisikogruppe die Zeit bis zum Progress mit jeder Therapielinie weiter verkürzt von im Median 4,73 Jahren in der ersten Therapielinie auf 0,5 Jahre in der sechsten Therapielinie. Nach der vierten Therapielinie liegt das mediane PFS bei 0,9 Jahren. [25]. In der Studie ELARA benötigte fast die Hälfte der Patienten bereits innerhalb von im Median 77 Tagen eine Brückentherapie somit wird der Behandlungsbedarf dieser Patienten zusätzlich verdeutlicht.</p> <p><i>c. Gesundheitszustand der Patienten der Studie ELARA</i></p>	

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)
	<p>Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie ELARA entsprechen dem Standard in klinischen Studien und stellen den Einschluss der Zielpopulation in den einzelnen Behandlungszentren sicher. Diese Kriterien führen dazu, dass Patienten mit Vorerkrankungen oder Beeinträchtigungen der Nieren-, Herz- oder Lungenfunktion aus der Studie ausgeschlossen werden. Über die Häufigkeit dieser Komorbiditäten in der Zielpopulation liegen keine Daten vor. Ebenso gibt es keine Hinweise darauf, dass diese Komorbiditäten einen Einfluss auf die Wirksamkeit von Tisagenlecleucel haben [3].</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Die Population der Studie ELARA entspricht in ihrer Altersspanne derjenigen deutschen Population im MZoL-FL-Register. Ebenso gibt es keine Anzeichen, dass die ELARA-Patienten in einem besseren Gesundheitszustand waren als Patienten in der Zielpopulation.</p> <p>Bei der Population in der Studie ELARA handelt es sich um Patienten, die aufgrund ihrer Charakteristika (überwiegend hoher FLIPI, überwiegend Krankheitsstadium III oder IV, überwiegend Patienten mit POD-24) und ihrer starken Vorbehandlung der Hochrisikogruppe</p>	

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)
	<p>des FL zuzuordnen sind. Diese Patienten haben ein erhöhtes Rezidiv- und Sterberisiko und damit einen wesentlichen Behandlungsbedarf. Besonders deutlich zeigt sich dieser Behandlungsbedarf am Anteil der Patienten mit Bulky Disease und/oder mit einer messbaren Erkrankung sowie dem im Mittel schnellen Progress nach Einschluss in die Studie.</p> <p>Die Ergebnisse der Studie ELARA lassen sich somit im Hinblick auf das Alter, die Komorbiditäten und die Behandlungsbedürftigkeit der eingeschlossenen Patientenpopulation generalisieren und sind daher für die Ableitung des Zusatznutzens für Tisagenlecleucel geeignet.</p>	
45	<p><u>Aussage des G-BA</u></p> <p>„In der Gesamtschau wird der indirekte Vergleich daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.“</p> <p><u>Stellungnahme</u></p>	

Novartis sieht im Falle von seltenen Erkrankungen ohne Therapiestandard eine Akzeptanz von externen Kontrollstudien als notwendig an.

Begründung

Der G-BA schätzt die vorgelegten Daten zum indirekten Vergleich mit den Studien ELARA und ReCORD FL als für die Nutzenbewertung ungeeignet ein und zieht sie nicht für die Nutzenbewertung heran.

Der G-BA begründet dies unter anderem durch eine Abweichung zwischen den Patientenkollektiven und die Nicht-Berücksichtigung relevanter Confounder.

Novartis merkt an, dass es sich bei der Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet um mehrfach vorbehandelte Patienten handelt für die lediglich limitierte Behandlungsoptionen und keine Standardtherapie zur Verfügung stehen. Aufgrund des Mangels eines Therapiestandards, der Seltenheit der Erkrankung und den vielversprechenden Ergebnissen von CAR-T-Therapien ist die Durchführung einer prospektiven Interventionsstudie mit zeitlich paralleler Kontrollintervention erschwert.

Wie auch das IQWiG im Rapid Report zur Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen anmerkt, kann es im Kontext der Bewertung medizinischer Interventionen bei seltenen, insbesondere sehr seltenen Erkrankungen dennoch notwendig sein oder auch politisch gewünscht sein, Kompromisse bei der Aussagesicherheit einzugehen [26].

Novartis merkt daher an, dass im Falle von seltenen Erkrankungen ohne Therapiestandard eine Akzeptanz von externen Kontrollstudien notwendig ist.

Bei der Studie ReCORD-FL handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, deren Daten in 9 Studienzentren erhoben wurden. Es wurden insgesamt 187 Personen eingeschlossen, welche ein refraktäres oder rezidiertes follikuläres Lymphom vom Grad 1, 2 oder 3a aufwiesen. Die möglichen Therapieregime für den Studieneinschluss waren Bendamustin + Rituximab, Rituximab, R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamid + Hydroxydaunorubicin + Vincristin + Predniso(lo)n), RICE (Rituximab + Ifosfamid + Cytarabin + Etoposid), Cyclophosphamid + Fludarabin + Rituximab sowie Idelalisib.

Zwischen den Studien ELARA und ReCORD-FL wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein indirekter Vergleich ohne Brückenkompator geführt. Der pharmazeutische Unternehmer stellt neben Ergebnissen basierend auf einem Propensity Score gewichteten Cox-Proportional-Hazard-Modell auch die Ergebnisse eines nicht gewichteten Cox-Proportional-Hazard-Modells dar.

Für das Propensity Score gewichtete Cox-Proportional-Hazard-Modell führte der pharmazeutische Unternehmer zur Identifizierung prognostischer Faktoren und Confoundereine systematische Literaturrecherche sowie Experteninterviews durch. Als Faktoren wurden in der systematischen Literaturrecherche FLIPI-SCORE, Alter, Hämoglobinspiegel, Lymphknotenregionen, Ann-Arbor-Stadium, LDH-Spiegel, Knochenmarksbeteiligung, Läsionsgröße, Serum-B2-Mikroglobulinspiegel, Performance Status, FL-Grad, Anzahl der

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
44f	<p><u>Aussage des G-BA</u></p> <p>„Es liegen abweichende Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie ReCORD-FL gegenüber der ELARA-Population vor, deren Ausgleich nur bezüglich weniger Kriterien durch Anpassungen der Analysepopulation adressiert wurde. Die fehlende Erhebung und Berücksichtigung von Komorbiditäten wie z. B. Herzerkrankungen, aktuelle Infektionen oder weitere Malignitäten in der ReCORD-FL-Kohorte ist nicht sachgerecht, da dies zu der Annahme führt, dass Personen in der Studie ELARA gesünder sind als in der herangezogenen Vergleichskohorte.“</p> <p>„Der Zeitraum der retrospektiven Kohortenstudie beginnt in 1998 und endet in 2019. In einer sich stets weiterentwickelnden Therapielandschaft ist unsicher, ob die verfügbaren und angewendeten Vortherapien zwischen der klinischen Studie ELARA (Start im November 2018) und der RWE-Kohorte vergleichbar sind.“</p> <p><u>Stellungnahme</u></p> <p>Aus Sicht von Novartis sind die Studien ELARA und ReCORD-FL im Hinblick auf die verwendeten Ein-/Ausschlusskriterien und die Charakteristika der eingeschlossenen Patienten hinreichend</p>	<p>Vortherapien, Refraktärität auf letzte Behandlung sowie Chemoresistenzstatus identifiziert. Von den vom pharmazeutischen Unternehmer befragten Experten wurden als sehr relevant FLIPI-Score, Chemoresistenzstatus, Refraktärität auf die letzte Behandlung, Vorliegen von B-Symptomen und histologische Transformation eingestuft. Als relevant wurden Alter, LDH-Spiegel, Serum-B2-Mikroglobulinspiegel, Anzahl der Vortherapien, Performance Status und zusätzlich zu den in der Literaturrecherche identifizierten Faktoren Positiver PET-Scan am Ende der Induktionstherapie sowie POD24 (Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten nach der ersten Therapielinie) erachtet.</p> <p>In die Propensity-score-Analyse wurden als Kovariaten schließlich Alter bei Behandlungsbeginn, Region, Geschlecht, vorherige autologe Stammzelltransplantation, Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien, Krankheitsstadium bei initialer FL-Diagnose, Anzahl der Monate zwischen initialer FL-Diagnose und Behandlungsbeginn, Anzahl beteiligter Lymphknoten bei Behandlungsbeginn und doppelte Refraktärität eingeschlossen.</p> <p>Hinsichtlich des dargelegten Vorgehens ist anzumerken, dass die systematische Literaturrecherche nicht für die Erfassung</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ähnlich für einen indirekten Vergleich. Verbliebene Unterschiede wurden durch die Propensity-Score-gewichtete Adjustierung ausgeglichen.</p> <p><u>Begründung</u></p> <p>a. Die verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien der Studie ELARA treffen auch auf die Studie ReCORD-FL zu</p> <p>Soweit möglich, wurden in der Studie ReCORD-FL die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien verwendet, wie in der Studie ELARA.</p> <p>Bei der Studie ReCORD-FL handelt es sich um eine retrospektive Kohorten-Studie, deren Daten aus den Patientenakten der eingeschlossenen Patienten erhoben wurden. Üblicherweise werden jedoch nicht alle Parameter in den Patientenakten in einer Detailtiefe erfasst, wie es für klinische Studien der Fall ist. Dies betrifft insbesondere die Ergebnisse bildgebender Verfahren, wie bspw. den radiologisch messbaren Befund zu Behandlungsbeginn. Insofern konnten nicht alle Ein- und Ausschlusskriterien aus der Studie ELARA in ReCORD-FL nachgebildet werden.</p> <p>Bei den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie ELARA, die für das Studienprotokoll von ReCORD-FL nicht berücksichtigt werden konnten, handelt es sich hauptsächlich um Kriterien, die auf</p>	<p>prognostischer Faktoren konzipiert worden ist und in Bezug auf das Ranking durch Experten Unsicherheiten sowie Abweichungen vom präspezifizierten Vorgehen bestehen. Insgesamt ist es unsicher, ob anhand der systematischen Literaturrecherche und der Experteninterviews alle relevanten prognostischen Faktoren und Confounder identifiziert werden konnten.</p> <p>Des Weiteren wurde in der nachfolgenden Auswahl der in der Propensity-Score-Analyse zu berücksichtigenden Kovariaten insbesondere auf die Verfügbarkeit und weniger auf die Relevanz abgestellt. So wurden Faktoren aufgenommen, deren Relevanz von Experten als niedrig eingestuft wurde (Geschlecht, Region, Krankheitsstadium bei Erstdiagnose, Anzahl befallener Lymphknoten bei Therapiebeginn), wohingegen als (sehr) relevant erachtete Faktoren unberücksichtigt blieben (FLIPI-Score, Chemoresistenzstatus, Vorliegen von B-Symptomen, Alter, LDH-Spiegel, Serum-B2-Mikroglobulinspiegel, Performance Status sowie positiver PET-Scan nach Ende der Induktionstherapie).</p> <p>In Bezug auf die Ein- und Ausschlusskriterien bestehen Unterschiede zwischen den Studien ELARA und ReCORD-FL, weswegen sich Unsicherheiten in der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen ergeben. Eine Unsicherheit besteht dabei insbesondere in Hinblick</p>

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Laborparametern oder bildgebenden Verfahren beruhen, und solche, die den Ausschluss von Patienten mit bestimmten Komorbiditäten sicherstellen. So wurden nur Patienten mit adäquater Lungen-, Leber- und Nierenfunktion und ohne Herz- oder kardiale Repolarisationsanomalien in die Studie eingeschlossen. Die Häufigkeit dieser Komorbiditäten ist in der Zielpopulation nicht beschrieben, ebenso wenig wie ein Einfluss auf die Wirksamkeit auf Tisagenlecleucel [3]. Für das Vorliegen bestimmter Komorbiditäten bei den Patienten in ReCORD-FL, lassen sich auch indirekt Schlüsse aus den in der Studie verwendeten Therapieregimen und den damit verbundenen Kontraindikationen und Warnhinweise ziehen.</p> <p>33,2 % der Patienten der Studie ReCORD-FL erhielten in der für den Vergleich ausgewählten Therapielinie eine Chemoimmuntherapie, 12,8 % eine Poly-Chemotherapie und 9,6% eine Mono-Chemotherapie. Darüber hinaus erhielten 12,8 % der Patienten eine Monotherapie mit einem gegen CD-20 gerichteten monoklonalen Antikörper. Die aggressive Behandlung mit Mono- oder Poly-Chemotherapien oder auch mit einem Anti-CD20-Antikörper ist bei Patienten mit einem schlechten Gesundheitszustand oder schwerwiegenden Komorbiditäten meist kontraindiziert. So wird die Behandlung mit Rituximab bei aktiven, schweren Infektionen, stark</p>	<p>auf das Ausmaß der Therapiebedürftigkeit der Patientinnen und Patienten. Keiner der in die Studie ELARA eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wies zu Studienbeginn eine B-Symptomatik auf. Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens klinischer Experten darauf verwiesen, dass für einen Teil der Patientinnen und Patienten eine B-Symptomatik ausschlaggebend für die Therapieindikation ist. Auch wenn grundsätzlich davon ausgegangen wird, dass alle in die Studie ELARA eingeschlossenen Patientinnen und Patienten therapiebedürftig waren, bestehen somit Diskrepanzen zur Versorgungsrealität, in welcher das Vorliegen einer B-Symptomatik eine Therapieindikation darstellt. Es wird davon ausgegangen, dass in der Studie ReCORD-FL hingegen die Einschätzung analog der Versorgungsrealität getroffen wurde.</p> <p>Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass der Erhebungszeitraum der Studie ReCORD-FL bereits im Jahr 1998 begann. Es ist davon auszugehen, dass sich die Versorgung der Patientinnen und Patienten in den Jahren weiterentwickelt hat (z.B. in Bezug auf die Einschätzung zur Therapiebedürftigkeit). Insgesamt bestehen relevante Unsicherheiten in der Vergleichbarkeit der beiden Studienpopulationen.</p>

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>geschwächtem Immunsystem oder kardiovaskulären Erkrankungen nicht empfohlen [27]. Des Weiteren wird in der Fachinformation für Cyclophosphamid beschrieben, das häufig in Chemotherapieregimen zur Behandlung des FL eingesetzt wird, dass es aufgrund seiner starken Kardio-, Nephro- und pulmonalen Toxizität nur in solchen Fällen bei vorbelasteten Patienten eingesetzt werden soll, in denen der Nutzen der Behandlung das Risiko deutlich überwiegt [28]. Vergleichbare Kontraindikationen und Warnhinweise finden sich bei den meisten der Wirkstoffe, die in ReCORD-FL eingesetzt wurden [29-36].</p> <p>Die breite Anwendung von Poly-Chemotherapien und anderer toxischer Wirkstoffe lässt darauf schließen, dass bei einem wesentlichen Anteil der Patienten in ReCORD-FL keine kardialen, nephrologischen oder pulmonalen Komorbiditäten vorlagen, die bei ELARA zu einem Ausschluss aus der Studie geführt hätten. Selbst für den Fall, dass Patienten, in der verwendeten Therapielinie keine aggressive Therapie erhalten haben ist es möglich, dass bestehende Behandlungsoptionen bereits in den Vortherapien ausgeschöpft waren. Dies lässt nicht zwingend auf das Vorliegen von Komorbiditäten bei diesen Patienten schließen.</p>	<p>Bedingt durch die Limitationen hinsichtlich der Confounder kann in den Propensity Score Analysen keine Strukturgleichheit hergestellt werden, weshalb Ergebnisse des mittels Propensity Score gewichteten Cox-Proportional-Hazard-Modells nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Die Ergebnisse des nicht gewichteten Cox-Proportional-Hazard-Modells weisen auf keine Effekte in einer Größenordnung hin, bei der mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass beobachtete Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen.</p> <p>Insgesamt wird der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen den Studien ELARA und ReCORD-FL als nicht geeignet erachtet, um belastbare Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten zu können.</p>

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)
	<p>Da Patienten mit schlechtem Gesundheitszustand üblicherweise nicht mit den in ReCORD-FL verwendeten Wirkstoffen behandelt werden, lässt sich zudem vermuten, dass der Gesundheitszustand der Patienten in ReCORD-FL nicht wesentlich schlechter war als der der Patienten in ELARA. Dies wird letztlich auch durch das Einschlusskriterium sichergestellt, demnach nur Patienten eingeschlossen wurden, bei denen der ECOG-PS zum Zeitpunkt des Screenings bei 0 oder 1 lag, d. h. deren allgemeiner Gesundheitszustand vergleichsweise gut war.</p> <p>Somit sind die Ein- und Ausschlusskriterien beider Studien hinreichend vergleichbar und erfüllen somit die Voraussetzung Tisagenlecleucel mithilfe eines adjustierten indirekten Vergleiches der patientenindividuellen Therapie gegenüberzustellen.</p> <p><i>b. Die Patientenpopulationen der Studien ELARA und ReCORD-FL sind hinreichend ähnlich für einen indirekten Vergleich</i></p> <p>Die Ähnlichkeit der Charakteristika der Patienten in ELARA und der Patienten in der ausgewählten Linie in ReCORD-FL zeigt sich bereits vor der Adjustierung. Die beiden Studien werden hierbei im Hinblick auf ein bestimmtes Merkmal dann als ausgewogen angesehen, wenn</p>	

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)
	<p>die standardisierte Mittelwertdifferenz (<i>Standard Mean Difference, SMD</i>) einen Wert von $< 0,25$ erreicht.</p> <p>Um eine möglichst große Übereinstimmung der Patientencharakteristika sicherzustellen, wurden die prognostischen Faktoren zusätzlich in ein <i>Propensity-Score-Model</i> aufgenommen, mit dem die verbliebenen, leichten Unterschiede zwischen den Studien durch Gewichtung der ReCORD-FL Patienten ausgeglichen wurden</p> <p>Auch unter Hinzunahme der Kovariable FLIPI konnten alle im indirekten Vergleich berücksichtigten Merkmale zwischen den Studien ausgewogen werden und wiesen eine SMD von maximal 0.17 auf (vgl. Anlage 5.1). Dies spricht dafür, dass durch hier angewendete PS-Gewichtung eine exzellente Ausgewogenheit der beiden Studien in allen untersuchten Merkmalen erreicht werden konnte.</p> <p>Die Patientenpopulationen der beiden Studien ELARA und ReCORD-FL sind bereits vor der Gewichtung sehr ähnlich, spätestens nach der Gewichtung sind sie zudem als vollständig vergleichbar anzusehen. Die EMA hatte die durchgeführten Maßnahmen im Rahmen des Zulassungsprozesses ebenfalls als angemessen befunden um</p>	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mögliche Ungleichgewichte der Patientencharakteristika auszugleichen [13].</p> <p><i>c. Die Therapielandschaft hat sich im Anwendungsgebiet seit 1998 nicht grundlegend verändert</i></p> <p>Die retrospektive Studie ReCORD-FL wurde auf den Einschluss von Patienten mit einer Diagnose von FL nach 1998 begrenzt. Diese Einschränkung war nötig, da die Zulassung von Rituximab im Jahr 1998 zu einer grundlegenden Veränderung der Therapielandschaft der Patienten mit FL geführt hatte. Auf diese Weise wurde sichergestellt, dass den Patienten der Studie ReCORD-FL im Wesentlichen die auch während des Rekrutierungszeitraums der ELARA-Studie verfügbaren Therapieoptionen zur Verfügung standen. Weitere Entwicklungen in der Therapielandschaft des fortgeschrittenen FL nach der Einführung von Rituximab waren die Zulassung von Idelalisib (2014) und die der Kombination von Rituximab mit Lenalidomid für vorbehandelte Patienten mit FL (2020). Die Einführung von Idelalisib und der Kombination von Rituximab und Lenalidomid haben zu keiner wesentlichen Veränderung der Behandlungsalgorithmen geführt. Das ist auch daran erkennbar, dass beide Wirkstoffe vom G-BA als gleichrangige Alternativen innerhalb der patientenindividuellen Therapie</p>	

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)
	<p>aufgenommen wurden [37]. Zudem zeigte Idelalisib keinen Zusatznutzen in der Nutzenbewertung [38]. Vergleicht man die Wirkstoffe, die bei den Patienten in ReCORD-FL als ausgewählte Therapielinie zum Einsatz kamen mit der Liste der Wirkstoffe, die der G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs zu Tisagenlecleucel als zVT für die FL definiert hatte, dann zeigt sich eine hohe Übereinstimmung mit den Therapieoptionen der Patienten der Studie ReCORD-FL: unter anderem Bendamustin + Rituximab, R-CHOP¹², R-DHAP¹³, R-ICE¹⁴, Rituximab Monotherapie und Idelalisib Monotherapie [39].</p> <p><u>Fazit</u></p>	

¹²R-CHOP: Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison

¹³R-DHAP: Rituximab + Dexamethason + hochdosiertes Cytarabin + Cisplatin

¹⁴R-ICE: Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid

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)
	<p>Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie ReCORD-FL führen nicht explizit zu dem Ausschluss von Patienten mit kardialen, nephrologischen oder pulmonalen Komorbiditäten. Aufgrund der verwendeten Therapieregime und den damit verbundenen Kontraindikationen und Warnhinweisen ist aber davon auszugehen, dass nur Patienten ohne diese Komorbiditäten, die in ReCORD-FL verwendeten Therapieregime erhalten haben.</p> <p>Die Patientenpopulationen der beiden Studien ELARA und ReCORD-FL sind bereits vor der Gewichtung sehr ähnlich. Die Ausgewogenheit der Patientencharakteristika der beiden Patientenpopulationen wird zudem durch das von der EMA anerkannte Verfahren der Wahrscheinlichkeitsgewichtung (auf Basis der Odds des <i>Propensity Scores</i>) sichergestellt.</p> <p>Die Therapielandschaft für vorbehandelte Patienten mit FL hat sich seit der Einführung von Rituximab 1998 nicht grundlegend geändert, wodurch der gewählte Erhebungszeitraum der Studie ReCORD-FL als geeignet betrachtet wird, um die Ähnlichkeit der erhaltenden Vortherapien der Patienten der Studie ELARA und ReCORD-FL sicherzustellen.</p>	

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)
	In der Gesamtschau ist davon auszugehen, dass die Studien ELARA und ReCORD-FL ausreichend vergleichbar sind, um in einem indirekten Vergleich zusammengefasst werden zu können.	
44	<p><u>Aussage des G-BA</u></p> <p>„Kovariaten wurden aus dem Modell ausgeschlossen, wenn mehr als 30 % fehlende Daten vorlagen. Die Expertinnen und Experten bewerteten insgesamt 12 prognostische Faktoren als (sehr) relevant, davon wurden 5 ins Modell aufgenommen.“</p> <p><u>Stellungnahme</u></p> <p>Aus Sicht von Novartis wurde der vorgelegte indirekte Vergleich ohne Brückenkomparator methodisch adäquat und mit vergleichbaren Studienpopulationen durchgeführt. Im indirekten Vergleich wurden in der aktualisierten Analyse noch 2 weitere Confounder berücksichtigt. Spätestens damit ist auszuschließen, dass die berichteten Effekte (insbesondere zum Gesamtüberleben)</p>	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ausschließlich durch eine systematische Verzerrung erklärt werden könnten.</p> <p><u>Begründung</u></p> <p><i>a. Die Durchführung eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkompator setzt die Berücksichtigung von Confoundern voraus</i></p> <p>Um die Strukturgleichheit der zu vergleichenden Gruppen sicherzustellen, ist in Studien ohne Randomisierung die Berücksichtigung von Confoundern notwendig [40]. Dieses Vorgehen wurde im adjustierten indirekten Vergleich ohne Brückenkompator der Studien ELARA und ReCORD-FL angewandt, daher muss für die Quantifizierung des Zusatznutzens der adjustierte Effekt berücksichtigt werden.</p> <p>In der Hauptanalyse des adjustierten indirekten Vergleiches vom August 2021 zeigte sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens zum vorliegenden Datenschnitt eine signifikante Reduktion des Sterberisikos um 73 % (HR = 0,27 (95%-KI: [0,13; 0,58])). Der beobachtete Effekt zum Gesamtüberleben bestätigte sich auch in der nun vorgelegten Berechnung des indirekten Vergleichs mit dem neuen Datenschnitt der Studie ELARA und unter Berücksichtigung</p>	

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)
	<p>des FLIPI. Hier war das Sterberisiko weiterhin statistisch signifikant um 64 % reduziert (HR = 0,36 (95 %-KI: [0,12; 0,61]).</p> <p>Der G-BA hatte in seinem Nutzenbewertungsbericht an entsprechender Stelle hingegen die Ergebnisse des indirekten Vergleichs vor der Adjustierung berichtet, in dem das Sterberisiko um 67 % reduziert war (HR = 0,33 (95%-KI: [0,17; 0,67])). Dieses Vorgehen ist aus Sicht von Novartis aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der Confounder im vorliegenden Fall als nicht sachgerecht einzuschätzen. Stattdessen sind die oben genannten Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs zu berücksichtigen.</p> <p><i>b. Im aktualisierten indirekten Vergleich wurden weitere relevante und sehr relevante Confounder berücksichtigt</i></p> <p>Dem ursprünglichen adjustierten indirekten Vergleich, der mit dem Dossier eingereicht wurde, liegt ein <i>Complete-Case-Ansatz</i> zugrunde, d.h. es wurden diejenigen potenziellen Confounder berücksichtigt, für die bei mehr als 70% der Patienten Daten vorlagen. Aus diesem Grund konnten die Confounder FLIPI und ECOG-PS in diesem Ansatz nicht berücksichtigt werden. Dieser Analyse-Ansatz entspricht dem im Rahmen der Zulassung</p>	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eingereichten und von der EMA akzeptierten indirekten Vergleich [13].</p> <p>Aufgrund der Verfügbarkeit des neuen Datenschnitts der Studie ELARA vom 29.03.2022 wurde der indirekte Vergleich zwischenzeitlich mit den neuen Ergebnissen aktualisiert. Diese Gelegenheit wurde genutzt, um in einer konservativen Herangehensweise weitere relevante, zuvor nicht berücksichtigte Confounder in das Analysemodell aufzunehmen, indem fehlende Werte für diese Confounder mit geeigneten Imputationsmethoden ersetzt bzw. rekonstruiert wurden. Insbesondere konnte auf diese Weise der als sehr relevant eingeschätzte Confounder FLIPI zusätzlich berücksichtigt werden (vgl. Teil B des allgemeinen Teils). In einer Sensitivitätsanalyse wurde zusätzlich der ECOG PS in das Modell aufgenommen. Einen relevanten prognostischen Einfluss hat für diese Variable jedoch nur für den Vergleich eines sehr guten/guten ECOG-Performance Status (0 oder 1) mit einem reduzierten ECOG-Performance Status (≥ 2).</p> <p>In der Gesamtschau konnten auf diese Weise relevante Confounder in ausreichender Zahl im Modell berücksichtigt werden, um sicherzustellen, dass die berichteten Effekte (insbesondere zum</p>	

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)
	<p>Gesamtüberleben) nicht ausschließlich durch eine systematische Verzerrung erklärt werden könnten.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Der adjustierte indirekte Vergleich wurde methodisch adäquat umgesetzt, die klinisch relevanten Confounder wurden im Vorfeld mit der EMA abgestimmt [14] und sind in ausreichender Zahl berücksichtigt. Auf diese Weise wurde die Ausgewogenheit der wichtigsten gemessenen Patientencharakteristika erreicht und die vollständige Vergleichbarkeit der Studien ELARA und ReCORD-FL sichergestellt. Daher kann ausgeschlossen werden, dass die beobachteten Effekte ausschließlich durch systematische Verzerrung erklärt werden können [13].</p>	
15	<p><u>Aussage des G-BA</u></p> <p>Die Endpunkte zum Ansprechen und zur Progression werden nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt (Tabelle 4; Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie ELARA)</p> <p><u>Stellungnahme</u></p>	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wie im Dossier bereits ausführlich hergeleitet, ist ein langanhaltendes Ansprechen, einhergehend mit einer langen therapiefreien Zeit und dem Ausblieben einer Krankheitsprogression in der vorliegenden Population der mehrfach vorbehandelten und häufig seit mehreren Jahren unter Therapie stehenden FL-Patienten von erheblicher Patientenrelevanz.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>In onkologischen Erkrankungen wird das Erreichen einer therapiefreien Zeit durch eine Remission von den Patienten als eine große Erleichterung empfunden. Das Rezidiv ist für Patienten in Remission eine Hauptsorge, die für Patienten sogar eine psychoonkologische Betreuung notwendig machen kann. Eine Verzögerung der Krankheitsprogression und das Erreichen einer therapiefreien Zeit bedeutet eine große Erleichterung für betroffene Patienten [41].</p>	<p>Die Komplettremissionsrate erhoben durch ein unabhängiges Bewertungskomitee (IRC) stellt den primären Endpunkt der Studie ELARA dar. Zudem wurde als Sensitivitätsanalyse die Erhebung der Komplettremissionsrate durch ärztliches Prüfpersonal dargestellt. Operationalisiert ist der Endpunkt als Anteil der Patientinnen und Patienten, welche eine komplette Remission (CR) erreicht haben in der Zeit von Tisagenlecleucel-Infusion bis Krankheitsprogression oder Start einer neuen Therapie.</p> <p>Die Erhebung erfolgte anhand der Lugano-Kriterien basierend auf bildgebenden Methoden (PET-CT bzw. CT).</p> <p>68,3 % der Patientinnen und Patienten aus dem Enrolled-Set wiesen zum vorgelegten Datenschnitt eine Komplettremission nach Bewertung durch IRC auf.</p>

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)
32	<p><u>Aussage des G-BA</u></p> <p>Zur Erhebung der patientenberichteten Endpunkte EQ-5D-VAS, SF-36 und FACT-Lym merkt der G-BA Folgendes an: „Die Rücklaufquoten liegen bereits zu Monat 3 unter 70 %, sodass keine Ergebnisse dargestellt werden.“</p> <p><u>Stellungnahme</u></p> <p>Die patientenberichteten Endpunkte der Studie ELARA liefern wichtige Informationen über den Gesundheitszustand und die Lebensqualität aus der Perspektive der Patienten und sind daher unabhängig von einer strengen Grenze der Rücklaufquote für eine valide Beurteilung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel zu berücksichtigen. Die Ergebnisse dieser Endpunkte zeigen, dass Vorteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel in den Dimensionen Mortalität und Morbidität nicht mit Einschränkungen des allgemeinen Gesundheitszustandes und der Lebensqualität der Patienten einhergehen, wie es unter einer patientenindividuellen Therapie der Fall ist.</p> <p><u>Begründung</u></p>	<p>Die Rücklaufquote der im Dossier dargestellten Daten liegt bereits zu Monat 3 unter 70 %. Auch durch die im schriftlichen Stellungnahmeverfahren nachgereichten Informationen wird dies nicht behoben.</p> <p>Die vorliegenden mittels EQ-5D VAS erhobenen Daten zum Gesundheitszustand werden somit, ebenso wie die mittels FACT-Lym und SF-36 erhobenen Daten zur Lebensqualität, nicht als verwertbar angesehen.</p> <p>Davon unbenommen ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns eine vergleichende Bewertung der Daten zur Morbidität nicht möglich.</p>

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)
	<p><i>a. Die verwendeten patientenberichteten Endpunkte liefern wichtige Informationen über den Gesundheitszustand und die Lebensqualität der Patienten</i></p> <p>Um den Einfluss der Tisagenlecleucel-Infusion auf die Lebensqualität der Patienten zu bewerten, wurden die visuelle Analogskala (VAS) des validierten Fragebogens <i>European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version</i> (EQ-5D-3L) sowie die validierten Fragebögen <i>Short Form 36 Version 2</i> (SF-36v2) und <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma</i> (FACT-Lym) verwendet. Alle 3 Fragebögen werden vom G-BA als valide Instrumente zur Erhebung patientenrelevanter Endpunkte angesehen [2].</p> <p>Bereits in dem zur Einreichung des Dossiers verfügbaren Datenschnitt vom 03.08.2021 wurden für alle drei Fragebögen in den ersten 12 Monaten nach der Tisagenlecleucel-Infusion Rücklaufquoten von 60 % oder höher erreicht. Die EMA berücksichtigt die Daten zur Lebensqualität der ELARA-Studie bis Monat 18 und nimmt trotz bestehender Limitationen einen positiven Effekt der Tisagenlecleucel-Infusion auf die Lebensqualität der Patienten an [13].</p> <p>Einhergehend mit der Auswertung des Datenschnitts vom 29.03.2022 legt Novartis mit der Stellungnahme zudem eine</p>	

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)
	<p>aktualisierte Berechnung der Rücklaufquoten aus ELARA vor. Teilnehmer, die die Studie abbrechen, sollten laut Studienprotokoll in einer End-of-Study-Visite unter anderem die Fragebögen zur Lebensqualität und allgemeinem Gesundheitszustand ausfüllen. Diese Visite wurde im Dossier als separater Zeitpunkt in der Auswertung berichtet. Da die Zuordnung von Auswertungen zu einem patientenindividuellen Beobachtungszeitpunkt, und nicht zu einheitlichen Zeitabständen vom Studienbeginn an gemessen, die verlässliche Interpretation der Ergebnisse erschwert, wurden für die Auswertung des aktuellen Datenschnitts vom 29.03.2022 die Zeitpunkte der End-of-Study-Visiten nun der jeweils zeitlich nächstgelegenen Visite (gemessen vom Studienbeginn) zugerechnet. Hierdurch ergeben sich die in Anhang 5.4.1, 6.1.1 und 6.2.1 dargestellten, korrigierten Rücklaufquoten. Dies entspricht dem Vorgehen, welches der G-BA z.B. in der Nutzenbewertung von Abemaciclib als angemessen beschreibt [42].</p> <p>Durch die Berücksichtigung der End-of-Study-Visiten entsprechend der Kritik des G-BA aus dem Abemaciclib-Verfahren, ergeben sich für die ELARA-Studie Rücklaufquoten der EQ-5D-VAS, des SF-36v2 und des FACT-Lym, die zu nahezu allen Zeitpunkten innerhalb der ersten</p>	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>24 Monate den vom G-BA festgelegten Grenzwert von 70 % erreichen oder sogar überschreiten.</p> <p><i>b. Die Tisagenlecleucel-Infusion hat keinen negativen Einfluss auf die Lebensqualität und den Gesundheitszustand der Patienten.</i></p> <p>Die Daten zur Lebensqualität in der Studie ELARA zeigen, dass bei den Patienten nach der Tisagenlecleucel-Infusion keine Verschlechterung der Lebensqualität eintritt. In der Gesamtschau zeigen die EQ-5D-VAS und der FACT-Lym sogar eine leichte Verbesserung der Lebensqualität der Patienten. Ebenso konnte in der mentalen Komponente des SF-36v2 eine Verbesserung nach der Tisagenlecleucel-Infusion beobachtet werden. Im Datenschnitt vom 29.03.2022 werden diese Ergebnisse bestätigt (Anhang 5.4.2, 6.1.2, 6.2.2, 6.2.3, 6.2.4 und 6.2.5). Unter den derzeit verfügbaren Therapieoptionen hingegen, die typischerweise für Patienten mit FL in späteren Therapielinien eingesetzt werden, wurden erhebliche Toxizitäten und Nebenwirkungen berichtet. Im Gegensatz zu der Behandlung mit Tisagenlecleucel kommt es daher im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie teilweise zu einer Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes der Patienten [7-9, 43].</p> <p><u>Fazit</u></p>	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Rücklaufquoten der drei in ELARA erhobenen Fragebögen waren ausreichend hoch, um den Einfluss der Tisagenlecleucel-Infusion auf die Lebensqualität der Patienten zu bewerten. In allen drei Fragebögen zeigt sich in der Gesamtschau, dass die Tisagenlecleucel-Infusion zu keiner Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes führt. Der positive Effekt der Tisagenlecleucel-Infusion auf die Lebensqualität und den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten zeigt sich in einer leichten Verbesserung der EQ-5D-VAS und des FACT-Lym gemessen mittel <i>Mixed Model Repeated Measures</i> (MMRM).</p>	
32	<p><u>Aussage des G-BA</u></p> <p>„Zur Berechnung der Rücklaufquoten zieht der pU in Modul 4 das Enrolled-Set heran und bezieht die Quote auf die Zahl der zu erwartenden Rückläufe. Diese Berechnung, wird als nicht adäquat angesehen, da die Zahl der zu erwartenden Rückläufe in den ersten 6 Monaten nicht durch Ereignisse im Gesamtüberleben beeinflusst worden sein kann, da in den ersten 6 Monaten kein Ereignis aufgetreten ist.“</p> <p><u>Stellungnahme</u></p>	

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)
	<p>Die Berechnung der zu erwartenden Rückläufe ist im Dossier (und entsprechend in der vorliegenden Stellungnahme für den Datenschnitt vom März 2022) korrekt durchgeführt worden.</p> <p><u>Begründung</u></p> <p>Als zu erwartende Rückläufe werden die Studienteilnehmer berücksichtigt, die den jeweiligen Fragebogen theoretisch ausfüllen könnten. Dies betrifft Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der jeweiligen Visite a) an der Studie teilnahmen (<i>ongoing</i>), b) am Leben waren und c) die entsprechende Beobachtungszeit erreicht hatten. Es trifft zu, dass innerhalb der ersten 6 Monate nach Tisagenlecleucel-Infusion keine Teilnehmer verstorben waren und alle Teilnehmer die entsprechende Beobachtungszeit erreicht hatten. Jedoch hatten zu Monat 3 zwei und zu Monat 6 ein weiterer Studienteilnehmer die Studie abgebrochen, was zu einer Reduktion der zu erwartenden Rückläufe von 98 auf 96 (Monat 3) bzw. 95 Studienteilnehmer (Monat 6) führt.</p>	

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)
19	<p><u>Aussage des G-BA</u></p> <p>„Nach einem Progress wird die Erhebung der Patient-Reported Outcomes (PRO) für 2 Visiten fortgesetzt, die Studienperson wird jedoch zum Datum des Progresses oder zum Beginn einer neuen Anti-Lymphom-Behandlung zensiert.“</p> <p><u>Stellungnahme:</u></p> <p>Die Zensierung wurde korrekt gemäß Studienprotokoll durchgeführt.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Wie im Studienprotokoll (Version 00) beschrieben, werden Studienteilnehmer nach einer Krankheitsprogression für 2 weitere Visiten hinsichtlich der PRO nachverfolgt. Eine Zensierung nach Progression erfolgte dementsprechend frühestens nach diesen beiden Visiten bzw. dem Start einer neuen Therapie. Diese Operationalisierung wurde in den Tabellen und Abbildungen nicht im Detail beschrieben, wurde aber bei der Analyse gemäß Studienprotokoll korrekt berücksichtigt.</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
16 + 42	<p><u>Aussage des G-BA</u></p> <p>„Eine CAR-T-Behandlung beginnt laut Leitlinien/Richtlinien mit der Leukapherese. (...) Durch die fehlende Nachbeobachtung von Personen, die kein erfolgreiches Leukaphereseprodukt erhielten (...) fehlen diese Informationen. Da die CAR-T-Zell-Therapie als Gesamtherapiekonzept gesehen wird, stellt dies eine Abweichung vom ITT-Prinzip dar.“</p> <p><u>Stellungnahme</u></p> <p>Den Auswertungen der Studie ELARA liegt das <i>Enrolled-Set</i> zugrunde. Dies beinhaltet alle Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten und von denen ein Leukaphereseprodukt durch die Herstellungseinrichtung entgegengenommen und akzeptiert wurde. In der Studie ELARA wurde, wie der G-BA selbst feststellt, nur ein Patient aufgrund eines nicht verwertbaren Leukaphereseproduktes aus der Auswertung ausgeschlossen [2].</p> <p><u>Begründung</u></p> <p>In der Nutzenbewertung beschreibt der G-BA das <i>Enrolled-Set</i> als der ITT-Population entsprechend. Im Rahmen der Studie ELARA erhielt</p>	<p>Die Studie gliedert sich in mehrere Abschnitte. Vorab fand eine Screening Phase statt, innerhalb welcher die Leukapherese durchgeführt wurde (n = 119). Nur Patientinnen und Patienten, von denen ein Leukaphereseprodukt gewonnen wurde, wurden in die Studie aufgenommen (Enrolled-Set = Intention-to-treat-Population; n = 98). Während der Pre-Treatment Phase, innerhalb welcher die Herstellung des CAR-T-Produktes erfolgte, erhielten 44,8 % der Patientinnen und Patienten eine Brückentherapie. Nach Lymphozytendepletion gingen die Patientinnen und Patienten mit Anwendung der CAR-T-Infusion (n = 97) in die Treatment and Follow-up Phase ein. Es schließt sich eine Long Term Safety Follow-up Phase von 15 Jahren an, welche anhand eines separaten Studienprotokolls erfolgt.</p>

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)
	<p>nur ein Patient kein erfolgreiches Leukaphereseprodukt. Dieser eine nicht berücksichtigte Patient entspricht einem Anteil von 1,0 % am <i>Enrolled-Set</i>. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil deutlich unter den 5 %, ab denen laut Dossiervorlage zur Bewertung des Verzerrungspotentials nicht mehr von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips auszugehen wäre. Im Umkehrschluss ist das ITT-Prinzip damit als ausreichend umgesetzt anzusehen und es wird kein erhöhtes Verzerrungspotential erwartet. Das <i>Enrolled-Set</i> entspricht, wie auch vom G-BA definiert, somit vollständig der ITT-Population.</p>	
45	<p><u>Aussage des G-BA:</u></p> <p>„Während die Auswertungen 12 Personen zeigen, die aus der Studie aufgrund eigener Entscheidung oder der Entscheidung der/des behandelnden Arztes/Ärztin oder aufgrund von Lost to Follow-up ausschieden, werden in den Auswertungen zum Gesamtüberleben 14 Personen als Lost to Follow-up gekennzeichnet.“</p> <p><u>Stellungnahme:</u></p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

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)
	<p>Der Status Lost-to-follow up in der Beschreibung der Patientendisposition ist nicht gleichzusetzen mit der Definition in der Analyse zum Gesamtüberleben. Für die Analyse des Gesamtüberlebens wurde ein Patient als Lost-to-follow-up gekennzeichnet, wenn der Zeitraum zwischen dem letzten Kontakt und dem Datenschnitt mindestens 105 Tage betrug. Diese Vorgehensweise wurde im Statistischen Analyseplan präspezifiziert (SAP Abschnitt 2.1.1).</p>	
47	<p><u>Aussage des G-BA</u></p> <p>„Nach Monat 12 wurden nur noch spezifische UE erhoben. UE wurden erfasst, nachdem eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie abgegeben wurde. [...] Es ist unklar, ob die im Studienprotokoll vermerkten AESI die von der EMA geforderten AESI vollumfänglich abdecken.“</p> <p><u>Stellungnahme</u></p> <p>Die unerwünschten Ereignisse im Dossier wurden umfassend und den Vorgaben der Dossievorlage entsprechend dargestellt. Die</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auswahl der dargestellten UESI entsprach hierbei vollständig den Anforderungen der EMA.</p> <p><u>Begründung</u></p> <p><i>a. Erhebung der UE 12 Monate nach der Tisagenlecleucel-Infusion</i></p> <p>Während der Behandlungsphase, beginnend mit der Lymphozytendepletion bis zu der Studienvisite zu Monat 12, wurden alle neu auftretenden oder sich verschlechternden UE aller Grade erhoben. Der Großteil der UE trat in den ersten 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion auf. Die Anzahl an beobachteten UE nahm in den weiteren Erhebungszeiträumen stetig ab (Anlage 7.1.1.3). Dies wurde auch bei der Anwendung von Tisagenlecleucel bei anderen Non-Hodgkin-Lymphomen beobachtet [13]. Nach der Monat-12-Visite und bis 15 Jahre nach Tisagenlecleucel-Infusion werden weiterhin schwerwiegende UE (darunter UE mit Todesfolge), jegliche UE in Zusammenhang mit der Studienbehandlung und jegliche Hepatitis-B-Reaktivierung sowie identifizierte und potenzielle UESI erhoben. Somit werden alle UE und SUE bis 1 Jahr nach der Tisagenlecleucel-Infusion erhoben und medizinisch</p>	<p>Der Bericht zu unerwünschten Ereignissen (UE) gliedert sich in mehrere Zeiträume, innerhalb welcher eine unterschiedliche Erhebung vorgenommen wurde.</p> <p>Daten zu UE mit Bezug auf die Leukapherese wurden entgegen der Präspezifizierung im SAP nicht dargestellt.</p> <p>Im Zeitraum von Studieneinschluss bis lymphodepletierender Chemotherapie (LDC) sowie im anschließenden Zeitraum bis zur Tisagenlecleucel-Infusion wurden ausschließlich UE \geq Grad 3, Infektionen, klinisch relevante Laborparameter und UE im Zusammenhang mit einer Studienprozedur gemeldet. Eine Erhebung von UE vor LDC war für die Studienzentren nicht verpflichtend.</p> <p>Der Fokus der UE-Berichterstattung lag in der Phase nach Tisagenlecleucel-Infusion. In den Zeiträumen bis Woche 8 sowie nach Woche 8 bis 1 Jahr nach Infusion wurden jegliche UE erfasst. Dabei ist zu beachten, dass in der Studie gemäß Operationalisierung nur UE erfasst wurden, die neu auftraten oder sich im Ausmaß verschlimmerten.</p> <p>Ab 1 Jahr nach Infusion wurden nur noch spezifische UE erhoben.</p>

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)
	<p>relevante Langzeit-Effekte bis 15 Jahre nach der Tisagenlecleucel-Infusion erfasst.</p> <p><i>b. Die UESI wurden gemäß den Anforderungen der EMA erfasst</i></p> <p>In der Studie ELARA wurden laut Studienbericht die folgenden UESI erhoben [44]:</p> <p>Identifizierte UESI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zytokin-Freisetzungssyndrom • Hämatologische Krankheiten (inklusive Zytopenien) • Infektionen • Tumorlysesyndrom • Schwerwiegende neurologische Ereignisse • Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie <p>Potenzielle UESI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zerebrale Ödeme • Entstehung von replikationskompetenten Lentiviren • Sekundäre Malignitäten (inkl. Oligo-/Monoklonalität der Vektorinsertionsstelle) 	<p>UE von besonderem Interesse (AESI) wurden aufgrund diesbezüglich limitierter Daten erst mit EU Risk Management Plan v3.0 definiert.</p>

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Neuauftreten oder Exazerbation von Autoimmunerkrankungen • Verschlechterung der Graft-versus-Host-Reaktion • Übertragung von Infektionserregern • Abnahme der Zell-Viabilität wegen unsachgemäßer Behandlung des Produkts <p>Dies entspricht den UESI, die von der EMA im <i>Risk Management Plan</i> gefordert wurden [45]. Zu den UESI „Zerebrale Ödeme“, „Entstehung von replikationskompetenten Lentiviren“, „Übertragung von Infektionserregern“ und „Abnahme der Zell-Viabilität wegen unsachgemäßer Behandlung des Produkts“ wurden keine Ereignisse beobachtet und daher wurden diese nicht im Dossier dargestellt [44].</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Die Darstellung der UE im Dossier erfolgte in umfassend gemäß den Vorgaben der Dossievorlage. Es wurden alle UE in den ersten 12 Monaten nach Tisagenlecleucel-Infusion berichtet und darüber hinaus wurden ausgewählte UE bis zu 15 Jahre nach der Tisagenlecleucel-Infusion weiter erfasst. Die dargestellten UESI</p>	

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)
	<p>entsprechen denen, die von der EMA im <i>Risk Management Plan</i> gefordert wurden.</p> <p>Die beobachteten UE sind von der Anwendung von Tisagenlecleucel bei anderen Non-Hodgkin-Lymphomen bekannt, sie sind durch den Einsatz bekannter Behandlungsalgorithmen gut handhabbar [13].</p> <p>In der Gesamtschau erlauben die vorgelegten Daten somit eine Beurteilung der Sicherheit von Tisagenlecleucel bei den Patienten im Anwendungsgebiet. Die Daten der Studie zeigen, dass nach einer initialen Phase von ca. 8 Wochen die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse dramatisch abnimmt und auf niedrigem Niveau verbleibt. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit der unerwünschten Ereignisse von mehr als 26 Monaten zum Datenschnitt vom März 2022 betrifft die Phase einer erhöhten Inzidenz unerwünschter Ereignisse lediglich 2 Monate und damit nur einen Bruchteil zu Beginn des gesamten Beobachtungszeitraums.</p>	

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)
21	<p><u>Aussage des G-BA</u></p> <p>„Zu der verwendeten MedDRA-Version finden sich in den Auswertungen verschiedene Angaben. Laut Studienbericht wurde MedRA-Version 24.0 verwendet; die vom pU eingereichten Auswertungen verwenden MedDRA-Version 21.1.“</p> <p><u>Stellungnahme</u></p> <p>Die Auswertung der UE fand nach der MedDRA-Version 21.1 statt. Aufgrund der hohen Konsistenz zwischen den MedDRA-Versionen ist bei Verwendung der Version 21.1 gegenüber der Verwendung 24.0 nicht von wesentlichen Unterschieden in den Ergebnissen auszugehen.</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.
23 & 34	<p><u>Aussage des G-BA</u></p> <p>„Es finden sich keine genaueren Angaben zum Vorgehen und zur Definition (nach <i>Preferred Term</i>) der krankheitsbezogenen Ereignisse.“</p> <p><u>Stellungnahme</u></p> <p>In der Studie ELARA wurden alle UE, die bei einem Patienten seit</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

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)
	<p>dem Start der Lymphozyten-depletierenden Chemotherapie auftraten, dokumentiert. Im Zeitraum vor der Lymphozyten-depletierenden Chemotherapie wurden ausgewählte UE dokumentiert. Progressionsereignisse, die nach den Lugano-Richtlinien erhoben wurden, wurden gemäß Studienprotokoll nicht als UE berichtet.</p> <p>In der Auswertung <i>Gesamtrate der UE exklusive krankheitsbezogener Ereignisse</i> wurden typische Symptome, die mit der Erkrankung entsprechend des allgemein anerkannten Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse einhergehen, nicht berichtet. Daneben wurden im Dossier und in der vorliegenden Stellungnahme die UE ohne Ausschluss der krankheitsbezogenen Ereignisse dargestellt. Zu den krankheitsbezogenen Ereignissen zählten die folgenden PTs:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems <ul style="list-style-type: none"> ○ PT: Anämie ○ PT: Leukopenie ○ PT: Lymphopenie ○ PT: Neutropenie ○ PT: Panzytopenie 	

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)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ PT: Thrombozytopenie ● SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts <ul style="list-style-type: none"> ○ PT: Abdominale Beschwerden ○ PT: Abdominalschmerz ● SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort <ul style="list-style-type: none"> ○ PT: Asthenie ○ PT: Unbehagen ○ PT: Ermüdung ○ PT: Schleimhautblutung ○ PT: Schmerz ○ PT: Fieber ● SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> ○ PT: Bakteriämie ○ PT: Bakterielle Infektion ○ PT: Bakterielle Sepsis ○ PT: Bronchiolitis ○ PT: Bronchitis 	

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)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ PT: Gastroenteritis ○ PT: Infektion der unteren Atemwege ○ PT: Pneumonie ○ PT: Sepsis ○ PT: Infektion der oberen Atemwege ○ PT: Harnwegsinfektion ○ PT: Virusinfektion ● SOC: Untersuchungen <ul style="list-style-type: none"> ○ PT: Lymphozytenzahl erniedrigt ○ PT: Lymphozytenzahl erhöht ○ PT: Neutrophilenzahl erniedrigt ○ PT: Thrombozytenzahl vermindert ○ PT: Gewicht erniedrigt ○ PT: Leukozytenzahl erniedrigt ○ PT: Appetit vermindert ● SOC: Erkrankungen des Nervensystems <ul style="list-style-type: none"> ○ PT: Kopfschmerzen ● SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und 	

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)
	<p>Mediastinums</p> <ul style="list-style-type: none">○ PT: Dyspnoe● SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes<ul style="list-style-type: none">○ PT: Nächtliche Schweißausbrüche	

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																											
<p>50</p>	<p><u>Aussage des G-BA</u></p> <p><i>Tabelle 16: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ELARA</i></p> <table border="1" data-bbox="302 635 1142 1114"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie ELARA Darstellung der Ergebnisse</th> <th colspan="3">Tisagenlecleucel N = 98¹⁾</th> </tr> <tr> <th>N¹⁾</th> <th colspan="2">Ergebnis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalität</td> <td></td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Beobachtungszeit (in Monaten) Median (min, max)</td> <td>98</td> <td colspan="2">19,5 (0,66; 30,65)</td> </tr> <tr> <td>Gesamtüberleben zu Monat 12 (in Prozent) KM-Schätzer [95%-KI]</td> <td>98</td> <td colspan="2">96,7 [90,1; 98,9]</td> </tr> <tr> <td>Gesamtüberleben zu Monat 18 (in Prozent) KM-Schätzer [95%-KI]</td> <td>98</td> <td colspan="2">93,2 [85,5; 96,9]</td> </tr> <tr> <td>Unerwünschte Ereignisse³⁾</td> <td>Vor TL-Infusion (LDC) N = 98¹⁾</td> <td>TL-Infusion bis W8 N = 97²⁾</td> <td>> W8 bis 1 Jahr nach TL-Infusion N = 97²⁾</td> </tr> <tr> <td>UE CTCAE-Grad ≥ 3, n (%)</td> <td>75 (77,3)</td> <td>94 (96,9)</td> <td>81 (84,4)</td> </tr> <tr> <td>SUE, n (%)</td> <td>37 (38,1)</td> <td>69 (71,1)</td> <td>43 (44,8)</td> </tr> <tr> <td>AESI, n (%)</td> <td>7 (7,2)</td> <td>27 (27,8)</td> <td>20 (20,8)</td> </tr> <tr> <td>Personen mit mindestens einem AESI unabhängig vom Schweregrad, n (%)</td> <td>39 (40,2)</td> <td>88 (90,7)</td> <td>70 (72,9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹⁾ Enrolled-Set: Alle Personen, die in die Studie ELARA eingeschlossen worden sind. ²⁾ Alle Personen, die eine TL-Infusion erhalten haben. ³⁾ Die Frequenz der Erhebung der UE unterscheidet sich je nach Studienphase.</p> <p>Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TL: Tisagenlecleucel; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>	Studie ELARA Darstellung der Ergebnisse	Tisagenlecleucel N = 98 ¹⁾			N ¹⁾	Ergebnis		Mortalität				Beobachtungszeit (in Monaten) Median (min, max)	98	19,5 (0,66; 30,65)		Gesamtüberleben zu Monat 12 (in Prozent) KM-Schätzer [95%-KI]	98	96,7 [90,1; 98,9]		Gesamtüberleben zu Monat 18 (in Prozent) KM-Schätzer [95%-KI]	98	93,2 [85,5; 96,9]		Unerwünschte Ereignisse³⁾	Vor TL-Infusion (LDC) N = 98 ¹⁾	TL-Infusion bis W8 N = 97 ²⁾	> W8 bis 1 Jahr nach TL-Infusion N = 97 ²⁾	UE CTCAE-Grad ≥ 3, n (%)	75 (77,3)	94 (96,9)	81 (84,4)	SUE, n (%)	37 (38,1)	69 (71,1)	43 (44,8)	AESI, n (%)	7 (7,2)	27 (27,8)	20 (20,8)	Personen mit mindestens einem AESI unabhängig vom Schweregrad, n (%)	39 (40,2)	88 (90,7)	70 (72,9)	<p>Bei nahezu allen Patientinnen und Patienten trat ein UE im Verlauf der Studie auf, wobei der Schwerpunkt erwartungsgemäß auf den 8 Wochen nach Infusion von Tisagenlecleucel liegt.</p> <p>In diesem Zeitraum trat bei 71,1 % der Patientinnen und Patienten ein UE vom Schweregrad ≥ 3 (nach CTCAE bzw. für das Zytokinfreisetzungssyndrom nach Lee et al. 2014) sowie bei 27,8 % ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) auf.</p> <p>Nachfolgend bis 1 Jahr nach Infusion erlitten 44,8 % der Patientinnen und Patienten ein UE vom Schweregrad ≥ 3 sowie 20,8 % ein SUE.</p>
Studie ELARA Darstellung der Ergebnisse	Tisagenlecleucel N = 98 ¹⁾																																												
	N ¹⁾	Ergebnis																																											
Mortalität																																													
Beobachtungszeit (in Monaten) Median (min, max)	98	19,5 (0,66; 30,65)																																											
Gesamtüberleben zu Monat 12 (in Prozent) KM-Schätzer [95%-KI]	98	96,7 [90,1; 98,9]																																											
Gesamtüberleben zu Monat 18 (in Prozent) KM-Schätzer [95%-KI]	98	93,2 [85,5; 96,9]																																											
Unerwünschte Ereignisse³⁾	Vor TL-Infusion (LDC) N = 98 ¹⁾	TL-Infusion bis W8 N = 97 ²⁾	> W8 bis 1 Jahr nach TL-Infusion N = 97 ²⁾																																										
UE CTCAE-Grad ≥ 3, n (%)	75 (77,3)	94 (96,9)	81 (84,4)																																										
SUE, n (%)	37 (38,1)	69 (71,1)	43 (44,8)																																										
AESI, n (%)	7 (7,2)	27 (27,8)	20 (20,8)																																										
Personen mit mindestens einem AESI unabhängig vom Schweregrad, n (%)	39 (40,2)	88 (90,7)	70 (72,9)																																										

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)																				
	<p><u>Stellungnahme</u></p> <p>Tabelle 16 entspricht im Hinblick auf die unerwünschten Ereignisse nicht den Ergebnissen der Studie ELARA. Es ist folgende Zuordnung korrekt:</p> <table border="1" data-bbox="291 730 1169 1161"> <thead> <tr> <th data-bbox="291 730 584 898">Unerwünschte Ereignisse</th> <th data-bbox="584 730 779 898">Vor TL-Infusion (LDC) N = 98</th> <th data-bbox="779 730 974 898">TL-Infusion bis W8 N = 97</th> <th data-bbox="974 730 1169 898">>W8 bis 1 Jahr nach TL-Infusion N = 97</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="291 898 584 948">Jegliche UE, n (%)</td> <td data-bbox="584 898 779 948">75 (77,3)</td> <td data-bbox="779 898 974 948">94 (96,9)</td> <td data-bbox="974 898 1169 948">81 (84,4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 948 584 1031">UE CTCAE Grad ≥ 3, n (%)</td> <td data-bbox="584 948 779 1031">37 (38,1)</td> <td data-bbox="779 948 974 1031">69 (71,1)</td> <td data-bbox="974 948 1169 1031">43 (44,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1031 584 1080">SUE, n (%)</td> <td data-bbox="584 1031 779 1080">7 (7,2)</td> <td data-bbox="779 1031 974 1080">27 (27,8)</td> <td data-bbox="974 1031 1169 1080">20 (20,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1080 584 1161">AESI, unabhängig vom Schweregrad, n (%)</td> <td data-bbox="584 1080 779 1161">39 (40,2)</td> <td data-bbox="779 1080 974 1161">88 (90,7)</td> <td data-bbox="974 1080 1169 1161">70 (72,9)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="291 1161 1169 1308"> AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TL: Tisagenlecleucel; UE: Unerwünschtes Ereignis </p>	Unerwünschte Ereignisse	Vor TL-Infusion (LDC) N = 98	TL-Infusion bis W8 N = 97	>W8 bis 1 Jahr nach TL-Infusion N = 97	Jegliche UE, n (%)	75 (77,3)	94 (96,9)	81 (84,4)	UE CTCAE Grad ≥ 3, n (%)	37 (38,1)	69 (71,1)	43 (44,8)	SUE, n (%)	7 (7,2)	27 (27,8)	20 (20,8)	AESI, unabhängig vom Schweregrad, n (%)	39 (40,2)	88 (90,7)	70 (72,9)	
Unerwünschte Ereignisse	Vor TL-Infusion (LDC) N = 98	TL-Infusion bis W8 N = 97	>W8 bis 1 Jahr nach TL-Infusion N = 97																			
Jegliche UE, n (%)	75 (77,3)	94 (96,9)	81 (84,4)																			
UE CTCAE Grad ≥ 3, n (%)	37 (38,1)	69 (71,1)	43 (44,8)																			
SUE, n (%)	7 (7,2)	27 (27,8)	20 (20,8)																			
AESI, unabhängig vom Schweregrad, n (%)	39 (40,2)	88 (90,7)	70 (72,9)																			

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)
4	<p><u>Aussage des IQWiG</u></p> <p>„Es wird davon ausgegangen, dass unter dem vorliegenden Anwendungsgebiet keine FL Grad 3b subsumiert sind, da diese Subentität in der Regel den aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet wird.“</p> <p><u>Stellungnahme</u></p> <p>Tisagenlecleucel ist für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie indiziert, unabhängig vom Grad des FL.</p> <p>Die Europäische Kommission sieht in dem beschriebenen Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel auch Patienten mit FL Grad 3b enthalten und hat auf Basis der Studie ELARA eine Zulassung für Patienten mit FL inklusive Grad 3b erteilt. Bei der Zulassung von Tisagenlecleucel für Patienten mit FL Grad 3b wurde auf die gleichzeitige Zulassung von Tisagenlecleucel für die Behandlung von Patienten mit DLBCL verwiesen und die Übertragbarkeit der positiven Nutzen/Risiko-Bilanz von Patienten mit FL und DLBCL auf Patienten mit FL Grad 3b als akzeptabel angesehen [13].</p>	<p>Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom vom Grad 3b wurden in der Studie ELARA nicht untersucht. Das follikuläre Lymphom vom Grad 3b wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse analog dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) behandelt. Tisagenlecleucel weist eine separate Zulassung für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie auf.</p>

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Gesamtfazit Zusatznutzen</u></p> <p>Mit dem Datenschnitt vom 29.03.2022 konnte der im Dossier dargestellte Effekt der Behandlung mit Tisagenlecleucel bestätigt werden. Darüber hinaus zeigt die Imputation des FLIPI mittels einer <i>Worst-Case-Analyse</i> die Robustheit des adjustierten indirekten Vergleiches, welche weiterhin die erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens nach einer Tisagenlecleucel-Infusion im Vergleich mit einer patientenindividuellen Therapie zeigt. Neben dem Gesamtüberleben bestätigt sich der erhebliche Vorteil von Tisagenlecleucel auch beim Ansprechen, dem PFS und der TTNT. Ebenso verdeutlichen die patientenberichteten Endpunkte und die beobachteten Nebenwirkungen, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit der Patienten nicht durch die Tisagenlecleucel-Infusion beeinträchtigt werden.</p> <p>Zusammengefasst ergibt sich somit für Tisagenlecleucel bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung liegen Daten der zulassungsbegründenden, einarmigen, multizentrischen Phase-II-Studie ELARA vor. Des Weiteren stellte der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator zwischen der Studie ELARA sowie der retrospektiven Studie ReCORD dar.</p> <p>Für den Propensity Score-gewichteten indirekten Vergleich bestehen erhebliche Unsicherheiten in Bezug auf die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen.</p> <p>Aufgrund von Limitationen hinsichtlich der Identifizierung von Confoundern und Effektmodifikatoren werden die Ergebnisse basierend auf dem Propensity Score gewichteten Cox-Proportional-Hazard-Modell nicht berücksichtigt.</p> <p>Die Ergebnisse des nicht gewichteten Cox-Proportional-Hazard-Modells weisen auf keine Effekte in einer Größenordnung hin, bei der mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass beobachtete Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen, so dass auch diese nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Zur Studie ELARA hat der pharmazeutische Unternehmer Daten zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen</p>

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)
		<p>vorgelegt. Die erhobenen Daten zu den patientenberichteten Endpunkten in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität sind nicht verwertbar. Davon unbenommen ist aufgrund des einarmigen Studiendesign eine vergleichende Bewertung in allen Endpunktkategorien nicht möglich.</p> <p>In der Gesamtschau wird das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht-quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

Literaturverzeichnis

Bei den Referenzen **14, 16, 17, 18, 19, 20, 24, 37, 39 und 44 des Literaturverzeichnisses handelt es sich** um Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse. Novartis bittet um entsprechende Berücksichtigung dieser Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse im Stellungnahmeverfahren. Die entsprechenden Volltexte der betroffenen Referenzen sind zusätzlich mit dem Kürzel "BG" gekennzeichnet.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): Tisagenlecleucel (follikuläres Lymphom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 05.09.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5822/2022-06-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Tisagenlecleucel_D-831.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Tisagenlecleucel. [Zugriff: 05.09.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5821/22022-06-01_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_D-831.pdf.
3. Novartis Europharm Limited (2018): Kymriah® 1,2 x 10⁶ bis 6 x 10⁸ Zellen Infusionsdispersion; Fachinformation. Stand: April 2022 [Zugriff: 11.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF), (2020): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom, Langversion 1.0. [Zugriff: 11.08.2022]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/folikulaeres-lymphom/>.
5. Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velázquez M, García O, Nadeu F, Mozas P, et al. (2019): Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol*; 184(5):753-9.
6. Morrison VA, Shou Y, Bell JA, Hamilton L, Ogbonnaya A, Raju A, et al. (2019): Treatment Patterns and Survival Outcomes in Patients With Follicular Lymphoma: A 2007 to 2015 Humedica Database Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*; 19(4):e172-e83.
7. Pettengell R, Donatti C, Hoskin P, Poynton C, Kettle PJ, Hancock B, et al. (2008): The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life. *Ann Oncol*; 19(3):570-6.
8. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. (2014): Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*; 370(11):997-1007.
9. Patel K, Danilov AV, Pagel JM (2019): Duvelisib for CLL/SLL and follicular non-Hodgkin lymphoma. *Blood*; 134(19):1573-7.
10. Martin P, Byrtek M, Dawson K, Ziemiecki R, Friedberg JW, Cerhan JR, et al. (2013): Patterns of delivery of chemoimmunotherapy to patients with follicular lymphoma in the United States: Results of the National LymphoCare Study. *Cancer*; 119(23):4129-36.
11. Sarkozy C, Maurer MJ, Link BK, Ghesquieres H, Nicolas E, Thompson CA, et al. (2018): Cause of Death in Follicular Lymphoma in the First Decade of the Rituximab Era: A Pooled Analysis of French and US Cohorts. *J Clin Oncol*; 37(2):144-52.
12. Chong EA, Ruella M, Schuster SJ, Lymphoma Program Investigators at the University of Pennsylvania (2021): Five-Year Outcomes for Refractory B-Cell Lymphomas with CAR T-Cell Therapy. *N Engl J Med*; 384(7):673-4.

13. European Medicines Agency (EMA) (2022): Assessment Report Kymriah. EMEA/H/C/004090/II/0044. [Zugriff: 18.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kymriah-h-c-4090-ii-0044-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
14. Yeo A, Anjos C (2022): Clinical Study Report: Indirect Comparison of Study E2202 versus ReCORD Chart Review for Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma – Update using Study E2202 Data cutoff of August 2021.
15. Bruna R, Benedetti F, Boccomini C, Patti C, Barbui AM, Pulsoni A, et al. (2019): Prolonged survival in the absence of disease-recurrence in advanced-stage follicular lymphoma following chemo-immunotherapy: 13-year update of the prospective, multicenter randomized GITMO-III trial. *Haematologica*; 104(11):2241-8.
16. PRECISIONheor (2021): Technical Report: A review of the prognostic/predictive factors for treatments of relapsed/refractory follicular lymphoma and clinical expert consultations.
17. Novartis (2022): Indirect Comparison of Study E2202 versus ReCORD Chart Review for Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma - post hoc analysis using ECOG and FLIPI
18. Novartis (2022): Indirect Comparison of Study E2202 versus ReCORD Chart Review for Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma - post hoc analysis using FLIPI
19. Mörtl B, Berger K, Beier D (2022): Ergebnisse der Sekundärdatenanalyse zur Versorgung von Patienten mit Non-Hodgkin Lymphomen in Deutschland (InGef und der LMU).
20. German Lymphoma Alliance e.V. (GLA e.V.), Buske C (2022): Deutsches Register für Marginalzonenlymphome und Follikuläre Lymphome - Study Report.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): 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 - Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet). [Zugriff: 22.09.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4102/2016-12-15_AM-RL-XII_Ibrutinib_nAWG_D-249_TrG.pdf.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason). [Zugriff: 22.09.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6792/2020-08-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-521_TrG.pdf.
23. Freedman A, Jacobsen E (2020): Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *American Journal of Hematology*; 95(3):316-27.
24. Novartis (2021): Clinical Study Protocol Amendment: CCTLO19E2202 - A Phase II, single arm, multicenter open label trial to determine the efficacy and safety of isagenlecleucel (CTL019) in adult patients with refractory or relapsed follicular lymphoma.
25. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, Ni A, Smith K, Ying Z, et al. (2020): Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J*; 10(7):1-12.

26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2014): Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen. [Zugriff: 22.09.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/mb13-01_rapid-report_studien-bei-seltenen-erkrankungen.pdf.
27. Sandoz GmbH (2017): Rixathon[®]; Fachinformation. Stand: Februar 2022 [Zugriff: 14.09.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. Baxter Oncology GmbH (1998): ENDOXAN[®]; Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 14.09.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. Genzyme Europe B.V. (2001): Fludara[®]; Fachinformation. Stand: November 2018 [Zugriff: 14.09.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. Baxter Oncology GmbH (1994): Holoxan[®]; Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 14.09.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. Baxter Oncology GmbH (2019): Bendamustin Baxter[®]; Fachinformation. Stand: Dezember 2020 [Zugriff: 14.09.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A. (2002): Carboplatin Hikma[®]; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 14.09.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH (2004): Etomedac[®]; Fachinformation. Stand: Juni 2022 [Zugriff: 14.09.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH (2010): Adrimedac[®]; Fachinformation. Stand: März 2022 [Zugriff: 14.09.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
35. Merck Healthcare Germany GmbH (2004): Decortin[®]; Fachinformation. Stand: Februar 2022 [Zugriff: 14.09.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
36. TEVA GmbH (2009): Vincristinsulfat-TEVA[®]; Fachinformation. Stand: Februar 2020 [Zugriff: 14.09.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 (Abs. 1) AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-452.
38. 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. [Zugriff: 22.09.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3157/2015-03-19_AM-RL-XII_Idelalisib_2014-10-01-D-135_TrG.pdf.
39. Davis KL (2021): Clinical Study Report: CCTL019E2001 - A Retrospective Cohort Study of Treatment Outcomes Among Adult Patients with Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma (ReCORD-FL).
40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V - Rapid Report. [Zugriff: 12.09.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Idecabtagen vicleucel (D-779). [Zugriff: 22.09.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-781/2022-05-09_Wortprotokoll_Idecabtagen_vicleucel_D-779.pdf.

42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): Abemaciclib (Mammakarzinom; adjuvante Therapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 22.09.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5717/2022-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Abemaciclib-D-811.pdf.
43. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, Bouabdallah R, Tilly H, Palomba ML, et al. (2018): Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*; 379(10):934-47.
44. Novartis (2021): Clinical Study Report: CCTL019E2202 - A Phase II, single arm, multicenter open label trial to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel (CTL019) in adult patients with refractory or relapsed follicular lymphoma.
45. European Medicines Agency (EMA) (2022): Summary of the Risk Management Plan for Kymriah (tisagenlecleucel). [Zugriff: 08.09.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/kymriah-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf.

5.2 Stellungnahme der DGHO, DAG-HSZT, GLA

Datum	22. September 2022
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel (Nutzenbewertung vom 01.09.2022)
Stellungnahme von	DGHO, DAG-HSZT, GLA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmerinnen: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

German Lymphoma Alliance

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Tisagenlecleucel (Tisacel) hat im Juni 2022 eine Indikationserweiterung für die Anwendung bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Follikulärem Lymphom (FL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien erfahren. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat daraufhin eine Nutzenbewertung für die neue Indikation vorgenommen und das Stellungnahmeverfahren am 01.09.2022 eröffnet.</p> <p>Die Herausforderung des aktuellen Verfahrens besteht zweifellos darin, eine Nutzenbewertung in Abwesenheit von Studien hoher Evidenzstärke durchzuführen, namentlich randomisierten Klinischen Prüfungen. Dementsprechend beschränkte sich die Datenbasis der Nutzenbewertung auf die unkontrollierte Zulassungsstudie ELARA. Eine vom pU bemühte retrospektive Vergleichskohorte (ReCORD-FL) wurde nicht berücksichtigt.</p> <p>Perspektivisch möchten wir eine Berücksichtigung von DRST/EBMT-Daten zur autologen Stammzelltransplantation für eine vergleichende Zusatznutzenbewertung anregen.</p> <p>* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.</p>	

2. Einleitung: Grundlagen

Das folliculäre Lymphom (FL) gehört mit einer Inzidenz von 3-5/10E5 neben der chronischen lymphatischen Leukämie zu den häufigsten indolenten reifen B-Zell-Neoplasien in Europa (1-3). Die WHO unterscheidet verschiedene Grade. Follikuläre Lymphome Grad 1-3A gehören zu den indolenten, Grad 3B zu den aggressiven B-Zell-Lymphomen. Das mediane Erkrankungsalter liegt jenseits des 60. Lebensjahres mit einer breiten Altersspanne. Das klinische Bild ist geprägt von einer langsam progredienten Lymphadenopathie. Sie kann über längere Zeit ohne weitere klinische Symptomatik bestehen. Der klinische Verlauf ist sehr variabel. Die Überlebenszeiten reichen von einigen Jahren bis über zwei Jahrzehnte (4).

Die Therapie erfolgt Stadien-abhängig. Im Stadium I (und lokalisiertem Stadium II) hat die Bestrahlung der betroffenen Lymphknotenregionen einen kurativen Anspruch. Die große Mehrzahl der Patienten wird jedoch erst im systemisch generalisierten Krankheitsstadium diagnostiziert. Da das generalisierte FL im Gegensatz zu den aggressiven großzelligen B-Zell-Lymphomen (Large B-cell lymphomas, LBCL) durch Chemoimmunotherapie oder andere Systemtherapien (mit Ausnahme der allogenen Stammzelltransplantation, alloSCT) bisher nicht geheilt werden kann, ist das Therapieziel grundsätzlich palliativ. Dies impliziert, dass eine Therapieindikation nur bei Auftreten von Tumor-bedingten Symptomen oder manifesten bzw. drohenden Komplikationen des Lymphomwachstums gegeben ist (2, 4). Standard in Deutschland ist eine Anti-CD20-Antikörper-basierte Chemoimmuntherapie, gefolgt von einer Antikörpererhaltungstherapie. Bei der Mehrzahl der Patienten lässt sich hiermit eine lang anhaltende Krankheitskontrolle erreichen, lediglich bei 10-20% kommt es innerhalb der ersten 2 Jahre zu einem Progressionsereignis (progression of disease within 24

Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

<p>months, POD24) (5, 6). Diese Patienten haben eine ungünstige Prognose mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von <70% 2 Jahre nach Progression/Rezidiv, während Patienten ohne POD24 innerhalb der ersten 2 Jahre nach Therapiebeginn mit einer nahezu unbeeinträchtigten Lebenserwartung rechnen können (5, 7, 8).</p>	
<p>3. Stand des Wissens: Rezidivtherapie</p> <p>Der Nachweis eines FL-Rezidivs stellt nicht per se eine erneute Therapieindikation dar; zur Notwendigkeit der Einleitung einer erneuten systemischen Behandlung gelten dieselben Gesichtspunkte wie bei der Primärtherapie. Auch im Rezidiv ist die Chemoimmuntherapie Standard. Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie. Bei einem Rezidiv >2Jahre nach Therapieende kann das initiale Regime wiederholt werden (4). Patienten mit POD24 und Ansprechen auf die Rezidivtherapie scheinen von einer Konsolidierung mittels autologer Stammzelltransplantation (autoSCT) zu profitieren; in 2 unabhängigen Registeranalysen war das 5-Jahresüberleben nach POD24 für Patienten mit einer konsolidierenden autoSCT gegenüber nicht Transplantierten signifikant verbessert (9, 10). Für die dritte und folgende Therapielinien gelten dieselben Prinzipien, nach Versagen zweier Systemtherapien besteht zusätzlich die Möglichkeit, den PI3-Kinaseinhibitor Idelalisib einzusetzen, mit dem sich die Erkrankung in der Regel jedoch nur für kurze Zeit kontrollieren lässt (medianes PFS ca. 7 Monate) (11, 12). Ein etwas längeres PFS lässt sich möglicherweise mit dem erst im Juni 2022 in derselben Indikation zugelassenen bispezifischen Antikörper Mosenutuzumab erreichen, Daten aus dem Versorgungsalltag fehlen hier allerdings noch gänzlich. Bei geeigneten Patienten kann außerdem die alloSCT erwogen werden. Obwohl sie die einzige Behandlungsoption mit gesichertem kurativen Potenzial bei systemisch generalisiertem FL darstellt (13), wird sie aufgrund der methodenimmanenten Toxizität</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

nur bei aggressivem Krankheitsverlauf und multiplen Rezidiven bzw. Versagen der autoHCT, oder drohender Erschöpfung der Hämatopoese empfohlen (14, 15).

Vor diesem Hintergrund verspricht die Verfügbarkeit von CD19-gerichteten CAR-T-Zellen zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem/refraktärem FL in dritter oder späterer Linie eine wesentliche Bereicherung des Arsenalts zugelassener Therapieinstrumente, möglicherweise sogar mit kurativem Potenzial.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 16 f	<p>2.3.2 Morbidität (Ansprechen, DOR)</p> <p><i>Therapieindikation beim FL</i> – Therapieziel beim FL ist nie Kuration, sondern Linderung/ Abstellung von Lymphom-assoziierten Symptomen (z.B. B-Symptome; Wasting), unmittelbar symptomatischen Komplikationen (Anämie; Ergüsse) sowie mittelbar symptomatischen Komplikationen (Zytopenien -> Infektionen, Blutungen; Osteolysen -> Frakturen etc.) oder Vermeidung <i>drohender</i> Symptome/Komplikationen. Wenn durch das Erreichen eines Ansprechens dieses Therapieziel erreicht wird, ist das für den Patienten von hoher Relevanz, denn auf diese Weise werden die besagten Symptome/Komplikationen abgestellt bzw. vermieden. Stellte man diesen Zusammenhang in Abrede, könnte man mit der gleichen Logik die Therapieeinleitung als nicht patientenrelevant disqualifizieren. Dies alles ungeachtet der Tatsache, dass Therapieansprechen beim FL stets auch ein Surrogatparameter für die Mortalität ist (s. hierzu auch zugehöriges IQWiG-Gutachten, dort S. 16).</p> <p>Was die „Symptombezogenheit“ angeht, muss unterschieden werden zwischen direkten (Zytokin-vermittelten) Symptomen der Krankheitsaktivität (z.B. B-</p>	<p>Die Komplettremissionsrate erhoben durch ein unabhängiges Bewertungskomitee (IRC) stellt den primären Endpunkt der Studie ELARA dar. Zudem wurde als Sensitivitätsanalyse die Erhebung der Komplettremissionsrate durch ärztliches Prüfpersonal dargestellt. Operationalisiert ist der Endpunkt als Anteil der Patientinnen und Patienten, welche eine komplette Remission (CR) erreicht haben in der Zeit von Tisagenlecleucel-Infusion bis Krankheitsprogression oder Start einer neuen Therapie.</p> <p>Die Erhebung erfolgte anhand der Lugano-Kriterien basierend auf bildgebenden Methoden (PET-CT bzw. CT).</p> <p>68,3 % der Patientinnen und Patienten aus dem Enrolled-Set wiesen zum vorgelegten Datenschnitt eine Komplettremission nach Bewertung durch IRC auf.</p>

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Symptome) und solchen, die durch Komplikationen des Lymphomwachstums bedingt sind (z.B. durch Anämien, Ergüsse, pathologische Frakturen). Während erstere in aller Regel sehr eng mit dem bildgebenden Ansprechen korreliert sind, können letztere sich naturgemäß nach erreichter Krankheitskontrolle auch erst verzögert oder gar nicht mehr zurückbilden (z.B. Knochenschmerz bei pathologischen WS-Frakturen). In diesen (seltenen) Fällen würde über das Ansprechen aber eine <i>Symptomverschlimmerung</i> verhindert.</p> <p>Insgesamt erscheint für das FL die Einstufung des Ansprechens (und auch der Dauer des Ansprechens als Integral des Ansprechens über die Zeit) als „nicht patientenrelevant“ realitätsfern und unplausibel.</p>	
S. 19 f	<p>2.3.3 Lebensqualität</p> <p>In der Tat dürften sich Lebensqualität-relevante UE der CAR-T-Zelltherapie vor allem in den ersten 4 Wochen nach Infusion ereignen. Auch wenn diese in der Regel nur temporärer Natur sind, wäre ein Assessment z.B. 14 und 28 Tage nach Infusion zur Erfassung dadurch bedingter Lebensqualitätsveränderungen sinnvoll gewesen. Auf der anderen Seite hätte man auch durch das Nachlassen der Symptomlast bedingte LQ-relevante Effekte bereits zu diesen Zeitpunkten erfassen können.</p>	<p>Die Rücklaufquote der im Dossier dargestellten Daten liegt bereits zu Monat 3 unter 70 %. Auch durch die im schriftlichen Stellungnahmeverfahren nachgereichten Informationen wird dies nicht behoben.</p> <p>Die vorliegenden mittels EQ-5D VAS erhobenen Daten zum Gesundheitszustand werden somit, ebenso wie die</p>

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		mittels FACT-Lym und SF-36 erhobenen Daten zur Lebensqualität, nicht als verwertbar angesehen. Davon unbenommen ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns eine vergleichende Bewertung der Daten zur Morbidität nicht möglich.
S. 21 f	2.3.4 Sicherheit Bei der Bewertung der UE muss den Besonderheiten einer Einmalverabreichung Rechnung getragen werden, indem zwischen während der Akutphase temporären UE (CRS, NT, Zytopenie) und protrahierten oder andauernden UE (wie Immundefizienz, Infektionen) unterschieden wird. Vor allem letztere sind zum Verträglichkeitsvergleich mit permanent (Idelalisib (12)) oder zyklisch applizierten (Chemoimmuntherapie, Mosenutuzumab (16)) FL-typischen Rezidivtherapien heranzuziehen, während erstere insbesondere beim Vergleich mit alternativen Zelltherapien, speziell der autologen HCT (9), zu berücksichtigen sind.	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.
S. 31	3.2 Mortalität	Das Gesamtüberleben war in der Studie ELARA definiert als Zeit von der Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Tod

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es sollte zwischen Rezidiv- bzw. Progressions-bedingter und non-Relapse-Mortalität (NRM; Tod jeglicher Ursache ohne vorausgegangene Progression/Rezidiv nach Studienintervention) unterschieden werden. Laut Originalpublikation wären nach dieser Definition 2 von insgesamt 7 Todesfällen als NRM aufzufassen (17).</p>	<p>jeglicher Ursache. Zudem wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen für das Gesamtüberleben seit Studieneinschluss (Enrolled Set) vorgelegt. In die Studie eingeschlossen wurden jedoch nur Patientinnen und Patienten, für welche erfolgreich eine Leukapherese produziert hergestellt werden konnte. Die Leukapherese stellt bereits einen Teil des Gesamtherapiekonzeptes dar. Für eine valide Gesamterhebung hätten somit auch die Personen betrachtet werden müssen, welche eine Leukapherese ohne erfolgreiche Herstellung eines Produktes unterliefen.</p> <p>10,2 % der Patientinnen und Patienten im Enrolled Set (n = 98) waren zum vorgelegten Datenschnitt (mediane Beobachtungsdauer 19,5 Monate) verstorben. Der Kaplan-Meyer-Schätzer zu Monat 18 beträgt 93,2 %.</p>

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Aufgrund des einarmigen Studiendesign ist eine vergleichende Bewertung der Daten zur Mortalität nicht möglich.
S. 48 S.35 ff S. 39, Tab 1	<p>3.5 Sicherheit</p> <p>Aus den Erfahrungen mit CD19-gerichteten CAR-T-Zellen beim LBCL wissen wir, dass es regelhaft zu lang dauernden B-Zell-Aplasien und auch T-Zell-Defizienzen mit entsprechend assoziiertem Risiko schwerer und lebensbedrohlicher Infektionen kommt (18-20). Die T-Zell-Rekonstitution könnte darüber hinaus für die Anwendbarkeit von Folge-Immuntherapien (z.B. Mosenutuzumab) relevant sein und sollte daher erfasst werden.</p> <p>Was ist unter „verlängerter“ B-Zell-Depletion zu verstehen? Die angegebenen Häufigkeiten erscheinen nicht plausibel. In der Originalpublikation heißt es „<i>The majority of patients had B-cell levels below the limit of quantification ...before infusion, and continued to demonstrate levels below the normal range ... post infusion.</i>“ (17).</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.
S. 41	4.1 Zulassungspopulation	

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es ist richtig, dass das mediane Alter der Studienpopulation mit 57,5 Jahren relativ niedrig ist. Dies ist jedoch ein generell in Studien zu beobachtendes Phänomen, welches u.a. auf die Komorbiditäts- und AZ-Restriktionen sowie auf das Dominieren akademischer Zentren in Zulassungsstudien zurückzuführen sein dürfte. So betrug das mediane Alter in der Idelalisib-Zulassungsstudie 62 Jahre und in der entsprechenden Studie für Mosenutuzumab 60,5 Jahre (12, 16).</p>	<p>In die Studie eingeschlossen wurden insgesamt 98 Patientinnen und Patienten. 89,8 % der Patientinnen und Patienten wiesen zu Studieneinschluss ein follikuläres Lymphom vom Grad 1 oder 2 auf und 10,2 % der Patientinnen und Patienten vom Grad 3a. Patientinnen und Patienten mit Grad 3b waren hingegen nicht in die Studie eingeschlossen worden. Die Patientinnen und Patienten mussten mindestens refraktär auf eine systemische Therapie der zweiten oder einer späteren Therapielinie sein; während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Anti-CD-20-Antikörpertherapie rezidiert sein oder ein Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation gezeigt haben.</p>
S. 43	<p>4.2.1 Studienpopulation</p> <p>In der Tat scheint eine klassische Therapieindikation (B-Symptome, Zytopenien, Bulky disease, vitale Organbedrängung, Ergüsse, rasche Progression, LDH-Erhöhung) (2) kein Einschlusskriterium für ELARA gewesen zu sein. Angesichts der Tatsache, dass 64% der eingeschlossenen Patienten an Bulky disease litten und 78% auf die unmittelbar vorangegangene Therapie refraktär waren (17), ist dennoch davon auszugehen, dass diese bei der überwiegenden Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten bestand. Verwunderlich ist allerdings, dass bei keinem einzigen der eingeschlossenen Patienten B-Symptome vorhanden gewesen sein sollen. In Primärtherapiestudien wie PRIMA und GALLIUM werden jeweils um die 30% Patienten mit B-Symptomen berichtet (6, 21). In vergleichbaren FL-Rezidivstudien wird auf B-Symptome meist nicht</p>	<p>Der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten wies zu Studienbeginn Stadium IV (59,2 %) oder Stadium III (26,5 %) auf. Im Mittel hatten die Patientinnen und Patienten 3,9 vorherige Therapielinien unterlaufen. 36,7 % hatten zuvor eine autologe Stammzelltransplantation</p>

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eingegangen; in der AUGMENT-Studie fanden sich allerdings B-Symptome bei 7-9% der Patienten (22).</p> <p>Dass sich die sich die studienetablierten Herstellungs- und Anwendungsprozesse gut auf die Versorgungsrealität übertragen lassen dürften, kann aus den publizierten Erfahrungen mit den LBCL extrapoliert werden.</p>	<p>erhalten. 57,1 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wiesen einen ECOG-Status von 0 und 39,8 % von 1 auf. Keine/r der Patientinnen und Patienten wies bei Einschluss eine B-Symptomatik auf. Der LDH-Spiegel war bei 58,2 % pathologisch erhöht. Eine Bulky Disease wiesen 63,6 % der Patientinnen und Patienten auf.</p>
S. 45	<p>4.2.2 Vergleich mit ReCORD-FL</p> <p>Die Zweifel an der Eignung dieser Kohorte zur vergleichenden Nutzenbewertung können im wesentlich nachvollzogen werden. Erwogen werden könnte ein Vergleich der transplant-naiven Fraktion aus ELARA mit geeigneten Populationen autolog transplantierte Patienten aus dem DRST bzw. EBMT-Register (23). Auch hiermit dürfte ein belastbares Matching jedoch schwierig werden.</p>	<p>Bei der Studie ReCORD-FL handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, deren Daten in 9 Studienzentren erhoben wurden. Es wurden insgesamt 187 Personen eingeschlossen, welche ein refraktäres oder rezidiertes follikuläres Lymphom vom Grad 1, 2 oder 3a aufwiesen. Die möglichen Therapieregime für den Studieneinschluss waren Bendamustin + Rituximab, Rituximab, R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamid + Hydroxydaunorubicin + Vincristin + Predniso(lo)n), RICE (Rituximab + Ifosfamid + Cytarabin + Etoposid),</p>

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Cyclophosphamid + Fludarabin + Rituximab sowie Idelalisib.</p> <p>Zwischen den Studien ELARA und ReCORD-FL wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator geführt. Der pharmazeutische Unternehmer stellt neben Ergebnissen basierend auf einem Propensity Score gewichteten Cox-Proportional-Hazard-Modell auch die Ergebnisse eines nicht gewichteten Cox-Proportional-Hazard-Modells dar.</p> <p>Für das Propensity Score gewichtete Cox-Proportional-Hazard-Modell führte der pharmazeutische Unternehmer zur Identifizierung prognostischer Faktoren und Confounder eine systematische Literaturrecherche sowie Experteninterviews durch. Als Faktoren wurden in der systematischen Literaturrecherche FLIPI-SCORE, Alter, Hämoglobinspiegel, Lymphknotenregionen, Ann-Arbor-Stadium, LDH-Spiegel, Knochenmarksbeteiligung,</p>

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Läsionsgröße, Serum-B2-Mikroglobulinspiegel, Performance Status, FL-Grad, Anzahl der Vortherapien, Refraktärität auf letzte Behandlung sowie Chemoresistenzstatus identifiziert. Von den vom pharmazeutischen Unternehmer befragten Experten wurden als sehr relevant FLIPI-Score, Chemoresistenzstatus, Refraktärität auf die letzte Behandlung, Vorliegen von B-Symptomen und histologische Transformation eingestuft. Als relevant wurden Alter, LDH-Spiegel, Serum-B2-Mikroglobulinspiegel, Anzahl der Vortherapien, Performance Status und zusätzlich zu den in der Literaturrecherche identifizierten Faktoren Positiver PET-Scan am Ende der Induktionstherapie sowie POD24 (Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten nach der ersten Therapielinie) erachtet.</p> <p>In die Propensity-score-Analyse wurden als Kovariaten schließlich Alter bei Behandlungsbeginn, Region, Geschlecht, vorherige autologe</p>

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Stammzelltransplantation, Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien, Krankheitsstadium bei initialer FL-Diagnose, Anzahl der Monate zwischen initialer FL-Diagnose und Behandlungsbeginn, Anzahl beteiligter Lymphknoten bei Behandlungsbeginn und doppelte Refraktärität eingeschlossen.</p> <p>Hinsichtlich des dargelegten Vorgehens ist anzumerken, dass die systematische Literaturrecherche nicht für die Erfassung prognostischer Faktoren konzipiert worden ist und in Bezug auf das Ranking durch Experten Unsicherheiten sowie Abweichungen vom präspezifizierten Vorgehen bestehen. Insgesamt ist es unsicher, ob anhand der systematischen Literaturrecherche und der Experteninterviews alle relevanten prognostischen Faktoren und Confounder identifiziert werden konnten.</p> <p>Des Weiteren wurde in der nachfolgenden Auswahl der in der Propensity-Score-Analyse zu berücksichtigenden</p>

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Kovariaten insbesondere auf die Verfügbarkeit und weniger auf die Relevanz abgestellt. So wurden Faktoren aufgenommen, deren Relevanz von Experten als niedrig eingestuft wurde (Geschlecht, Region, Krankheitsstadium bei Erstdiagnose, Anzahl befallener Lymphknoten bei Therapiebeginn), wohingegen als (sehr) relevant erachtete Faktoren unberücksichtigt blieben (FLIPI-Score, Chemoresistenzstatus, Vorliegen von B-Symptomen, Alter, LDH-Spiegel, Serum-B2-Mikroglobulinspiegel, Performance Status sowie positiver PET-Scan nach Ende der Induktionstherapie).</p> <p>In Bezug auf die Ein- und Ausschlusskriterien bestehen Unterschiede zwischen den Studien ELARA und ReCORD-FL, weswegen sich Unsicherheiten in der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen ergeben. Eine Unsicherheit besteht dabei insbesondere in Hinblick auf das Ausmaß der Therapiebedürftigkeit der Patientinnen und Patienten. Keiner der in die Studie ELARA eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wies zu</p>

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Studienbeginn eine B-Symptomatik auf. Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens klinischer Experten darauf verwiesen, dass für einen Teil der Patientinnen und Patienten eine B-Symptomatik ausschlaggebend für die Therapieindikation ist. Auch wenn grundsätzlich davon ausgegangen wird, dass alle in die Studie ELARA eingeschlossenen Patientinnen und Patienten therapiebedürftig waren, bestehen somit Diskrepanzen zur Versorgungsrealität, in welcher das Vorliegen einer B-Symptomatik eine Therapieindikation darstellt. Es wird davon ausgegangen, dass in der Studie ReCORD-FL hingegen die Einschätzung analog der Versorgungsrealität getroffen wurde.</p> <p>Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass der Erhebungszeitraum der Studie ReCORD-FL bereits im Jahr 1998 begann. Es ist davon auszugehen, dass sich die Versorgung der Patientinnen und Patienten in den Jahren weiterentwickelt hat (z.B. in Bezug auf die Einschätzung zur Therapiebedürftigkeit). Insgesamt bestehen</p>

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>relevante Unsicherheiten in der Vergleichbarkeit der beiden Studienpopulationen.</p> <p>Bedingt durch die Limitationen hinsichtlich der Confounder kann in den Propensity Score Analysen keine Strukturgleichheit hergestellt werden, weshalb Ergebnisse des mittels Propensity Score gewichteten Cox-Proportional-Hazard-Modells nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Die Ergebnisse des nicht gewichteten Cox-Proportional-Hazard-Modells weisen auf keine Effekte in einer Größenordnung hin, bei der mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass beobachtete Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen.</p> <p>Insgesamt wird der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen den Studien ELARA und ReCORD-FL als nicht</p>

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		geeignet erachtet, um belastbare Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten zu können.
S. 46	<p>4.4 Diskussion der Morbidität</p> <p>S. Anmerkungen zu 2.3.2.</p>	
S. 47	<p>4.4 Diskussion der Sicherheit</p> <p>Hierzu sei auf unsere Anmerkungen zu 2.3.4 und 3.5 verwiesen. Festzuhalten bleibt, dass die unmittelbaren (<8 Wochen nach Infusion) CAR-typischen UE (CRS, NT, Infektionen) zumindest in schwerer Ausprägung deutlich seltener auftraten, als sie mit Tisacel beim LBCL beobachtet wurden (24). Der Zusammenhang zwischen der Tisacel-Anwendung und dem >1 Jahr nach Anwendung aufgetretenen fatalen „CRS“ bleibt obskur und sollte gezielt nachuntersucht werden.</p>	<p>Der Bericht zu unerwünschten Ereignissen (UE) gliedert sich in mehrere Zeiträume, innerhalb welcher eine unterschiedliche Erhebung vorgenommen wurde.</p> <p>Daten zu UE mit Bezug auf die Leukapherese wurden entgegen der Präspezifizierung im SAP nicht dargestellt. Im Zeitraum von Studieneinschluss bis lymphodepletierender Chemotherapie (LDC) sowie im anschließenden Zeitraum bis zur Tisagenlecleucel-Infusion wurden ausschließlich UE ≥ Grad 3, Infektionen, klinisch relevante Laborparameter und UE im Zusammenhang mit einer Studienprozedur gemeldet.</p>

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Eine Erhebung von UE vor LDC war für die Studienzentren nicht verpflichtend.</p> <p>Der Fokus der UE-Berichterstattung lag in der Phase nach Tisagenlecleucel-Infusion. In den Zeiträumen bis Woche 8 sowie nach Woche 8 bis 1 Jahr nach Infusion wurden jegliche UE erfasst. Dabei ist zu beachten, dass in der Studie gemäß Operationalisierung nur UE erfasst wurden, die neu auftraten oder sich im Ausmaß verschlimmerten.</p> <p>Ab 1 Jahr nach Infusion wurden nur noch spezifische UE erhoben.</p> <p>UE von besonderem Interesse (AESI) wurden aufgrund diesbezüglich limitierter Daten erst mit EU Risk Management Plan v3.0 definiert.</p> <p>Bei nahezu allen Patientinnen und Patienten trat ein UE im Verlauf der Studie auf, wobei der Schwerpunkt</p>

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>erwartungsgemäß auf den 8 Wochen nach Infusion von Tisagenlecleucel liegt.</p> <p>In diesem Zeitraum trat bei 71,1 % der Patientinnen und Patienten ein UE vom Schweregrad ≥ 3 (nach CTCAE bzw. für das Zytokinfreisetzungssyndrom nach Lee et al. 2014) sowie bei 27,8 % ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) auf.</p> <p>Nachfolgend bis 1 Jahr nach Infusion erlitten 44,8 % der Patientinnen und Patienten ein UE vom Schweregrad ≥ 3 sowie 20,8 % ein SUE.</p> <p>Unter den AESI traten in allen Phasen nachfolgend zur Infusion am häufigsten Hämatologische Erkrankungen inklusive Zytopenien (im Zeitraum von 8 Wochen nach Infusion bei 75,3 % der Patientinnen und Patienten) sowie das Zytokin-Freisetzungssyndrom (im Zeitraum</p>

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		von 8 Wochen nach Infusion bei 48,5 % der Patientinnen und Patienten) auf.
S. 72 S.50	6 Zusammenfassung Dieser Abschnitt ist in der aktuellen Form wenig hilfreich. Es handelt sich bestenfalls um eine Zusammenfassung der Methodik zur Nutzenbewertung. Hier würde man sich anstatt einer Wiederholung der analysierten Daten und des Verweises auf die Details in diversen Kapiteln eine inhaltliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung wünschen.	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

- (1) Sant M, Allemani C, Tereanu C, De AR, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010 Nov 11;116(19):3724-34.
- (2) Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021 Mar;32(3):298-308.
- (3) Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022 Jun 22.
- (4) Buske C, Dreyling M, Herfarth K, Illert AL, Neumeister P, Scholz C, et al. Onkopedia Leitlinie Follikuläres Lymphom. Onkopedia, editor. 2022.
- (5) Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 2015 Aug 10;33(23):2516-22.
- (6) Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med* 2017 Oct 5;377(14):1331-44.
- (7) Kahl BS. Follicular lymphoma: are we ready for a risk-adapted approach? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017 Dec 8;2017(1):358-64.
- (8) Seymour JF, Marcus R, Davies A, Gallop-Evans E, Grigg A, Haynes A, et al. Association of early disease progression and very poor survival in the GALLIUM study in follicular lymphoma: benefit of obinutuzumab in reducing the rate of early progression. *Haematologica* 2019 Jun;104(6):1202-8.
- (9) Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M, Schmitz N, Wandt H, Keller U, et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Early Progression of Follicular Lymphoma: a Follow-Up Study of Two Randomized Trials From the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018 Mar 29;24(6):1172-9.
- (10) Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, Flowers C, DiGilio A, Smith SM, et al. Autologous Transplantation in Follicular Lymphoma with Early Therapy Failure: A National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017 Dec 11.
- (11) Flinn IW, Kahl BS, Leonard JP, Furman RR, Brown JR, Byrd JC, et al. Idelalisib, a selective inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase-delta, as therapy for previously treated indolent non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2014 Mar 10;123(22):3406-13.
- (12) Eyre TA, Osborne WL, Gallop-Evans E, Ardeshtna KM, Kassam S, Sadullah S, et al. Results of a multicentre UK-wide compassionate use programme evaluating the efficacy of idelalisib monotherapy in relapsed, refractory follicular lymphoma. *Br J Haematol* 2018 Mar 24;181(4):555-9.
- (13) Sureda A, Zhang MJ, Dreger P, Carreras J, Fenske T, Finel H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma: A combined

- analysis on behalf of the Lymphoma Working Party of the EBMT and the Lymphoma Committee of the CIBMTR. *Cancer* 2018 Feb 9;124(8):1733-42.
- (14) Norman JE, Schouten HC, Dreger P, Robinson SP. The role of stem cell transplantation in the management of relapsed follicular lymphoma in the era of targeted therapies. *Bone Marrow Transplant* 2019 Nov 2;54(6):787-97.
 - (15) Dreger P, Bornhaeuser M, Bug G, Einsele H, Kröger N, Wagner EM, et al. Stammzelltransplantation und CAR-T-Zelltherapie: Indikationen in der Behandlung hämatologischer Erkrankungen bei Erwachsenen. *DAG-HSCT*, editor. 2022.
 - (16) Budde LE, Assouline S, Sehn LH, Schuster SJ, Yoon SS, Yoon DH, et al. Single-Agent Mosunetuzumab Shows Durable Complete Responses in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Lymphomas: Phase I Dose-Escalation Study. *J Clin Oncol* 2022 Feb 10;40(5):481-91.
 - (17) Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 2022 Dec 17;28(2):325-32.
 - (18) Logue JM, Zucchetti E, Bachmeier CA, Krivenko GS, Larson V, Ninh D, et al. Immune reconstitution and associated infections following axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2021 Apr 23;106(4):978-86.
 - (19) Strati P, Varma A, Adkins S, Nastoupil LJ, Westin J, Hagemester FB, et al. Hematopoietic recovery and immune reconstitution after axicabtagene ciloleucel in patients with large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2020 Jul 30;106(10):2667-72.
 - (20) Bethge WA, Martus P, Schmitt M, Holtick U, Subklewe M, von TB, et al. GLA/DRST real-world outcome analysis of CAR-T cell therapies for large B-cell lymphoma in Germany. *Blood* 2022 Mar 22;140(4):349-58.
 - (21) Salles G, Seymour JF, Offner F, Lopez-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011 Jan 1;377(9759):42-51.
 - (22) Leonard JP, trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019 May 10;37(14):1188-99.
 - (23) Bento L, Boumendil A, Finel H, Le GS, Amorim S, Monjanel H, et al. Radioimmunotherapy-augmented BEAM chemotherapy vs BEAM alone as the high-dose regimen for autologous stem cell transplantation (ASCT) in relapsed follicular lymphoma (FL): a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant* 2017 May 22;52(8):1120-5.
 - (24) Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2019 Dec 1;380(1):45-56.

5.3 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	12.09.2022
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel /Kymriah®
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Selina Riplinger, Dr. Linda Sarah Hoffmann (Roche)

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>Seite 17</p>	<p>Anmerkung:</p> <p><u>Nichtberücksichtigung des Progressionsfreien Überlebens (PFS) als patientenrelevanten Endpunkt in der Kategorie Morbidität</u></p> <p>In der Nutzenbewertung vom 01.09.2022, zu Tisagenlecleucel (Kymriah®) im rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie berücksichtigt der G-BA anders als der pU den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) nicht für die Bewertung des Zusatznutzens (1).</p> <p>Nach Auffassung von Roche ist PFS ein patientenrelevanter Endpunkt, der für die Bewertung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität berücksichtigt werden sollte. Die Patientenrelevanz des PFS für die Morbidität begründet sich nach Auffassung von Roche folgendermaßen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trotz aller Fortschritte in Diagnostik und Therapie sind auch heute noch viele Krebserkrankungen, wenn sie ein fortgeschrittenes Stadium erreicht haben, nicht heilbar. In vielen Fällen erreicht die bestmögliche onkologische Krankenbehandlung eine zeitlich begrenzte Stabilisierung der Erkrankung, sowie eine ebenfalls zeitlich begrenzte Besserung des Gesundheitszustands, die sich nicht notwendigerweise in einer Verlängerung des Überlebens ausdrücken muss. Dies gilt auch für das rezidierte oder refraktäre folliculäre Lymphom (r/r FL). • Im Vordergrund der Therapie des r/r FL steht in Anbetracht der nicht kurativ intendierten Therapieoptionen das möglichst lange Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustandes durch Aufhalten bzw. Hinauszögern 	<p>Dieser Endpunkt kombiniert Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte. Die Gesamtmortalität ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Eine progressive Erkrankung wird in dieser Operationalisierung durch radiographische Verfahren und Laborparameter bestimmt und ist damit nicht unmittelbar patientenrelevant. Der Endpunkt wird in der Gesamtschau daher als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.</p>
---------------------	---	--

	<p>einer Krankheitsprogression. In der Versorgungsrealität des r/r FL wurde eine kontinuierliche Abnahme des PFS von Therapielinie zu Therapielinie beobachtet (2). Daher ist das PFS unmittelbar patientenrelevant.</p> <p>Ein therapeutisches Ziel für die in der Regel stark vorbehandelten Patient:innen mit r/r FL ist außerdem die Verlängerung der therapiefreien Zeit. Eine Verlängerung des PFS bedeutet neben dem Verzögern der Verschlechterung tumorbedingter Symptomatik auch ein Hinauszögern des Bedarfs von Folgetherapien und somit potentiell auch eine Verlängerung der therapiefreien Zeit. Aus diesem Grund bewertet die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA, European Medicines Agency) PFS als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt (3). Auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) betrachtet PFS als patientenrelevanten Endpunkt, der zur Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte (4).</p> <ul style="list-style-type: none">• Vor diesem Hintergrund stellt für Roche der im Dossier dargestellte Endpunkt Progressionsfreies Überleben, einen validen, anerkannten, patientenrelevanten Endpunkt für die Operationalisierung der Morbidität dar. <p>Vorgeschlagene Änderung: Progressionsfreies Überleben (PFS) ist als patientenrelevanter Endpunkt zur Beurteilung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel in der Kategorie Morbidität zu berücksichtigen.</p>	
--	---	--

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Tisagenlecleucel (nAWG); 1.9.2022.
2. Rodgers TD, Casulo C, Boissard F, Launonen A, Parreira J, Cartron G. Early Relapse in First-Line Follicular Lymphoma: A Review of the Clinical Implications and Available Mitigation and Management Strategies. *Oncol Ther*; 9(2):329–46, 2021. doi: 10.1007/s40487-021-00161-5.
3. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: EMA/CHMP/205/95 Rev.5. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf [aufgerufen am: 20.04.2022].
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010. URL: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy_of_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf [aufgerufen am: 07.09.2022].

5.4 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	<< 22.September 2022 >>
Stellungnahme zu	<< Tisagenlecleucel/Kymriah >>
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

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 45, Zeile 33 f.	<p>Anmerkung:</p> <p>Aus Sicht von MSD sollte der indirekte Vergleich der Studie ELARA gegenüber der Studie ReCORD-FL im vorliegenden Anwendungsgebiet bei der Ableitung eines Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bei dem zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet: <i>Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie</i> handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens.</p> <p>Das follikuläre Lymphom ist gekennzeichnet durch einen wiederkehrenden Verlauf mit hoher Rezidivrate bzw. Nicht-Ansprechen auf vorangegangene Therapien vor allem in den späten Linien mit einer schlechten Prognose und einem hohen, medizinisch unerfüllten Bedarf [1]. In der vorliegenden Indikation ist es aufgrund</p>	<p>Bei der Studie ReCORD-FL handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, deren Daten in 9 Studienzentren erhoben wurden. Es wurden insgesamt 187 Personen eingeschlossen, welche ein refraktäres oder rezidiviertes follikuläres Lymphom vom Grad 1, 2 oder 3a aufwiesen. Die möglichen Therapieregime für den Studieneinschluss waren Bendamustin + Rituximab, Rituximab, R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamid + Hydroxydaunorubicin + Vincristin + Predniso(lo)n), RICE (Rituximab + Ifosfamid + Cytarabin + Etoposid), Cyclophosphamid + Fludarabin + Rituximab sowie Idelalisib.</p> <p>Zwischen den Studien ELARA und ReCORD-FL wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator geführt. Der pharmazeutische Unternehmer stellt neben Ergebnissen basierend auf einem Propensity Score gewichteten Cox-Proportional-Hazard-Modell auch die Ergebnisse eines nicht gewichteten Cox-Proportional-Hazard-Modells dar.</p> <p>Für das Propensity Score gewichtete Cox-Proportional-Hazard-Modell führte der pharmazeutische Unternehmer zur Identifizierung prognostischer Faktoren und Confoundereine systematische Literaturrecherche sowie Experteninterviews durch. Als Faktoren</p>

Stellungnehmer: MSD

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>der Seltenheit der Erkrankung aus Sicht von MSD nicht angemessen Studien der höchsten Evidenzstufe zu fordern.</p> <p>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.</p>	<p>wurden in der systematischen Literaturrecherche FLIPI-SCORE, Alter, Hämoglobinspiegel, Lymphknotenregionen, Ann-Arbor-Stadium, LDH-Spiegel, Knochenmarksbeteiligung, Läsionsgröße, Serum-B2-Mikroglobulinspiegel, Performance Status, FL-Grad, Anzahl der Vortherapien, Refraktärität auf letzte Behandlung sowie Chemoresistenzstatus identifiziert. Von den vom pharmazeutischen Unternehmer befragten Experten wurden als sehr relevant FLIPI-Score, Chemoresistenzstatus, Refraktärität auf die letzte Behandlung, Vorliegen von B-Symptomen und histologische Transformation eingestuft. Als relevant wurden Alter, LDH-Spiegel, Serum-B2-Mikroglobulinspiegel, Anzahl der Vortherapien, Performance Status und zusätzlich zu den in der Literaturrecherche identifizierten Faktoren Positiver PET-Scan am Ende der Induktionstherapie sowie POD24 (Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten nach der ersten Therapielinie) erachtet.</p> <p>In die Propensity-score-Analyse wurden als Kovariaten schließlich Alter bei Behandlungsbeginn, Region, Geschlecht, vorherige autologe Stammzelltransplantation, Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien, Krankheitsstadium bei initialer FL-Diagnose, Anzahl der Monate zwischen initialer FL-Diagnose und</p>

Stellungnehmer: MSD

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>Behandlungsbeginn, Anzahl beteiligter Lymphknoten bei Behandlungsbeginn und doppelte Refraktärität eingeschlossen.</p> <p>Hinsichtlich des dargelegten Vorgehens ist anzumerken, dass die systematische Literaturrecherche nicht für die Erfassung prognostischer Faktoren konzipiert worden ist und in Bezug auf das Ranking durch Experten Unsicherheiten sowie Abweichungen vom präspezifizierten Vorgehen bestehen. Insgesamt ist es unsicher, ob anhand der systematischen Literaturrecherche und der Experteninterviews alle relevanten prognostischen Faktoren und Confounder identifiziert werden konnten.</p> <p>Des Weiteren wurde in der nachfolgenden Auswahl der in der Propensity-Score-Analyse zu berücksichtigenden Kovariaten insbesondere auf die Verfügbarkeit und weniger auf die Relevanz abgestellt. So wurden Faktoren aufgenommen, deren Relevanz von Experten als niedrig eingestuft wurde (Geschlecht, Region, Krankheitsstadium bei Erstdiagnose, Anzahl befallener Lymphknoten bei Therapiebeginn), wohingegen als (sehr) relevant erachtete Faktoren unberücksichtigt blieben (FLIPI-Score, Chemoresistenzstatus, Vorliegen von B-Symptomen, Alter, LDH-Spiegel, Serum-B2-Mikroglobulinspiegel, Performance Status sowie positiver PET-Scan nach Ende der Induktionstherapie).</p>

Stellungnehmer: MSD

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>In Bezug auf die Ein- und Ausschlusskriterien bestehen Unterschiede zwischen den Studien ELARA und ReCORD-FL, weswegen sich Unsicherheiten in der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen ergeben. Eine Unsicherheit besteht dabei insbesondere in Hinblick auf das Ausmaß der Therapiebedürftigkeit der Patientinnen und Patienten. Keiner der in die Studie ELARA eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wies zu Studienbeginn eine B-Symptomatik auf. Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens klinischer Experten darauf verwiesen, dass für einen Teil der Patientinnen und Patienten eine B-Symptomatik ausschlaggebend für die Therapieindikation ist. Auch wenn grundsätzlich davon ausgegangen wird, dass alle in die Studie ELARA eingeschlossenen Patientinnen und Patienten therapiebedürftig waren, bestehen somit Diskrepanzen zur Versorgungsrealität, in welcher das Vorliegen einer B-Symptomatik eine Therapieindikation darstellt. Es wird davon ausgegangen, dass in der Studie ReCORD-FL hingegen die Einschätzung analog der Versorgungsrealität getroffen wurde.</p> <p>Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass der Erhebungszeitraum der Studie ReCORD-FL bereits im Jahr 1998 begann. Es ist davon auszugehen, dass sich die Versorgung der Patientinnen und Patienten in den Jahren weiterentwickelt hat (z.B. in Bezug auf die</p>

Stellungnehmer: MSD

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>Einschätzung zur Therapiebedürftigkeit). Insgesamt bestehen relevante Unsicherheiten in der Vergleichbarkeit der beiden Studienpopulationen.</p> <p>Bedingt durch die Limitationen hinsichtlich der Confounder kann in den Propensity Score Analysen keine Strukturgleichheit hergestellt werden, weshalb Ergebnisse des mittels Propensity Score gewichteten Cox-Proportional-Hazard-Modells nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Die Ergebnisse des nicht gewichteten Cox-Proportional-Hazard-Modells weisen auf keine Effekte in einer Größenordnung hin, bei der mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass beobachtete Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen.</p> <p>Insgesamt wird der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen den Studien ELARA und ReCORD-FL als nicht geeignet erachtet, um belastbare Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten zu können.</p>

Stellungnehmer: MSD

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] Dossier zur Nutzenbewertung. Tisagenlecleucel. Therapeutischer Bedarf bei der Behandlung des Rezidivs. Stand 25.05.2022. Zugriff unter: [extension://elhekieabhbkmcefcoobjddigjaadp/https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5819/2022_05_25_Modul3A_Tisagenlecleucel.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5819/2022_05_25_Modul3A_Tisagenlecleucel.pdf) [Zugriff: 05.09.2022].

5.5 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA

Datum	21. September 2022
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel (Kymriah®) Follikuläres Lymphom (FL) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2022-06-01-D-831
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 1.9.2022 veröffentlichte der G-BA die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Tisagenlecleucel sowie die dazugehörige Bewertung der Kosten und Patientenzahlen des IQWiG [1,2].</p> <p>1 Tisagenlecleucel (Kymriah®) wurde bereits 2018 erstmalig zugelassen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die folgende Indikationserweiterung (Zulassung erfolgte am 29.4.2022) betrachtet:</p> <p>Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie [3].</p> <p>Berücksichtigung vorliegender Evidenz als Basis für die Nutzenbewertung</p> <p>Die Substanzklasse der CAR-T-Zelltherapien, einschließlich Kymriah®, sind neuartige Therapien im Sinne von „advanced-therapy medicinal products (ATMPs)“. Die mit ATMPs verbundenen neuen, innovativen Wirkprinzipien stellen grundsätzlich einen Umbruch in der Evidenzerbringung dar und die Datenverfügbarkeit ist in der Regel limitiert. Gemäß der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35 Absatz 1 SGB V können im Dossier indirekte Vergleiche vorgelegt werden, wenn keine klinischen Studien zum direkten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über einen Zusatznutzen zulassen. Nach Ansicht von Bristol Myers Squibb (BMS) sollte in</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzenbewertungsverfahren stets die bestverfügbare Evidenz in der Bewertung und zur Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p> <p>Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte</p> <p>Wie vom G-BA aufgeführt, wurde die objektive Ansprechrate (objective response rate, ORR) in der Studie ELARA definiert über den Anteil der Personen mit komplettem Ansprechen (complete response, CR) und partiellem Ansprechen (partial response, PR) [1]. Insofern eine Erhebung des Ansprechens nach anerkannten und definierten Lugano-Kriterien erfolgt, wird eine Erhebung der Rückbildung von klinisch nachweisbaren Krankheitserscheinungen und krankheitsbezogener Symptome von unmittelbarer Relevanz für Patient:innen sichergestellt. Ein vollständiges Ansprechen (CR) ist somit gleichbedeutend mit der Abwesenheit einer nachweisbaren Erkrankung.</p> <p>BMS ist der Ansicht, dass eine komplette oder partielle Remission (im Sinne von CR bzw. PR), verbunden mit einer für Patient:innen spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen, für die Nutzenbewertung als patientenrelevant zu betrachten ist.</p> <p>Um eine Bewertung über die Aussagekraft einer klinischen Studie vornehmen zu können, werden für das Anwendungsgebiet patientenrelevante Endpunkte erhoben. Bei der ELARA Studie wurde, neben relevanten Endpunkten wie dem Progressionsfreien Überleben (progression-free survival, PFS) oder der Dauer des Ansprechens (duration of response, DOR), der Endpunkt ORR als patientenrelevanter</p>	<p>Die Komplettremissionsrate erhoben durch ein unabhängiges Bewertungskomitee (IRC) stellt den primären Endpunkt der Studie ELARA dar. Zudem wurde als Sensitivitätsanalyse die Erhebung der Komplettremissionsrate durch ärztliches Prüfpersonal dargestellt. Operationalisiert ist der Endpunkt als Anteil der Patientinnen und Patienten, welche eine komplette Remission (CR) erreicht haben in der Zeit von Tisagenlecleucel-Infusion bis Krankheitsprogression oder Start einer neuen Therapie.</p> <p>Die Erhebung erfolgte anhand der Lugano-Kriterien basierend auf bildgebenden Methoden (PET-CT bzw. CT).</p> <p>68,3 % der Patientinnen und Patienten aus dem Enrolled-Set wiesen zum vorgelegten Datenschnitt eine Komplettremission nach Bewertung durch IRC auf.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Endpunkt erhoben [4]. Der Endpunkt ORR ist eine klinisch relevante und objektive Kenngröße bei einarmigen Studien und stellt im klinischen Versorgungsalltag einen wichtigen Prognosefaktor mit Relevanz für Therapieentscheidungen dar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bitte um Berücksichtigung von patientenrelevanten Endpunkten in der Bewertung und bei der Ableitung des Zusatznutzens.</p>	

Literaturverzeichnis

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss (2022). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo, Wirkstoff: Tisagenlecleucel (nAWG), Datum der Veröffentlichung: 1. September 2022. Online verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5821/22022-06-01_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_D-831.pdf [Zugriff am: 19.09.2022]
- [2] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2022): IQWiG Berichte-Nr. 1414 Tisagenlecleucel (follikuläres Lymphom), Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, Dossierbewertung zum Auftrag G22-23, Version 1.0 Stand 29.08.2022. Online verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5822/2022-06-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Tisagenlecleucel_D-831.pdf [Zugriff am: 19.09.2022]
- [3] Novartis Pharma GmbH (2022). Fachinformation Kymriah® $1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8 Zellen Infusionsdispersion. Online verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022124> [Zugriff am: 19.09.2022].
- [4] Novartis Pharma GmbH (2022). Modul 4 A - Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. Online verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5820/2022_05_25_Modul4A_Tisagenlecleucel.pdf [Zugriff am: 19.09.2022]

5.6 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	21. September 2022
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel / Kymriah®
Stellungnahme von	Gilead Sciences GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 01.09.2022 die Nutzenbewertung für Tisagenlecleucel, Handelsname Kymriah®, in der folgenden Indikation [1]</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie</i> <p>Gilead Sciences GmbH nimmt nachfolgend Stellung zu folgenden Themen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Studienpopulation• Infusion von CAR-T Zellen im stationären Setting• Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	
<p>Studienpopulation</p> <p>Gemäß internationalen und nationalen Leitlinien soll eine Therapie des folliculären Lymphoms (FL) in Abhängigkeit von den krankheitsassoziierten Symptomen und der Tumorlast eingeleitet werden [2-4]. Es ist deswegen davon auszugehen, dass bei den an der ELARA-Studie teilnehmenden Zentren eine leitlinienkonforme Indikationsstellung zur Therapie erfolgte. Der G-BA ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in einem früheren Verfahren in einem ähnlichen Anwendungsgebiet (Obinutuzumab zur Behandlung des refraktären FL) auch davon ausgegangen, dass für die Patienten in der vorliegenden Therapiesituation aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z.B. nach den Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF)-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) oder eine Strahlentherapie nicht in Betracht kommen [5].</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine Orientierungshilfe zur Therapieinitiierung bieten die GELF-Kriterien. Gemäß dieser Kriterien stellt sich beim Vorliegen von sehr großen Lymphomkonglomeraten (sogenannter Bulky Disease) eine Therapiebedürftigkeit ein [4].</p> <p>Den im Modul 4 dargestellten Informationen kann entnommen werden, dass mehr als die Hälfte der Patienten (63,3% der Patienten in der ITT Population der ELARA Studie) schon allein aufgrund des Vorliegens einer Bulky Disease eine Indikationsstellung zur Therapie hatten [6]. Es ist davon auszugehen, dass darüber hinaus alle Patienten eine entsprechend hohe Symptomlast aufwiesen, die eine leitlinienkonforme Indikationsstellung zur Therapie ermöglichte.</p> <p>Infusion von CAR-T Zellen im stationären Setting</p> <p>Die Infusion von Tisagenlecleucel erfolgte in der ELARA-Studie bei 80 Personen im stationären Setting. Weitere 17 Personen erhielten die Infusion ambulant [6]. In der Nutzenbewertung steht „es ist unklar, ob sich die Herstellungsprozesse und die Anwendung (stationär vs. ambulant) der CAR-T-Zell-Therapie in einer Phase-II-Studie vollständig auf die reguläre Versorgung übertragen lassen“ [1]. Eine Stellungnahme des G-BA bezüglich der Machbarkeit einer ambulanten Behandlung mit CAR-T Zellen im Rahmen der deutschen Versorgungslandschaft wäre wünschenswert.</p> <p>Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p>Die Zahl der Patienten in der Zielpopulation ist nicht gleichzusetzen mit der Zahl der Patienten, die tatsächlich mit Tisagenlecleucel behandelt werden. Die tatsächliche Zahl der behandelten Patienten wird durch weitere Faktoren beeinflusst, wie z. B. die Verfügbarkeit der Therapie (die Behandlung mit CAR-T-Zellen darf nur an einer qualifizierten Behandlungseinrichtung durchgeführt werden), andere im Anwendungsgebiet zugelassene Wirkstoffe, die Vortherapien sowie die patientenindividuelle Eignung für die Therapie.</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

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)
	Nicht zutreffend.	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff Tisagenlecleucel (nAWG). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5821/22022-06-01_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_D-831.pdf. [Zugriff am: 17.09.2022.]
2. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(3):298-308.
3. Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, Advani RH, Bartlett NL, Caimi PF, et al. NCCN Guidelines Insights: B-Cell Lymphomas, Version 3.2019: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(6):650-61.
4. Zoellner A, Herfarth K, Herold M, Klapper W, Skoetz N, Hiddemann W. Clinical Practice Guideline: Follicular Lymphoma—Diagnosis, Treatment, and Follow-up. *Dtsch Arztebl Int.* 2021;118(Forthcoming):320-5.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2021-B-107-z Obinutuzumab. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4750/2021-05-15_Informationen-zVT_Obinutuzumab-D-673.pdf. [Zugriff am: 17.09.2022]
6. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Tisagenlecleucel (Kymriah®). Modul 4 A Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5820/2022_05_25_Modul4A_Tisagenlecleucel.pdf. [Zugriff am: 17.09.2022]

5.7 Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Datum	22.09.2022
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel/Kymriah®
Stellungnahme von	Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gegenstand der vorliegenden Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel (Kymriah®) gemäß § 35a SGB V durch den G-BA, die am 01.09.2022 veröffentlicht wurde (1).</p> <p>Die zugrundeliegende Nutzenbewertung dient der Bewertung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel im Anwendungsgebiet rezidiviertes oder refraktäres follikuläres Lymphom (FL) mit zwei oder mehr vorangegangenen systemischen Therapien.</p> <p>Das FL ist ein indolentes Non-Hodgkin-Lymphom, welches sich klinisch sehr heterogen darstellt. Neben dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) und der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) bildet es eines der häufigsten nodalen B-Zell-Lymphome. Das FL verläuft in der Regel zu Beginn klinisch unauffällig und wird entsprechend häufig in fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert.</p> <p>Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH (im Folgenden Sobi genannt) ist in Besitz der Vermarktungsrechte von Loncastuximab tesirine für den europäischen Markt, welches sich derzeit in der Indikation DLBCL im europäischen Zulassungsverfahren befindet. Sobi beteiligt sich im aktuellen Stellungnahmeprozess zu Tisagenlecleucel, da es im Rahmen des Verfahrens um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen geht, die für die derzeitige sowie die zukünftige Therapie dieser verwandten onkologischen Anwendungsgebiete von allgemeiner Bedeutung sind.</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Folgenden nimmt Sobi Stellung zu Aspekten der Patientenrelevanz der Endpunkte <i>Ansprechen, Progressionsfreies Überleben (PFS)</i> sowie <i>Zeit bis zur Folgetherapie</i> in der zugrundeliegenden Studie ELARA.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 17, 18	<p>Zitate aus der Nutzenbewertung:</p> <p>Seite 17:</p> <p>„Die Erhebung des Endpunkts „Ansprechen“ (einschließlich Komplettremissionsrate, Gesamtremissionsrate, CR, PR, SD und PD) erfolgte nicht symptombezogen, sondern durch radiographische und bildgebende Verfahren sowie Laborparameter.“</p> <p>„Dieser Endpunkt kombiniert Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte. Die Gesamtmortalität ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Eine progressive Erkrankung wird in dieser Operationalisierung durch radiographische Verfahren und Laborparameter bestimmt und ist damit nicht unmittelbar patientenrelevant. Der Endpunkt wird in der Gesamtschau daher als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.“</p> <p>Seite 18:</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Der pU zieht die Ergebnisse zu „Zeit bis zur Folgebehandlung“ heran, um indirekt über das Hinauszögern der Notwendigkeit einer nachfolgenden Anti-Lymphom-Behandlung Aussagen zum Nutzen der Studienmedikation im Sinne einer Krankheits- und Symptomkontrolle treffen zu können.</p> <p>Kriterien zum Vorliegen einer Therapiebedürftigkeit von Studienpersonen und Gründe für die Entscheidung eine erneute Therapie zu beginnen, werden nicht aufgeführt. Deshalb ist unter der vorliegenden Operationalisierung für „Zeit bis zur Folgebehandlung“ eine Patientenrelevanz nicht gegeben.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>In dieser Therapielinie können Patientinnen und Patienten refraktär gegenüber der initialen Chemotherapie sein, nach autologer Stammzelltransplantation ein Rezidiv erleiden oder aber für eine Stammzelltransplantation ungeeignet sein bzw. sich wegen der verbundenen Risiken gegen einen solchen Eingriff entscheiden. Die Therapieoptionen und -erfolge in diesem Patientenkollektiv sind sehr begrenzt. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell unter Berücksichtigung der Art der Vortherapien, der Dauer der Erkrankung sowie der Zeit seit dem letzten Rezidiv.</p>	<p>Der pU zieht die Ergebnisse zu „Zeit bis zur Folgebehandlung“ heran, um indirekt über das Hinauszögern der Notwendigkeit einer nachfolgenden Anti-Lymphom-Behandlung Aussagen zum Nutzen der Studienmedikation im Sinne einer Krankheits- und Symptomkontrolle treffen zu können.</p> <p>Kriterien zum Vorliegen einer Therapiebedürftigkeit von Studienpersonen und Gründe für die Entscheidung eine erneute Therapie zu beginnen, werden nicht aufgeführt. Deshalb ist unter der vorliegenden Operationalisierung für „Zeit bis zur Folgebehandlung“ eine Patientenrelevanz nicht gegeben.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum 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>Ein solches Rezidiv geht für die Patientinnen und Patienten meist unweigerlich mit einer Folgebehandlung einher. So durchlaufen die Betroffenen mit der Zeit teilweise mehr als ein Dutzend Therapielinien. Mit jeder Therapielinie sinkt das prognostizierte Gesamtüberleben der Patientinnen und Patienten markant (2). Jede Therapielinie belastet die Patientinnen und Patienten auf psychischer sowie körperlicher Ebene. Der Bedarf nach Therapieoptionen, auf welche die Betroffenen ein Ansprechen zeigen, ist enorm hoch.</p> <p>Die Erhebung der Endpunkte <i>Ansprechen</i> sowie <i>Zeit bis zur Folgetherapie</i> ist demnach aus medizinischer Sicht als hoch patientenrelevant einzuschätzen.</p> <p>Diese spezielle Patientenpopulation bedarf einer durch die Erfahrung des Arztes individualisierten Therapie. Standardisierte Leitlinienempfehlungen zur Therapie, zur Verlaufskontrolle sowie zur Initiierung einer Folgetherapie existieren in diesem Stadium der Erkrankung nicht (3). Eine prädefinierte Methodik zur Entscheidung über eine erneute Therapieinitiierung würde entsprechend nicht</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den klinischen Alltag widerspiegeln. Gleichzeitig entspricht das Heranziehen bildgebender Verfahren zur Bewertung des Ansprechens dem medizinischen Standard in dieser Indikation. Bezüglich der Erhebung der für die Patientinnen und Patienten sehr relevanten Endpunkte <i>Ansprechen</i> und <i>Zeit bis zur Folgetherapie</i> könnte es bei Einflussnahme auf die ärztliche Entscheidung bzw. Untersuchungspraxis im Rahmen der Studie aus medizinischer Sicht zu einer gerichteten Beeinflussung der Studienergebnisse kommen. Die Operationalisierung der Endpunkte wie hier erhoben bildet folglich adäquat die Versorgungsrealität ab und ist anzuerkennen.</p>	
Seite 17	<p>Zitat aus der Nutzenbewertung: Seite 17: „Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz.“ „Dieser Endpunkt kombiniert Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte. Die Gesamtmortalität ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Eine progressive Erkrankung wird in dieser Operationalisierung durch radiographische Verfahren und Laborparameter bestimmt und ist damit nicht unmittelbar</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum 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>patientenrelevant. Der Endpunkt wird in der Gesamtschau daher als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das PFS ist nach dem Rezidiv infolge einer Behandlung mit Chemotherapeutika in erster Therapielinie ein wichtiger prognostischer Faktor zur Abschätzung des weiteren Krankheitsverlaufs. Je früher das Therapieversagen eintritt, desto schlechter ist die Prognose in Bezug auf das Gesamtüberleben (4). Auch in den folgenden Therapielinien ist die Dauer des PFS prognostisch für den weiteren Krankheitsverlauf und die Prognose einer Patientin/eines Patienten. Dementsprechend ist das PFS für FL-Patientinnen/-Patienten hoch relevant.</p> <p>Wie bereits für die allogene Stammzelltransplantation durch das IQWiG anerkannt, bedeutet gerade aufgrund des kurativen Ansatzes der Tisagenlecleucel-Therapie ein Rezidiv oder ein Progress der Erkrankung ein gravierendes und einschlägiges Ereignis, das als patientenrelevanter Endpunkt in der Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden sollte (5).</p>	<p>Dieser Endpunkt kombiniert Mortalitäts- und Morbiditätseindpunkte. Die Gesamtmortalität ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Eine progressive Erkrankung wird in dieser Operationalisierung durch radiographische Verfahren und Laborparameter bestimmt und ist damit nicht unmittelbar patientenrelevant. Der Endpunkt wird in der Gesamtschau daher als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum 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>Aufgrund seiner hohen Relevanz zur Bewertung des Behandlungserfolgs onkologischer Therapien wird die Erhebung des PFS als zentraler Endpunkt entsprechend durch die Zulassungsbehörden EMA und FDA stets gefordert (6, 7).</p> <p>Aus Sicht von Sobi ist das PFS eines Patienten im betreffenden Anwendungsgebiet demzufolge als patientenrelevant zu erachten.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Tisagenlecleucel. 2022.
2. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med.* 2022;28(2):325-32.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen.
4. Murakami S, Kato H, Higuchi Y, Yamamoto K, Yamamoto H, Saito T, et al. Prediction of high risk for death in patients with follicular lymphoma receiving rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in first-line chemotherapy. *Ann Hematol.* 2016;95(8):1259-69.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 742: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen. 2019.
6. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017.
7. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. 2018.

5.8 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.09.2022
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel (Kymriah)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

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 01. September 2022 eine Nutzenbewertung zu Tisagenlecleucel (Kymriah) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Tisagenlecleucel im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom(FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.</p> <p>Die Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle basiert auf einer einarmigen Phase II-Zulassungsstudie. Die Ergebnisse werden deskriptiv dargestellt. Die Ergebnisse des vorgelegten indirekten Vergleichs zu einer patientenindividuellen Therapie (pivotal Studie ELARA und retrospektive Kohortenstudie ReCORD-FL) werden mit dem Verweis auf fehlende Vergleichbarkeit der Patient:innen von der Geschäftsstelle nicht herangezogen. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen insb. aufgrund des dramatischen Vorteils beim Gesamtüberleben im Vergleich zu einer patient:innenindividuellen Therapie.</p>	
<p>Besonderheiten der Therapiesituation und der dramatische Effekt beim Gesamtüberleben sind zu berücksichtigen</p>	<p>Bei der Studie ReCORD-FL handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, deren Daten in 9 Studienzentren erhoben wurden. Es wurden insgesamt 187 Personen eingeschlossen, welche ein</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tisagenlecleucel ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der Hersteller legt einen adjustierten (über Propensity-Scores) indirekten Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie (pivotal Studie ELARA und retrospektive Kohortenstudie ReCORD-FL) vor. Die Ergebnisse des Vergleichs werden mit dem Verweis auf fehlende Vergleichbarkeit der Patient:innen von der G-BA-Geschäftsstelle nicht herangezogen. Insb. der beobachtete Effekt beim Gesamtüberleben mit einem Hazard Ratio von 0,21 [95 %-KI: 0,10; 0,45] wird dabei nicht berücksichtigt, obwohl dieser im Bereich von „dramatischen“ Effekten liegt, und nicht durch eine systematische Verzerrung allein zu erklären ist. Selbst das Fehlen bestimmter Confounder im Modell (wie von der G-BA-Geschäftsstelle begründet) rechtfertigt hier nicht den kompletten Ausschluss des indirekten Vergleichs.</p> <p>Der indirekte Vergleich und die Ergebnisse sollten in der Nutzenbewertung auch vor dem Hintergrund der besonderen Therapiesituation berücksichtigt werden.</p>	<p>refraktäres oder rezidiertes follikuläres Lymphom vom Grad 1, 2 oder 3a aufwiesen. Die möglichen Therapieregime für den Studieneinschluss waren Bendamustin + Rituximab, Rituximab, R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamid + Hydroxydaunorubicin + Vincristin + Predniso(lo)n), RICE (Rituximab + Ifosfamid + Cytarabin + Etoposid), Cyclophosphamid + Fludarabin + Rituximab sowie Idelalisib.</p> <p>Zwischen den Studien ELARA und ReCORD-FL wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator geführt. Der pharmazeutische Unternehmer stellt neben Ergebnissen basierend auf einem Propensity Score gewichteten Cox-Proportional-Hazard-Modell auch die Ergebnisse eines nicht gewichteten Cox-Proportional-Hazard-Modells dar.</p> <p>Für das Propensity Score gewichtete Cox-Proportional-Hazard-Modell führte der pharmazeutische Unternehmer zur Identifizierung prognostischer Faktoren und Confoundereine systematische Literaturrecherche sowie Experteninterviews durch. Als Faktoren wurden in der systematischen Literaturrecherche FLIPI-SCORE, Alter, Hämoglobinspiegel, Lymphknotenregionen, Ann-Arbor-Stadium, LDH-Spiegel, Knochenmarksbeteiligung, Läsionsgröße, Serum-B2-Mikroglobulinspiegel, Performance Status, FL-Grad, Anzahl der Vortherapien, Refraktärität auf letzte Behandlung sowie Chemoresistenzstatus identifiziert. Von den vom pharmazeutischen Unternehmer befragten Experten wurden als sehr relevant FLIPI-Score, Chemoresistenzstatus, Refraktärität auf die letzte Behandlung, Vorliegen von B-Symptomen und histologische Transformation eingestuft. Als relevant wurden Alter,</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>LDH-Spiegel, Serum-B2-Mikroglobulinspiegel, Anzahl der Vortherapien, Performance Status und zusätzlich zu den in der Literaturrecherche identifizierten Faktoren Positiver PET-Scan am Ende der Induktionstherapie sowie POD24 (Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten nach der ersten Therapielinie) erachtet.</p> <p>In die Propensity-score-Analyse wurden als Kovariaten schließlich Alter bei Behandlungsbeginn, Region, Geschlecht, vorherige autologe Stammzelltransplantation, Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien, Krankheitsstadium bei initialer FL-Diagnose, Anzahl der Monate zwischen initialer FL-Diagnose und Behandlungsbeginn, Anzahl beteiligter Lymphknoten bei Behandlungsbeginn und doppelte Refraktärität eingeschlossen.</p> <p>Hinsichtlich des dargelegten Vorgehens ist anzumerken, dass die systematische Literaturrecherche nicht für die Erfassung prognostischer Faktoren konzipiert worden ist und in Bezug auf das Ranking durch Experten Unsicherheiten sowie Abweichungen vom präspezifizierten Vorgehen bestehen. Insgesamt ist es unsicher, ob anhand der systematischen Literaturrecherche und der Experteninterviews alle relevanten prognostischen Faktoren und Confounder identifiziert werden konnten.</p> <p>Des Weiteren wurde in der nachfolgenden Auswahl der in der Propensity-Score-Analyse zu berücksichtigenden Kovariaten insbesondere auf die Verfügbarkeit und weniger auf die Relevanz abgestellt. So wurden Faktoren aufgenommen, deren Relevanz</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von Experten als niedrig eingestuft wurde (Geschlecht, Region, Krankheitsstadium bei Erstdiagnose, Anzahl befallener Lymphknoten bei Therapiebeginn), wohingegen als (sehr) relevant erachtete Faktoren unberücksichtigt blieben (FLIPI-Score, Chemoresistenzstatus, Vorliegen von B-Symptomen, Alter, LDH-Spiegel, Serum-B2-Mikroglobulinspiegel, Performance Status sowie positiver PET-Scan nach Ende der Induktionstherapie).</p> <p>In Bezug auf die Ein- und Ausschlusskriterien bestehen Unterschiede zwischen den Studien ELARA und ReCORD-FL, weswegen sich Unsicherheiten in der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen ergeben. Eine Unsicherheit besteht dabei insbesondere in Hinblick auf das Ausmaß der Therapiebedürftigkeit der Patientinnen und Patienten. Keiner der in die Studie ELARA eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wies zu Studienbeginn eine B-Symptomatik auf. Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens klinischer Experten darauf verwiesen, dass für einen Teil der Patientinnen und Patienten eine B-Symptomatik ausschlaggebend für die Therapieindikation ist. Auch wenn grundsätzlich davon ausgegangen wird, dass alle in die Studie ELARA eingeschlossenen Patientinnen und Patienten therapiebedürftig waren, bestehen somit Diskrepanzen zur Versorgungsrealität, in welcher das Vorliegen einer B-Symptomatik eine Therapieindikation darstellt. Es wird davon ausgegangen, dass in der Studie ReCORD-FL hingegen die Einschätzung analog der Versorgungsrealität getroffen wurde.</p> <p>Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass der Erhebungszeitraum der Studie ReCORD-FL bereits im Jahr 1998 begann. Es ist davon</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auszugehen, dass sich die Versorgung der Patientinnen und Patienten in den Jahren weiterentwickelt hat (z.B. in Bezug auf die Einschätzung zur Therapiebedürftigkeit). Insgesamt bestehen relevante Unsicherheiten in der Vergleichbarkeit der beiden Studienpopulationen.</p> <p>Bedingt durch die Limitationen hinsichtlich der Confounder kann in den Propensity Score Analysen keine Strukturgleichheit hergestellt werden, weshalb Ergebnisse des mittels Propensity Score gewichteten Cox-Proportional-Hazard-Modells nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Die Ergebnisse des nicht gewichteten Cox-Proportional-Hazard-Modells weisen auf keine Effekte in einer Größenordnung hin, bei der mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass beobachtete Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen.</p> <p>Insgesamt wird der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen den Studien ELARA und ReCORD-FL als nicht geeignet erachtet, um belastbare Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten zu können.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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:	

Literatur

5.9 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	22.09.2022
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel/Kymriah®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat 01.09.2022 die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Tisagenlecleucel (Kymriah®) des pharmazeutischen Unternehmers Novartis Pharma GmbH veröffentlicht. Kymriah® ist indiziert zur Behandlung des rezidivierten und refraktären folliculären Lymphoms bei erwachsenen Patienten, nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. Kymriah® wurde als Orphan Drug bewertet.</p> <p>Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt als Hersteller des Wirkstoffes Ibrutinib Stellung. Für den genannten Wirkstoff laufen derzeit klinische Studien im obenstehenden Indikationsgebiet.</p> <p>Janssen nimmt zu folgenden Aspekten aus Abschnitt 4.2.2 der Nutzenbewertung zu Tisagenlecleucel Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none">• Systematische Literaturrecherche und Experteninterviews• Wahl der Kovariaten• Durchführung des Propensity Scores und Fazit	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: jANSSEN

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. 44, Z. 9	<p><u>Systematische Literaturrecherche und Experteninterviews</u></p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung <i>„Außerdem ist die Literaturrecherche vom 17.03.2020 veraltet.“</i></p> <p>Anmerkung</p> <p>Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurde entsprechend den Empfehlungen des Rapid Reports <i>„Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“</i> des IQWiG aus dem Jahr 2020 eine Confounderanalyse zur Identifizierung von <i>potenziellen</i> Confoundern durchgeführt. Die gegenständliche Confounderanalyse strebt dabei eine systematische Identifikation potenzieller Confounder auf Grundlage von wissenschaftlicher Literatur sowie unter Einbindung von Fachexperten an.</p> <p>Um die ausreichende Erfassung von Confoundern in vergleichenden Studien ohne Randomisierung zu gewährleisten, sollte die Identifikation von Confoundern gemäß Rapid Report idealerweise bereits präspezifiziert im Rahmen einer prospektiven</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: JANSEN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienplanung erfolgen, um eine lückenlose Datenverfügbarkeit sicherzustellen. Bei bereits laufender oder abgeschlossener Datenerhebung ist die Durchführung einer Confounderanalyse eine Voraussetzung für die zu erstellenden Analysepläne.</p> <p>Grundsätzlich ist festzuhalten, dass eine initiale Literaturrecherche im Rahmen einer sachgerecht durchgeführten Confounderanalyse lediglich den ersten in einer Reihe von Analyseschritten darstellt. Um eine adäquate Confounderanalyse gemäß den Empfehlungen des Rapid Reports durchzuführen, müssen auf die Literaturrecherche im Anschluss sowohl eine Validierung durch Experten als auch eine abschließende Analyse der zuvor identifizierten und validierten potenziellen Confounder mittels eines kausalen Modells folgen. Erst nach Abschluss aller zu berücksichtigenden Schritte der Confounderanalyse können die identifizierten und als relevant eingestuft Confounder im Datenmodell eines zum Zwecke der Nutzenbewertung konzipierten adjustierten indirekten Vergleiches eingeschlossen werden.</p> <p>In Bezug auf die Ausführungen in der Nutzenbewertung zu Tisagenlecleucel ergeben sich Unklarheiten hinsichtlich der Anforderungen des G-BA an den Zeitpunkt der Durchführung der</p>	

Stellungnehmer: JANSEN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Confounderidentifikation mittels einer systematischen Literaturrecherche.</p> <p>Unter Berücksichtigung des frühen Zeitpunktes, zu welchem die Ergebnisse der Confounderanalyse für die Studienplanung bzw. in der Vorbereitung und Durchführung vergleichender Analysen zum Zwecke der Nutzenbewertung benötigt werden und des aufgeführten Umfangs einer adäquaten Confounderanalyse und Validierung, kann die in einer Confounderanalyse eingeschlossene Literaturrecherche aus Sicht von Janssen nicht anhand der gängigen Aktualisierungspraxis einer Literaturrecherche (innerhalb von 3 Monaten vor Dossiereinreichung) gemessen werden. Eine Klarstellung des GBA bezüglich der Anforderungen an eine aktualisierende Literaturrecherche ist aus Sicht von Janssen sowohl für jegliche präspezifizierte Erhebungsformen versorgungsnaher Daten als auch für nachträglich zum Zweck der Nutzenbewertung durchgeführte, adjustierte Datenanalysen erforderlich.</p> <p>Weder aus dem Rapid Report noch aus der aktuellen Nutzenbewertung geht hervor, inwiefern und zu welchem Zeitpunkt eine Aktualisierung der Confounderanalyse erfolgen sollte, welche Teile des Identifizierungsprozesses sie betrifft und wie mit ggf. neu identifizierten <i>potenziellen</i> Confoundern umgegangen werden kann.</p>	

Stellungnehmer: JANSSEN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 44, Z. 23ff	<p><u>Wahl der Kovariaten</u></p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung <i>„Ein Confounder verliert jedoch seine Bedeutung nicht durch eine fehlende Erhebung oder fehlende Daten.“</i></p> <p>Anmerkung</p> <p>Die Bedeutung eines identifizierten und potenziell relevanten Confounder bemisst sich nicht anhand der Vollständigkeit der zu Grunde liegenden Datenbasis. Die Bedeutsamkeit eines einzelnen relevanten Confounders zur Adressierung einer möglichen Unsicherheit bemisst sich anhand der Kausalzusammenhänge mit weiteren Confoundern und der sich daraus ableitenden Relevanz für adjustierte statistische Analysen.</p> <p>Bei Vorliegen aller Daten für alle identifizierten <i>potenziellen</i> Confounder ist es nicht notwendigerweise sinnvoll, für alle Variablen im statistischen Modell zu adjustieren. Wie im Rapid Report des IQWiG beschrieben wird, müssen die kausalen Zusammenhänge der <i>potenziellen</i> Confounder mit Hilfe eines kausalen Modells dargestellt werden und die <i>für die Adjustierung relevanten</i> Confounder bestimmt werden. Nicht jeder Confounder, der aus <i>klinischer Sicht</i></p>	<p>Bei der Studie ReCORD-FL handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, deren Daten in 9 Studienzentren erhoben wurden. Es wurden insgesamt 187 Personen eingeschlossen, welche ein refraktäres oder rezidiertes follikuläres Lymphom vom Grad 1, 2 oder 3a aufwiesen. Die möglichen Therapieregime für den Studieneinschluss waren Bendamustin + Rituximab, Rituximab, R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamid + Hydroxydaunorubicin + Vincristin + Predniso(lo)n), RICE (Rituximab + Ifosfamid + Cytarabin + Etoposid), Cyclophosphamid + Fludarabin + Rituximab sowie Idelalisib.</p> <p>Zwischen den Studien ELARA und ReCORD-FL wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein indirekter Vergleich ohne Brückenkompator geführt. Der pharmazeutische Unternehmer stellt neben Ergebnissen basierend auf einem Propensity Score gewichteten Cox-Proportional-Hazard-Modell auch die Ergebnisse eines nicht gewichteten Cox-Proportional-Hazard-Modells dar.</p> <p>Für das Propensity Score gewichtete Cox-Proportional-Hazard-Modell führte der pharmazeutische Unternehmer zur Identifizierung prognostischer Faktoren und Confoundereine systematische Literaturrecherche sowie Experteninterviews durch. Als Faktoren</p>

Stellungnehmer: jANSSEN

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>mindestens <i>potenziell relevant</i> ist und unter diesem Aspekt initial identifiziert wurde, muss es auch <i>für die Adjustierung</i> sein. Andernfalls kann es zu einer Überadjustierung des Modelles kommen [1].</p> <p>Aus kausalen Modellen resultieren basierend auf den Kausalzusammenhängen im jeweiligen konkreten Anwendungsfall die <i>relevanten</i> Confounder, für die im statischen Modell adjustiert werden sollte.</p> <p>Ein Beispiel für ein kausales Modell zur Darstellung bedeutsamer abhängiger und unabhängiger Störgrößen ist ein direkter azyklischer Graph (DAG) [2]. Kausale Beziehungen zwischen Ko- und Analysevariablen können in einem DAG entsprechend der dahinterliegenden Theorie einfach und transparent visualisiert werden [3, 4]. Ausgehend von einer umsetzbaren Abgrenzung und dem Verständnis zu einzelnen Störgrößen auf die Exposition-Outcome-Beziehung [5] kann somit ein minimal ausreichendes Adjustierungsset berechnet werden [4]. Ein minimal ausreichendes Adjustierungsset ist eine Liste von Variablen, die so zusammengestellt ist, dass die Adjustierung mittels dieser Variablen die Verzerrung bei der Schätzung des kausalen Effekts der Exposition auf das Outcome minimiert. Die identifizierte Auswahl von Variablen</p>	<p>wurden in der systematischen Literaturrecherche FLIPI-SCORE, Alter, Hämoglobinspiegel, Lymphknotenregionen, Ann-Arbor-Stadium, LDH-Spiegel, Knochenmarksbeteiligung, Läsionsgröße, Serum-B2-Mikroglobulinspiegel, Performance Status, FL-Grad, Anzahl der Vortherapien, Refraktärität auf letzte Behandlung sowie Chemoresistenzstatus identifiziert. Von den vom pharmazeutischen Unternehmer befragten Experten wurden als sehr relevant FLIPI-Score, Chemoresistenzstatus, Refraktärität auf die letzte Behandlung, Vorliegen von B-Symptomen und histologische Transformation eingestuft. Als relevant wurden Alter, LDH-Spiegel, Serum-B2-Mikroglobulinspiegel, Anzahl der Vortherapien, Performance Status und zusätzlich zu den in der Literaturrecherche identifizierten Faktoren Positiver PET-Scan am Ende der Induktionstherapie sowie POD24 (Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten nach der ersten Therapielinie) erachtet.</p> <p>In die Propensity-score-Analyse wurden als Kovariaten schließlich Alter bei Behandlungsbeginn, Region, Geschlecht, vorherige autologe Stammzelltransplantation, Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien, Krankheitsstadium bei initialer FL-Diagnose, Anzahl der Monate zwischen initialer FL-Diagnose und</p>

Stellungnehmer: JANSEN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>im minimal ausreichenden Set stellt somit eine optimale Konstellation für eine Adjustierung dar. Eine Hinzunahme weiterer Variablen zur Adjustierung würde ggf. die Effektschätzung sogar weiter verzerren und die Genauigkeit des statistischen Modells verringern. Daher ist nicht jeder identifizierte potenzielle (klinisch relevante) Confounder notwendigerweise relevant für eine Adjustierung in einem statistischen Modell [4].</p>	<p>Behandlungsbeginn, Anzahl beteiligter Lymphknoten bei Behandlungsbeginn und doppelte Refraktärität eingeschlossen.</p> <p>Hinsichtlich des dargelegten Vorgehens ist anzumerken, dass die systematische Literaturrecherche nicht für die Erfassung prognostischer Faktoren konzipiert worden ist und in Bezug auf das Ranking durch Experten Unsicherheiten sowie Abweichungen vom präspezifizierten Vorgehen bestehen. Insgesamt ist es unsicher, ob anhand der systematischen Literaturrecherche und der Experteninterviews alle relevanten prognostischen Faktoren und Confounder identifiziert werden konnten.</p>
<p>S. 45, Z. 22ff</p> <p>S. 45, Z. 30ff</p>	<p><u>Durchführung des Propensity Scores und Fazit</u></p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung</p> <p><i>„Die Überprüfung der Balanciertheit und Überlappung basiert auf Propensity Scores, die für die Nutzenbewertung als nicht adäquat eingeschätzt werden (siehe oben), da aufgrund des Fehlens von wichtigen Confoundern hiermit keine Strukturgleichheit erreicht werden kann. Auf eine weitere Bewertung wurde daher verzichtet“.</i></p> <p><i>„Der Effekt beim Endpunkt „Gesamtüberleben“ ist darüber hinaus nicht groß genug (HR [95%-KI]: 0,33 [0,17; 0,67]), als dass dieser in der vorliegenden Datensituation nicht ausschließlich durch eine systematische Verzerrung erklärt werden könnte. In der</i></p>	<p>Des Weiteren wurde in der nachfolgenden Auswahl der in der Propensity-Score-Analyse zu berücksichtigenden Kovariaten insbesondere auf die Verfügbarkeit und weniger auf die Relevanz abgestellt. So wurden Faktoren aufgenommen, deren Relevanz von Experten als niedrig eingestuft wurde (Geschlecht, Region, Krankheitsstadium bei Erstdiagnose, Anzahl befallener Lymphknoten bei Therapiebeginn), wohingegen als (sehr) relevant erachtete Faktoren unberücksichtigt blieben (FLIPI-Score, Chemoresistenzstatus, Vorliegen von B-Symptomen, Alter, LDH-Spiegel, Serum-B2-Mikroglobulinspiegel, Performance Status sowie positiver PET-Scan nach Ende der Induktionstherapie).</p>

Stellungnehmer: JANSSEN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Gesamtschau wird der indirekte Vergleich daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.“</i></p> <p>Anmerkung</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden Kovariaten aus dem Modell ausgeschlossen, wenn mehr als 30% fehlende Daten vorlagen.</p> <p>Wie im Abschnitt „Confounderanalyse“ beschrieben, sollten unter den <i>potenziellen</i> Confoundern diejenigen identifiziert werden, welche <i>relevant für die Adjustierung</i> in einem statistischen Modell sind. Eine Strukturgleichheit zwischen den Populationen kann über die Ein- und Ausschlusskriterien (Restriktionsansatz) oder durch die Adjustierung der <i>relevanten</i> Störgrößen im statistischen Modell erfolgen. Der Ausschluss von Kovariaten aus dem Modell ist daher nicht automatisch mit einem Verlust der Aussagekraft des Vergleichs verbunden und ohne das Vorliegen eines kausalen Modells nicht zu beurteilen.</p> <p>Wenn für die methodisch durch ein kausales Modell identifizierten <i>relevanten</i> Confounder fehlende Werte vorliegen, so kann durch variablenspezifische Auswertungen überprüft werden, ob die</p>	<p>In Bezug auf die Ein- und Ausschlusskriterien bestehen Unterschiede zwischen den Studien ELARA und ReCORD-FL, weswegen sich Unsicherheiten in der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen ergeben. Eine Unsicherheit besteht dabei insbesondere in Hinblick auf das Ausmaß der Therapiebedürftigkeit der Patientinnen und Patienten. Keiner der in die Studie ELARA eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wies zu Studienbeginn eine B-Symptomatik auf. Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens klinischer Experten darauf verwiesen, dass für einen Teil der Patientinnen und Patienten eine B-Symptomatik ausschlaggebend für die Therapieindikation ist. Auch wenn grundsätzlich davon ausgegangen wird, dass alle in die Studie ELARA eingeschlossenen Patientinnen und Patienten therapiebedürftig waren, bestehen somit Diskrepanzen zur Versorgungsrealität, in welcher das Vorliegen einer B-Symptomatik eine Therapieindikation darstellt. Es wird davon ausgegangen, dass in der Studie ReCORD-FL hingegen die Einschätzung analog der Versorgungsrealität getroffen wurde.</p> <p>Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass der Erhebungszeitraum der Studie ReCORD-FL bereits im Jahr 1998 begann. Es ist davon auszugehen, dass sich die Versorgung der Patientinnen und</p>

Stellungnehmer: JANSEN

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>fehlenden Werte im vorliegenden Fall einen verzerrenden Einfluss auf den Effektschätzer haben.</p> <p>Sollten Patienten mit fehlenden Werten zu Ein- und Ausschlusskriterien keine systematisch schlechtere Prognose als Patienten mit bekannten Werten haben, wäre es konservativ, die Patienten mit fehlenden Werten in die Analyse einzuschließen. Insofern nach der Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien eine Strukturungleichheit unter den Patienten mit bekannten Werten besteht, so sollte der Confounder mit Hilfe statistischer Methoden adjustiert werden.</p> <p>Als Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse können die Ergebnisse unter Ausschluss der Patienten mit fehlenden Werten je Variable präsentiert werden [6].</p> <p>Durch die Durchführung dieser zusätzlichen Analysen kann die durch fehlende Werte bei relevanten Confoundern verursachte Unsicherheit reduziert werden und es können trotz fehlender Daten robuste Aussagen über den Effektschätzer getroffen werden. Das IQWiG führt in seiner Konzeptbeschreibung aus, dass unter Einbezug der endpunktspezifischen Datenqualität im Einzelfall und unter Berücksichtigung einer angemessenen Confounder-Adjustierung, auch Effektgrößen, die deutlich unterhalb eines „dramatischen</p>	<p>Patienten in den Jahren weiterentwickelt hat (z.B. in Bezug auf die Einschätzung zur Therapiebedürftigkeit).</p> <p>Insgesamt bestehen relevante Unsicherheiten in der Vergleichbarkeit der beiden Studienpopulationen.</p> <p>Bedingt durch die Limitationen hinsichtlich der Confounder kann in den Propensity Score Analysen keine Strukturgleichheit hergestellt werden, weshalb Ergebnisse des mittels Propensity Score gewichteten Cox-Proportional-Hazard-Modells nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Die Ergebnisse des nicht gewichteten Cox-Proportional-Hazard-Modells weisen auf keine Effekte in einer Größenordnung hin, bei der mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass beobachtete Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen.</p> <p>Insgesamt wird der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen den Studien ELARA und ReCORD-FL als nicht geeignet erachtet, um belastbare Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten zu können.</p>

Stellungnehmer: JANSEN

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>Effektes“ im Sinne eines Relativen Risikos von 5-10 liegen, zur Nutzenbewertung herangezogen werden sollten. Allerdings wird darauf verwiesen, dass hierfür keinerlei Limitationen hinsichtlich der Datenqualität, wie beispielsweise das Fehlen eines einzelnen Confounders, unabhängig von seiner Relevanz für die Adjustierung, bestehen dürfen.</p> <p>Damit das Potenzial versorgungsnaher Daten im Rahmen der Nutzenbewertung in Zukunft genutzt werden kann, sollten Datenqualität und Effektgröße nicht anhand generischer Anforderungen, sondern in der Zusammenschau aus Datenqualität und Effektgröße in einer konkret vorliegenden Nutzenbewertung beurteilt werden. In der Betrachtung sollten zudem kontextuale Aspekte wie die Schwere und Seltenheit der Erkrankung, die Schutzwürdigkeit der Patientenpopulation und die (fehlende) Verfügbarkeit von Behandlungsalternativen Berücksichtigung finden. Aus methodischer Sicht sollte das Fehlen von Daten für einzelne Confounder nicht zu einer pauschalen Ablehnung des Evidenzpaketes führen. Vielmehr sollte unter Berücksichtigung eines kausalen Modells die Relevanz einzelner Confoundern für die Adjustierung festgestellt und etwaige Unsicherheiten mit Sensitivitätsanalysen minimiert werden. Daher sollte eine</p>	

Stellungnehmer: jANSSEN

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)
	Bewertung dahingehend, ob ein beobachteter Effektunterschied für patientenrelevante Zielgrößen in einer konkreten Nutzenbewertung hinreichend ist, um davon auszugehen, dass der Effekt nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden kann, nur nach und im Zusammenhang der jeweils vorliegenden Confounder-Adjustierung erfolgen. Eine Trennung der Beurteilung, ob ein dramatischer Effekt in einem konkreten Fall vorliegt, von der für den konkreten Fall vorgenommenen Confounder-Adjustierung, ist nicht sachgerecht.	

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 863. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. Rapid Report. Auftrag: A19-43. Version: 1.1. Stand: 13.05.2020. 2020 20.09.2022]; Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf?rev=117386.
2. Textor, J. Drawing and Analyzing Causal DAGs with DAGitty [27.11.2021]. 2020; Verfügbar unter: <http://www.dagitty.net/manual-3.x.pdf>.
3. Rothman, K.J.G.S. and T.L. Lash, Modern Epidemiology. Design Strategies to Improve Study Accuracy. 3rd ed. 2008: Lippincott Williams & Wilkins.
4. Rohrer, J.M., Thinking Clearly About Correlations and Causation: Graphical Causal Models for Observational Data. Advances in Methods and Practices in Psychological Science, 2018. 1(1): p. 27-42.
5. Williams, T.C., et al., Directed acyclic graphs: a tool for causal studies in paediatrics. Pediatr Res, 2018. 84(4): p. 487-493.
6. Gemeinsamer, B. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Amivantamab (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, aktivierende EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen, nach platinbasierter Chemotherapie). Vom 07. Juli 2022. 2022 20.09.2022]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8635/2022-07-07_AM-RL-XII_Amivantamab_D-788_TrG.pdf.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

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

hier: Tisagenlecleucel

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 10. Oktober 2022

von 15:00 Uhr bis 16:03 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Herr Jeratsch
Frau Prof. Dr. Luginbuehl
Herr Dr. Stemmer
Frau Dr. Templin

Angemeldeter Teilnehmender für die **German Lymphoma Alliance e. V. (GLA):**

Herr Prof. Dr. Dreyling

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. (DAG-HSZT):**

Herr Prof. Dr. Dreger

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

Frau Dr. Hoffmann
Herr Dr. Dolezal

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Strahwald
Frau Laufenböck

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS):**

Frau Dr. Böck
Herr Dr. Bluhmki

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

Frau Dr. Höhne
Frau Reimeir

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Swedish Orphan Biovitrum GmbH:**

Herr Dr. Mechelke (entschuldigt)
Frau Dr. Thomsen

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Janssen Cilag GmbH:**

Frau Schulat
Frau Kerßenboom

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, ein herzliches Willkommen – für einige erneut – im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben Montag, Anhörungstag. Konkret geht es jetzt um Tisagenlecleucel als Orphan mit einem neuen Anwendungsgebiet, follikuläres Lymphom, vorbehandelte Patienten. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des G-BA vom 1. September 2022, zu der Stellungnahmen abgegeben haben Novartis Pharma als pharmazeutischer Unternehmer, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie und die GLA in einer gemeinsamen Stellungnahme, der Verband Forschender Arzneimittelhersteller sowie als weitere pharmazeutische Unternehmer Gilead Sciences, Bristol-Myers Squibb, MSD Sharp & Dohme, Roche Pharma, Swedish Orphan Biovitrum und Janssen Cilag.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir heute wieder Wortprotokoll führen und das dokumentiert sein muss. Für den pharmazeutischen Unternehmer Novartis sind zugeschaltet Herr Jeratsch, Frau Professor Dr. Luginbuehl, Herr Dr. Stemmer und Frau Dr. Templin, für die GLA Herr Professor Dr. Dreyling, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann, für die DAG-HSZT Herr Professor Dr. Dreger, für Roche Frau Dr. Hoffmann und Herr Dr. Dolezal, für MSD Frau Strahwald und Frau Laufenböck, für Bristol Frau Dr. Böck und Herr Dr. Bluhmki, für Gilead Frau Dr. Hoehne und Frau Reimeir, für Swedish Orphan Frau Dr. Thomsen – Herr Dr. Mechelke ist entschuldigt –, für Janssen Frau Schulat und Frau Kerßenboom sowie für den vfa Herr Dr. Rasch.

Zunächst würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen. Dann würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pU? – Herr Dr. Stemmer, bitte schön.

Herr Dr. Stemmer (Novartis): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Bevor ich beginne, möchte ich kurz meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen. Frau Templin ist verantwortlich für das Dossier, Frau Luginbuehl vertritt bei uns die klinische Forschung, und Herr Jeratsch ist unser Statistiker.

Das follikuläre Lymphom ist behandelbar, aber nicht heilbar. Tisagenlecleucel, kurz Kymriah, ist neu zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens zwei Therapielinien. Diese mehrfach vorbehandelten Patienten befinden sich in einem stark fortgeschrittenen Krankheitsstadium, haben eine schlechte Prognose. Für sie besteht ein entsprechend hoher ungedeckter Bedarf nach neuen, wirksamen, im besten Fall kurativen Therapien. Kymriah wurde in der einarmigen Studie ELARA untersucht. In dieser Studie hatten die Patienten im Median vier Vortherapien. Die Ergebnisse des neuesten Datenschnitts zeigen ein hohes und vor allem dauerhaftes Ansprechen unter Kymriah. Die Überlebensrate betrug eindrucksvolle 86 Prozent. Längere Nachbeobachtungen zeigen, ob es sich dabei um einen kurativen Effekt handelt. Mehr als zwei Drittel der Patienten erreichten eine komplette Remission. Wie in anderen Studien dieser Indikation ging die Komplettremission mit einem erheblich reduzierten Sterberisiko einher. Von Patienten mit Komplettremission waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts 92 Prozent am Leben. Von den zum Glück nur wenigen Patienten ohne Remission verstarben dagegen fast ein Drittel. Je länger die Nachbeobachtung, desto deutlicher werden die Vorteile der Einmalbehandlung mit Kymriah bei den Nebenwirkungen. Nach einer initialen Phase von 8 Wochen nimmt die Inzidenz der Nebenwirkungen drastisch ab und verbleibt danach auf niedrigem Niveau.

In unserer Stellungnahme haben wir die Kritikpunkte der Nutzenbewertung adressiert. Insbesondere konnte aus unserer Sicht gezeigt werden, dass die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie nicht zu einer jüngeren oder gesünderen Patientenpopulation, verglichen mit der Versorgung, führt. Die Patienten der Studie sind refraktär auf die Vortherapie, was zu einem hohen Behandlungsbedarf führt, oder sie haben ein frühes Rezidiv und damit einen aggressiven Verlauf, was ebenfalls zu einem hohen Behandlungsbedarf führt. Die Altersspanne der Studie entspricht der Altersspanne des deutschen FL-Registers, das zudem einen nicht unbedeutenden Anteil jüngerer Patienten aufweist. Die Erkenntnisse der Studie ELARA sind somit generalisierbar und für die Nutzenbewertung geeignet.

Der indirekte Vergleich der ELARA mit dem ReCORD-FL wurde ebenfalls überarbeitet. Er basiert nun auf dem aktuellen Datenschnitt. Es wurde gezeigt, dass ELARA und ReCORD-FL hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien und der Patientencharakteristika vergleichbar sind. Bei einer Neuberechnung konnten zudem zwei weitere Confounder, der prognostische Index FLIPI und der ECOG-Performance-Status, berücksichtigt werden. Damit ist der indirekte Vergleich aus unserer Sicht adäquat umgesetzt. Die gezeigten Effekte kommen daher sicher nicht allein durch eine systematische Verzerrung zustande.

Was zeigt das Ergebnis des indirekten Vergleichs? Es zeigt, dass es im Vergleich zur patientenindividuellen Therapie eine signifikante Reduktion des Sterberisikos um rund zwei Drittel durch Kymriah gibt.

Angesprochen muss an dieser Stelle leider aber auch werden, dass ein Vergleich zur Lebensqualität und zu Nebenwirkungen nicht möglich war. Es gab keine Vergleichsdaten. Die Vorteile der Einmalgabe sind allerdings deutlich. Die ELARA-Studie zeigt auch, dass Kymriah keinen messbaren negativen Einfluss auf die Lebensqualität und den Gesundheitszustand hat. In der Gesamtschau handelt es sich unter Berücksichtigung des hohen Schweregrades des follikulären Lymphoms in diesem Stadium um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des Nutzens durch Kymriah. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Stemmer. – Ich habe zunächst zwei Fragen an die Kliniker. Herr Dr. Stemmer hat gerade in einem Nebensatz gesagt, dass in der Gruppe, die hier beobachtet worden ist, eine relative Vergleichbarkeit, was das Alter der Patientinnen und Patienten angeht, mit den Registerpatienten gegeben sei. In der Dossierbewertung wird im Gegensatz zu dieser Aussage angemerkt, dass durch die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie ELARA eine gesündere und jüngere Patientenpopulation eingeschlossen worden sei, als in der Versorgung zu erwarten wäre. Wie schätzen Sie aus klinischer Sicht diesbezüglich die Übertragbarkeit der Studienergebnisse ein?

Zweite Frage. Herr Dr. Stemmer hat gerade zu Recht darauf hingewiesen, dass Confounderdaten nachgeliefert worden sind. Wir haben zum einen die FLIPI-Daten und ECOG-Performance-Status, aber wir sehen im Rahmen des indirekten Vergleichs gegenüber Daten aus der Kohortenstudie ReCORD-FL, dass spezifische Confounder nicht berücksichtigt worden sind, hauptsächlich aufgrund fehlender Daten. Hier haben wir vor allen Dingen das Fehlen von Angaben zu B-Symptomen, zu Gesamtumormasse und Laborparametern kritisiert, unter anderem die Laktat-Dehydrogenase und das Serum-Beta2-Mikroglobulin. Wie schätzen Sie als Kliniker die Relevanz dieser Faktoren in der vorliegenden Therapiesituation ein? Kann man sagen: Wäre „nice to have“ gewesen, aber es ist auch kein Beinbruch, wenn die Dinge am Ende des Tages nicht vorliegen? – Ich habe eine Wortmeldung von Herrn Professor Dreger.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Es ist richtig, dass die Confounder in der vergleichenden Analyse nicht da waren. Nun sind die aufgezählten Dinge B-Symptome. LDH ist für das follikuläre Lymphom nicht so relevant, dass das die Vergleichbarkeit komplett infrage stellen würde. Relevanter aus unserer Sicht wäre eher das Problem, dass sich die ReCORD-FL-Studie über einen langen Zeitraum hin erstreckt. Es geht zurück in das Jahr 2000. Beim Overall Survival sind jetzt ganz andere Sekundäroptionen vorhanden im Vergleich zu dem, was

vielleicht vor 10 oder 15 Jahren vorhanden war. Hier sehe ich eher das Problem liegen, was die Vergleichbarkeit infrage stellt.

Das andere Problem, das auch im Dossier angesprochen wurde, ist, dass in der ELARA-Studie nicht ganz klar wird – es ist zumindest nicht gefordert –, dass die Patienten therapiebedürftig sein mussten. Das wird im Standard of Care oder in anderen Studien, die man vielleicht in dem ReCORD-FL zusammengepoolt hat, anders gewesen sein. Ich denke, der Bias, wenn es einen gibt, ist eigentlich zu erwarten. Er käme eher daher. Was das Alter angeht, sind die Patienten vergleichsweise jung für die Real World. Aber das trifft für alle Studien zu. Das finde ich nichts Spezielles oder ein K.o.-Kriterium. Mit diesem Argument könnte man jegliche Studiendaten – das wollen wir gerade nicht – für die Verwertbarkeit für die Nutzenbewertung ausschließen. Das halte ich für ein inadäquates Argument.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreger. – Herr Professor Dreyling.

Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA): Letztendlich sehe ich das ähnlich wie Herr Dr. Dreger. Grundsätzlich ist es immer so, dass ein gewisser Bias da ist, wenn man Patienten in der klinischen Routine erfasst. Auch wir haben zu der ReCORD-FL-Serie beigetragen. Wenn man prospektive Studien mit festen Einschlusskriterien betrachtet, stellt man fest: Das ist einfach so. Das gilt für jeden dieser Vergleiche. Was die konkret angesprochenen Punkte angeht, sehe ich das ein bisschen anders als Herr Dreger. Der Cut ist bewusst gewählt worden. Damals war für die Erstlinientherapie eine Kombination von Antikörpern und Chemotherapie Standard. Das ist heute weiterhin Standard. Da hat sich nicht so viel getan. Auch das Bendamustin wird eingesetzt. Wir verwenden im Prinzip weiterhin die zwei gleichen Chemotherapien in der Primärtherapie. Was hat sich geändert? In den 20 Jahren hat sich hoffentlich eine gewisse klinische Routine in der Therapie verändert. Ansonsten ist wenig an therapeutischen Optionen dazugekommen. Das „R Quadrat“ kann man erwähnen.

Grundsätzlich sehe ich das von den angesprochenen Faktoren her wie Herr Dreger. Die LDH ist beim klassischen follikulären Lymphom nur gering erhöht. Das ist nicht der Punkt. B-Symptomatik ist ein seltenes Phänomen. In therapiebedürftigen Studien liegt das um die 20, 25, 30 Prozent, in Patienten, die nicht behandelt werden müssen, eher bei 10, 15 Prozent. Auch das ist ein Nebenschauplatz. Beta2-Mikroglobulin ist in manchen Scores enthalten. Wir bestimmen das überhaupt nicht. Relevant sind das Alter und der Performance-Status.

Vielleicht noch zu der Frage – die haben Sie nicht gestellt –, was wir machen, um das zu vermeiden. Es ist der bestmögliche Vergleich, der gemacht worden ist, um das in das richtige Leben zu übersetzen. Ich schaue mir auch andere Studien an, die das in einem ähnlichen Kollektiv untersucht haben. Da gibt es Substanzen wie die PI3K-Inhibitoren, zum Beispiel Idelalisib, die wir wegen ihrer Toxizität kaum anwenden. Deswegen ist diese Substanz in diesem Setting, in der Diskussion, was sich geändert hat, nicht relevant. Da kommen wir beim medianen PFS, beim medianen Overall Survival ziemlich in den Bereich, der in der ReCORD-FL-Untersuchung gefunden worden ist. Von daher ist der Vergleich relativ valide, mit den Caveats, dass eine Studie – nicht Studienpopulation – immer einen gewissen Bias hat, den man nicht ganz ausschließen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Dreyling. – Gibt es aus Ihrer Sicht Ergänzungsbedarf, Herr Professor Wörmann, oder haben wir alles?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Fast alles. Ich habe gerade nachgeschaut. Die GALLIUM-Studie ist eine der großen Studien des Obinutuzumab. Da war das Einstiegsalter 59 Jahre. Hier sind wir bei 58 Jahren. Das sind keine dramatischen Unterschiede.

Ich würde ganz kurz das Eingangsstatement etwas korrigieren wollen. Es wurde in den Raum gestellt, dass grundsätzlich das follikuläre Lymphom nicht kurativ behandelbar sei. Das ist so nicht korrekt. Im frühen Stadium gibt es einen kurativen Anspruch, auch durch Strahlentherapie. Zumindest haben wir den Eindruck, dass es so ist. Wir reden hier aber über

die fortgeschrittene Krankheit, von einer Gruppe von Patienten, die in der Regel Stadium 4 hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Jetzt hat sich Frau Ludwig vom GKV-SV gemeldet.

Frau Dr. Ludwig: Vielen Dank. – Ich hätte eine Nachfrage, weil Sie noch gar nichts zur Gesamttumormasse gesagt haben, zum prognostischen Faktor Gesamttumormasse. Vielleicht könnten Sie dazu noch kurz ausführen, zum anderen zum Stellenwert einer autologen oder allogenen Stammzelltransplantation bei Patienten im Anwendungsgebiet, vor allem im Hinblick darauf, dass wir sagen: Die Patienten sind eher jung und noch relativ fit nach dem ECOG-Performance-Status. Denn in der ReCORD-FL-Studie waren keine Patienten, die eine allogene oder autologe Stammzelltransplantation bekommen haben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Ludwig. – Herr Professor Dreyling, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA): Erster Punkt, Tumormasse. Das ist in Verbindung mit der Therapie. Ein Argument für die Therapiebedürftigkeit ist die Tumormasse. Das versteckt sich dahinter. Das ist letztendlich kein harter Faktor bezüglich Prognose, aber das bedeutet, dass wir anfangen zu behandeln.

Zur Rolle allogene/autologe Transplantation. Das wird sicherlich Herr Dreger ergänzen. Aus meiner Sicht hat die allogene Transplantation eine nachgeordnete Rolle. Herr Dreger kennt bestimmt die Daten, wie viele Patienten im Jahr mit einem folliculären Lymphom allogene transplantiert werden. Das hängt damit zusammen, dass wir viele andere Optionen haben. Bei der autologen Transplantation würden wir weiterhin die Rolle erstens beim transformierten Lymphom sehen – das fällt hier heraus – und zweitens bei den Frührezidiven. Da sind die deutlich angereichert. Das würden wir nach den europäischen und nationalen Standards empfinden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreyling. – Herr Professor Dreger, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Zu den Transplantationen kann ich Herrn Dreyling nur beipflichten. Die allogene Transplantation spielt hier sicher eine untergeordnete Rolle, auch wenn sie sehr effektiv ist. Aber sie hat die bekannten Toxizitäten. Nur wenige der meist älteren Patienten sind erstens geeignet und kommen zweitens in die Verlegenheit, darauf rekurren zu müssen. Insofern sind in der Tat unter den Hauptentitäten der Non-Hodgkin-Lymphome, der Lymphome überhaupt, die folliculären Lymphome die mit der geringsten Inzidenz. Wir in Heidelberg als relativ großes Zentrum machen einen pro Jahr oder einen alle zwei Jahre. Bei der CIBMTR gibt es vielleicht aktuelle Daten. Da ist es sicher auch das mit der kleinsten Häufigkeit. Es sind deutlich unter 100 pro Jahr über die gesamten Vereinigten Staaten. Das ist eine wirksame Therapie. Diese Option muss aber beim klassischen folliculären Lymphom, dem untransformierten, nur sehr selten gezogen werden. Die autologe Transplantation würden wir in Deutschland eher in der zweiten Linie sehen, bei solchen Patienten, die POD24, also ein Frührezidiv, haben. Da gibt es ganz gute Daten aus der Münchner Gruppe, der vormaligen GLSG, die Herr Dreyling am allerbesten vertreten kann. Sie haben gezeigt, dass das schon im Intent-to-Transplant-Vergleich einen Überlebensvorteil bieten kann. Die Daten, die dazu vorliegen, stammen aus verflorenen Dekaden, sie basieren überwiegend auf 20 Jahre zurückliegenden Patientenverläufen. Das kann man nicht eins zu eins in die heutige Therapiewelt mit Chemoimmuntherapie als Baseline und Erhaltungstherapie als Grundlage für POD24 übertragen. Dennoch würde man das weiterhin als Standard sehen, aber eher in der zweiten Linie. Das heißt, die Patienten, die in das Indikationscluster von Kymriah fallen, sollten das schon gehabt haben. In der späteren Linie kann die autologe Transplantation mit Erfolg eingesetzt werden. Deswegen hatten wir in unserem Statement angeregt, dort einen Vergleich zu machen. Das ist natürlich auch über Registerdaten möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dreyling, Sie waren direkt angesprochen.

Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA): Eine ganz kurze Ergänzung, um die Zahlen in die Relation zu bringen. Ich habe die Unterlage gerade aufgemacht. Vorangegangene autologe Transplantation ist bei 36 Prozent der Patienten, wenn ich es richtig gelesen habe, durchgeführt. Es ist für mich durchaus eine Häufigkeit, die auf ein Hochrisikopatientenkollektiv hinweist. Ganz grob: Von der Erstlinie aus gesehen verlaufen 80 Prozent indolent. Da haben wir keinen Verbesserungsbedarf. 20 Prozent rezidivieren ebenso früh und haben einen deutlich schlechteren Verlauf. Aus dem deutschen Alltag würde ich schätzen, dass von den Patienten, wo wir nach den Guidelines die Indikation einer autologen Transplantation sehen, nur 30 bis 50 Prozent tatsächlich transplantiert werden. Wenn ich das alles zusammennehme, ist für mich der Read-out, dass diese Patientenkohorte nicht dem typischen niedrig malignen folliculären Lymphom mit sehr gutem Outcome über Jahrzehnte entspricht, sondern für mich überproportional häufig ist und damit ein Hinweis auf die Aggressivität der Erkrankung ist. – Das wollte ich nur noch ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dreyling. – Herr Wörmann, haben Sie noch Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein. Vielleicht noch eine Zahl. Patienten mit einem guten Verlauf, nicht die, die in den ersten 24 Monaten rezidivieren, haben heute eine normale Lebenserwartung beim folliculären Lymphom. Wir reden wirklich über eine selektive Gruppe von Patienten, die für diese aggressiveren Therapien infrage kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Professor Luginbuehl vom pharmazeutischen Unternehmer, bitte.

Frau Prof. Dr. Luginbuehl (Novartis): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Danke vielmals. Sie haben eben den Punkt der Behandlungsbedürftigkeit erwähnt. Dazu wurde schon viel gesagt. Ich würde gerne zur Rezidivsituation ergänzen, die wir haben. Die Einschlusskriterien wurden erwähnt. Über 85 Prozent der Patienten waren im Krankheitsstadium 3 oder 4. Wir haben gehört, POD24 waren über 60 Prozent. Die Tumorlast: Bulky-Disease waren auch über 60 Prozent. Die Anzahl der involvierten Lymphknoten, die auch ein Kriterium für die Hochrisikogruppe ist, war über 60 Prozent, kombiniert mit einem FLIPI-Score von mittlerem bis hohem Risiko bei über 80 Prozent der Patienten. Es ist effektiv eine selektierte Population, von der wir hier sprechen, und eben eine Hochrisikopopulation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Luginbuehl. – Frau Holtkamp, bitte schön.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe eine Rückfrage zu der LDH und zum Stellenwert des Therapiealgorithmus. Gerade wenn es eine selektierte Gruppe mit einem offensichtlich aggressiven Verlauf ist, wundert mich etwas, dass die LDH nicht so eine Rolle spielt. Gerade bei dem aggressiven Lymphom hat sich das als relevant herausgestellt.

Bezüglich des Therapiealgorithmus würde mich interessieren, ob in der Praxis von einem kurativen Potenzial ausgegangen wird oder nicht. Sprich: Würde man nach den CAR-Ts eine Konsolidierung zum Beispiel in Form einer Stammzelltransplantation anschließen? Mich interessiert auch, wie sich das im Verhältnis zu dem bispezifischen Antikörper darstellt, der zugelassen worden ist. Was würde man bei wem einsetzen?

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

Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA): Bezüglich LDH. Das Entscheidende ist, LDH ist ein ganz wichtiger Parameter, eine Transformation auszuschließen. Wenn im klinischen Alltag die LDH drei-, viermal erhöht ist, wissen wir: Das ist ein aggressives Lymphom. Das ist die Hauptfunktion. Die LDH hat auch eine prognostische Bedeutung normal vs. gering erhöht. Im Graubereich macht

das nicht so viel aus, korreliert mit der Tumormasse. Das Entscheidende ist, dass man die ganz aggressiven Lymphome, die echte Transformation, damit ausschließen kann.

Bezüglich der Konsolidierung nach CAR-T-Zellen oder Frage kurativer Ansatz. Es ist so, wie Herr Wörmann gesagt hat. 80 Prozent der Patienten in der Erstlinie haben eine normale Lebenserwartung. Jetzt sprechen wir aber über die dritte Linie. Da sieht das ein bisschen anders aus. Trotzdem würde ich – das ist unser aller Hoffnung, ob sich das bestätigt, wird man sehen – nach CAR-T-Zellen zumindest Langzeitremission fordern. Das ist ein sehr aufwendiger, auch kein preisgünstiger Ansatz. Die Daten, die wir bis jetzt für dieses Präparat und für andere vorliegen haben, suggerieren das auch. Nach einer einseitigen Therapie bricht zumindest nach dem Follow-up, den wir bis jetzt haben, drei, vier Jahre, die Kurve nicht zusammen. Es ist eigentlich wie eine Gerade, langsam abfallend, aber wie eine Gerade.

Bispezifische Antikörper, Frau Dr. Holtkamp, da bin ich ganz bei Ihnen. Der Vergleich würde auch mich total interessieren. Ich denke, das müssen zukünftige Studien zeigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dreyling. – Herr Professor Dreger.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Zur Konsolidierungsfrage. Grundsätzlich bleibt mit den CAR-T-Zellen, solange wir durch die Erfahrung aus klinischen Studien nicht das Gegenteil bewiesen bekommen, nicht der Anspruch auf kurative Therapie, sondern die Verlängerung des Überlebens, die Verlängerung der Lebensqualität. Es gibt beim folliculären Lymphom außerhalb der allogenen Transplantation keinen kurativen Therapieansatz. Die bringt in der Summe nur bei dem kleinen Teil ganz aggressiver Verläufe oder bei solchen Patienten, bei denen es zur Erschöpfung der Hämatopoese zu kommen droht, tatsächlich einen Vorteil. Dann haben wir noch das Problem, dass viele der Patienten, die für Kymriah noch infrage kommen, nicht mehr für die allogene Transplantation infrage kommen dürften. Somit sehe ich keinen Grund, Konsolidierungsbemühungen mit sehr unsicherem Ausgang anzuschließen, wenn man den Patienten so durch die CAR-T-Zell-Therapie bringt, er eine Remission erreicht hat und sich guter Lebensqualität erfreut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreger. – Frau Holtkamp, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Die Frage zu spezifischen Antikörpern oder CAR-T ist noch nichts so ganz beantwortet. Mich interessiert: Wie gehen Sie praktisch vor? Welche Patienten würden Sie für das eine oder für das andere auswählen?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich finde den Versuch nett, uns in das Feld hineinzuziehen und die Vergleiche zu machen. Wir haben in die Leitlinien noch nicht den Algorithmus dieser Therapien aufgenommen, weil uns die Daten zu dünn scheinen. Wir haben es in den Text aufgenommen. Es gibt nicht einen Hauch von vergleichenden Daten. Wenn Sie die publizierten Daten zu Mosunetuzumab oder einen spezifischen Antikörper anschauen, sehen Sie auch, dass es nach zwei, drei Jahren eine Art von Plateau geben wird. Aber jetzt zu sagen, das ist ein geeigneter Parameter oder nicht, das dürfen wir nicht tun. Die beiden Kollegen können mich ergänzen. Mein Eindruck im Moment ist, dass die Toxizität eines bispezifischen Antikörpers etwas geringer ist. Ich glaube, ein größerer Unterschied ist, dass die Beschaffbarkeit, die Logistik eines solchen Antikörpers einfacher ist, verglichen mit den CAR-T-Zellen. Aber das ist alles keine Evidenz und nicht wirklich eine belastbare Aussage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Dreyling.

Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA): Ganz kurz zur Toxizität, um das generell zu sagen. Egal welcher Ansatz, bispezifischer Antikörper oder CAR-T-Zellen, was jetzt schon relativ klar ist, ist, dass die Nebenwirkungen bei indolenten Lymphomen wesentlich geringer sind als bei DLBCL. Wenn Sie quasi andere zugelassene Indikationen im Hinterkopf haben: Das ist hier besser. Im

Prinzip ist der subjektive Eindruck – da gebe ich Herrn Wörmann recht –, dass die bispezifischen Antikörper einen Ticken besser verträglich sind. Im klinischen Alltag wird wahrscheinlich die einfachere, pragmatische Umsetzung eine große Rolle spielen. Aber noch einmal: Vernünftige vergleichende Datensätze haben wir nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Dreger, haben sie Ergänzungen?

(Herr Prof. Dr. Dreger [DAG-HSZT]: Nein, alles gesagt!)

Frau Holtkamp, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, vielen Dank. Ich verstehe Ihre Ausführungen so, dass es individuell mit dem Patienten diskutiert wird und dann so entschieden wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kulig von der FB Med, bitte.

Herr Kulig: Guten Tag in die Runde von meiner Seite! Ich habe zwei Fragen zum indirekten Vergleich, zur Vergleichbarkeit der beiden Kohorten ELARA- und ReCORD-Studie. Herr Dreyling, Sie waren an der Erfassung der ReCORD-Daten beteiligt, wie ich gehört habe. Ich stelle die Frage zur Vergleichbarkeit etwas anders, und zwar an die klinischen Experten und an den pharmazeutischen Unternehmer. Wären die Personen mit follikulären Lymphom, die in die ReCORD-Studie eingeschlossen wurden, gleichermaßen für eine CAR-T-Zell-Therapie geeignet gewesen?

Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA): Weil ich direkt angesprochen worden bin, antworte ich.

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

Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA): Ein Bias, den wir noch gar nicht angesprochen haben, ist in diesem Vergleich schon ausgeschlossen, nämlich die Zentren, die für die ReCORD-Studie beigetragen haben. Das waren ausnahmslos ausgewiesene universitäre Lymphomzentren. Das heißt, wir wissen, dass die älteren Kranken häufig gar nicht in die Unikliniken geschickt werden. Dieser Bias ist schon einmal heraus.

Wenn Sie mich fragen: „Hätten alle diese Patienten zum Beispiel aus unserer eigenen Serie, die wir dazu beigetragen haben, mit CAR-T-Zellen behandelt werden können?“, dann muss ich klipp und klar sagen: Das weiß ich nicht. Ich gehe davon aus, dass die Mehrheit der Patienten – es sind nicht ganz viele Patienten; von daher weiß man schon, über welche Patienten man redet – dafür qualifiziert wäre. Aber ob das bei jedem einzelnen der Fall ist, weiß ich nicht. Es wird sicher bei dem einen oder anderen ein Ausschlusskriterium geben, ohne dass das in der Dokumentation, so wie wir sie jetzt haben, nachweisbar ist. Wie gesagt, es liegt an dem Unterschied zwischen prospektiven Studien und den Real-Life-Datensätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreyling. – Frau Dr. Templin vom pU.

Frau Dr. Templin (Novartis): Ich würde Herrn Dreyling direkt zustimmen, dass wir das nicht wissen können. Aber es ist so, dass die Ein- und Ausschlusskriterien der ReCORD-FL zum größten Teil mit denen der ELARA-Studie identisch waren. Deshalb war es schon das Ziel, ein vergleichbares Patientenkollektiv einzuschließen, das im Prinzip theoretisch genauso für eine CAR-T-Therapie infrage gekommen wäre. Aber man kann es retrospektiv nicht final festlegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Dreger, Herr Wörmann, Ergänzungen? – Nein. Beide schütteln den Kopf. Herr Kulig, ist Ihre Frage beantwortet?

Herr Kulig: Vielleicht noch eine kleine Bemerkung zu den Ein- und Ausschlusskriterien. Die B-Symptomatik war bei ELARA, wenn ich richtig informiert bin, ausgeschlossen, was bei der ReCORD-Studie nicht der Fall war. – Okay, da bekomme ich eine Klarstellung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bilek, FB Med.

Herr Bilek: Hallo von meiner Seite aus! Eine konkretisierte Frage quasi zur ReCORD-FL-Kohorte. Es heißt in der Kohorte, dass für die Person beobachtendes Abwarten vorbei ist. Also ist eine Therapie indiziert. Unsere Frage ginge in die Richtung, ob man dann das mit der CAR-T-Gruppe vergleichen kann. Wenn das beobachtende Abwarten vorbei ist – so verstehe ich das –, muss die Therapie begonnen werden. Wie lange könnte man da warten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Dreyling.

Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA): Ich möchte zuerst den Punkt der B-Symptomatik aufgreifen. Ich hatte gesagt, dass im richtigen Leben die B-Symptomatik bei vielleicht 10, 15 Prozent auftritt, meinetwegen 20 Prozent bei den Behandlungsbedürftigen. Das ist sicherlich nicht die Mehrheit der Patienten. Es ist nicht so, dass die Patienten mit B-Symptomatik aus der Studie ausgeschlossen worden wären, nein. Es ist nur so, dass sowohl im klinischen Alltag als auch in der Studie eine Behandlungsindikation vorliegt, wenn entweder eine ausgeprägte B-Symptomatik vorliegt, was bei diesen Erkrankungen sehr selten ist, oder Anämie und Thrombozytopenie, auch ein eher seltenes Ereignis. Das häufigste sind die Lymphknotengrößen, die zu einer anatomischen Verdrängung von anderen Strukturen führen können. Das ist die Hauptindikation.

Die zweite Frage mit dem „watch and wait“ habe ich nicht verstanden. Wir waren an der ELARA beteiligt, und wir haben nur Patienten eingeschlossen, die eine Therapieindikation hatten. Alles andere wäre für mich unethisch. Das würde dem Allgemeinverfahren der europäischen Zentren ganz klar entsprechen. Da sprechen wir mit einer Sprache. Ich bin fest davon überzeugt, dass auf jeden dieser Studienpatienten eine dieser Kriterien zutrifft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Dreger.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Eine Ergänzung zur B-Symptomatik. Martin, korrigiere mich, wenn ich etwas Falsches sage. Meines Wissens ist das kein etablierter Prognosefaktor beim folliculären Lymphom. Wir haben für die Erstellung unserer Stellungnahme eine Reihe von größeren Studien im Rezidivsetting zum folliculären Lymphom durchgeschaut. Es gibt nur ganz wenige Studien, bei denen die B-Symptomatik überhaupt erwähnt wird. Auch das mag reflektieren, dass das für die Vergleichbarkeit nicht so bedeutsam sein kann. Was jetzt – darauf spielen Sie an – das „wait and watch“ oder die tatsächliche Therapiebedürftigkeit im klassischen Sinn angeht: Die war, wie gesagt, im Studienprotokoll von ELARA nicht explizit gefordert, auch von ZUMA-5 interessanterweise nicht. Aber die allermeisten Patienten – so haben wir es in unserer Stellungnahme formuliert – waren tatsächlich refraktär auf die unmittelbar vorangegangene Therapie, von der wir davon ausgingen, dass sie eine Indikation hatte. Indirekt war damit die Therapiebedürftigkeit dokumentiert. Zwei Drittel hatten Bulky Disease. Das definiert schon die Therapieindikation. Einen großen Bias sehe ich über diese Lücke, die Besonderheit der Studie doch nicht gegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Noch einmal Herr Professor Dreyling.

Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA): Kurz als Ergänzung. Die B-Symptomatik hat ein bisschen die Funktion wie die LDH. Wenn wirklich eine ausgeprägte B-Symptomatik vorliegt, ist das für mich im klinischen Alltag eher ein Hinweis auf eine Transformation, das heißt, dass es gar kein richtiges folliculäres Lymphom ist. – Das nur als Nebenkick.

Wenn man solche zwei Kohorten vergleicht, sind die Risikofaktoren entscheidend: Wie viele Patienten sind refraktär, welche Therapielinie, wie viele Patienten POD24? Noch einmal: Sowohl in der ReCORD-FL als auch in der ELARA finden wir nicht die typischen FL-Patienten, sondern das ist ein kleines Segment davon. Die sind in beiden Serien für mich klinisch relativ ähnlich charakterisiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Dreyling. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur ganz kurz, weil ich weiß, Herr Kulig und Herr Bilek, dass Sie es sehr genau nehmen. In dem FLIPI, dem prognostischen Index, ist die B-Symptomatik beim follikulären Lymphom nicht enthalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Bilek, ist Ihre Frage beantwortet?

Herr Bilek: Ja, danke, das war sehr wertvoll für uns. – Dürfte ich eine weitere Frage stellen?

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

Herr Bilek: Sie haben in der Stellungnahme eine neue Berechnung der Rücklaufquoten hinsichtlich der PROs eingereicht. Können Sie vielleicht ein bisschen ausführen, wie Sie das gestaltet haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Templin.

Frau Dr. Templin (Novartis): Im Prinzip hat es sich so ergeben, dass wir in der ersten Einreichung, im Dossier, die Rücklaufquoten für die einzelnen Zeitpunkte nach der Infusion berechnet haben. Da war ein zusätzlicher Zeitpunkt enthalten, der End of Study Visit hieß. Darunter sind die Patienten gefallen, die die Studie beendet hatten, oder potenziell auch die Patienten, die nach 60 Monaten die Studie beenden. Das war zum ersten Datenschnitt noch gar nicht der Fall. Aber die Patienten, die vorzeitig ausscheiden, sind unter den End of Study Visit subsumiert worden. Wir haben die Neuberechnung mit dem neuen Datenschnitt zum Anlass genommen, das zu korrigieren, weil wir für die End of Study Visits patientenindividuell unterschiedliche Zeiträume beobachten und das nicht der gängigen Auswertestrategie entspricht. Deshalb haben wir den Patienten, die einen vorzeitigen Studienabbruch hatten, den jeweils entsprechenden Monat nach der Infusion zugeordnet. Dadurch haben wir eine Neuordnung der Rücklaufquoten berechnet. Das war ein Hinweis aus einem anderen Verfahren, dem Abemaciclib-Verfahren. Dort haben wir gesehen, dass es nicht Standard ist, dass man die Erhebung der Lebensqualität zu patientenindividuell unterschiedlichen Zeitpunkten macht. Das ist der Hintergrund dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Templin. – Herr Bilek, zufrieden?

(Herr Bilek: Ja, danke!)

Herr Kulig.

Herr Kulig: Ich hätte dazu eine Nachfrage. Ganz ist uns noch nicht klar, wie die künstliche Synchronisierung die Rücklaufquoten erhöht. Zu den PROs gibt es zum Zeitpunkt Baseline-Screening – das ist der Baseline-Zeitpunkt – 81 Prozent Rücklauf. Zum Monat 6 sind es noch 63 Prozent. Zum Monat 6 ist noch niemand verstorben. Sie haben das mit End of Treatment Visit begründet. End of Treatment, es ist eine Einmalgabe. Zum Monat 18 ist weitaus weniger als 70 Prozent Rücklaufquote, obwohl zu diesem Zeitpunkt nur 8 Patienten verstorben sind. Wie gesagt, uns ist nicht ganz klar, wie die Rücklaufquoten auf über 70 Prozent kommen können.

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

Frau Dr. Templin (Novartis): Es sind zwei verschiedene Punkte. Das End of Study Visit ist nicht End of Treatment, sondern die Patienten, die die Nachverfolgung abgebrochen haben. Es gab einige Patienten, die vorzeitig ausgeschieden sind.

Der andere Punkt. Dass die Rücklaufquoten in den ersten 6 Monaten abgenommen haben, obwohl kein Patient verstorben war, lag daran, dass in diesen 6 Monaten Patienten die Studie verlassen haben und demnach keine Fragebögen mehr beantwortet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kulig.

Herr Kulig: Dass wirklich so viele Patienten die Studie verlassen haben, konnten wir von den geplanten Erhebungszeiten her nicht so ganz nachvollziehen. Sie haben die Studie verlassen,

haben ihre Einverständniserklärung zurückgezogen? Wir wollten klarbekommen: Was heißt „die Studie verlassen haben“ und somit keine Angaben von den Patienten mehr kamen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Templin.

Frau Dr. Templin (Novartis): Wenn ich es richtig im Kopf habe, sind es nur 4 Patienten gewesen, die innerhalb der ersten 6 Monate den Informed Consent zurückgegeben haben und damit keine weitere Nacherhebung zu den Endpunkten angedient bekommen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kulig.

Herr Kulig: Diese Zahl haben wir auch gefunden. Wie gesagt, ich kann es nur zurückgeben. Das würde aber bei den wenigen ausgeschiedenen Patienten für uns nicht die niedrigen Prozentangaben der Fragebögen erklären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Ludwig vom GKV-SV.

Frau Dr. Ludwig: Vielen Dank. – Ich hätte zunächst eine Frage an die Stellungnehmer aus der Klinik und eine an den pU. In der Fachinformation von Tisacel ist keine Bridging-Therapie vorgesehen. In der ELARA-Studie haben, glaube ich, 44 der 98 Teilnehmenden eine Bridging-Therapie erhalten. Wie sieht das bei Ihnen in der Praxis aus? Bekommen die Patienten in der Regel eher eine Bridging-Therapie? In welchen Fällen ist das genau notwendig, und welchen Einfluss hat das auf die Therapie, auf den Verlauf und auch auf das Outcome?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Ludwig. – Herr Dreyling.

Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA): Fangen wir hinten an: Welche Auswirkungen hat das? Dazu gibt es ganz valide Daten, die allerdings vom aggressiven Lymphom abgeleitet sind, nämlich dass die Patienten mit Bridging-Therapie eine schlechtere Prognose haben. Das hängt damit zusammen, dass das die Aggressivität der Erkrankung widerspiegelt. Zu den Auswertungen aus dem deutschen Register kann sicherlich Herr Dreger noch etwas sagen. Beim DLBCL würde man sagen, dass man bei fast allen Patienten ein Bridging durchführen muss.

Beim folliculären Lymphom ist es so, dass das tendenziell weniger der Punkt ist. Trotzdem: In der Zeit, bis das Präparat hergestellt ist, müssen wir, wenn die Patienten zum Beispiel relativ spät kommen und eine relativ große Tumormasse haben, bevor wir ein Risiko für den Patienten eingehen, eine solche Bridging-Therapie durchführen. Sie haben mich jetzt erwischt; ich weiß nicht auswendig, wie die Prozentquote bei unseren Patienten ist. Das ist aber egal; es ist eine zu kleine Anzahl. Die 40 Prozent in der Studie halte ich für relativ realistisch. Sie ist deutlich niedriger als beim aggressiven Lymphom. Wie gesagt, für mich ist es ein Spiegel, dass das nicht das klassische indolente Lymphom ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Da sind wir wieder bei Ihrer Frage, Herr Bilek, wann man von akuter und sofortiger Behandlungsbedürftigkeit ausgehen muss und wie das mit der Zeitverzögerung wegen der notwendigen Produktionsprozesse aussieht. – Herr Professor Dreger.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Herr Dreyling hat es korrekt beschrieben. Letztlich ist Bridging einerseits eine behandlerindividuelle Entscheidung. Andererseits reflektiert es zweifellos die Aggressivität der Erkrankung. Die Daten bei den aggressiven Lymphomen zeigen, dass nur 20 Prozent der Patienten in der Real World kein Bridging bekommen haben. Die laufen gar nicht schlecht. Am besten laufen die Patienten, die ein Bridging bekommen haben und das erfolgreich war. Das heißt, es ist tatsächlich zum Tumor-Debulking oder zu einer Tumorkontrolle gekommen. Die schlechtesten sind die Patienten, die ein Bridging bekommen, das aber nicht funktioniert. Die verlieren nur Zeit und haben hinterher im Zweifel mehr Tumor als vorher und zusätzlich die Toxizität. Deswegen ist zumindest bei den aggressiven Lymphomen die Frage, ob das Bridging überhaupt irgendeinen Sinn macht, zumindest mit dem Ziel, den Tumor zu debulken, nicht beantwortet. Manchmal ist es nötig, damit der Patient überhaupt die CAR-T-Zell-Therapie erreichen kann und nicht vorher schon dem Lymphom oder den Komplikationen erliegt. Dieses Problem dürfte sich aber beim

follikulären Lymphom, wie Herr Dreyling schon andeutete, deutlich seltener stellen. Ich denke, es muss für diesen Moment offenbleiben, ob Bridging eine gute oder schlechte Idee ist. Das ist zunächst einmal von der präliminären Evidenz, die man hat, die allerdings nicht belastbar und richtungsweisend ist, abhängig zu machen, zum anderen von den individuellen Gegebenheiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreger. – Frau Luginbuehl, bitte.

Frau Prof. Dr. Luginbuehl (Novartis): In der Subgruppenanalyse hatten wir uns Patienten mit und ohne Bridging angeschaut. Zumindest jetzt hat sich kein Unterschied ergeben. Mit ein Grund, warum das in der Fachinformation nicht aufgeführt ist, ist, weil es, wie schon erklärt wurde, patientenindividuell ist und die Daten keinen Unterschied machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Ludwig, Sie hatten mehrere Fragenteile.

Frau Dr. Ludwig: Vielen Dank. – Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Die FDA hat für Tisacel beim folliculären Lymphom eine Phase-III-Studie beauftragt, gegen Investigator's Choice. Sind da genau die Patienten eingeschlossen wie hier im Anwendungsgebiet, also mit mindestens zwei Vortherapien, und können Sie uns schon etwas zu den Vergleichstherapien sagen, also die, die im Vergleichsarm akzeptiert werden? Sind dazu Zwischenanalysen geplant? Denn das Studienende ist laut FDA erst Dezember 2028.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Ludwig. – Frau Dr. Templin, bitte.

Frau Dr. Templin (Novartis): Es ist so, dass das Studienprotokoll momentan noch von der FDA reviewt wird und wir dazu tatsächlich noch keine näheren Informationen haben. Sie haben recht, die Studie ist durch die FDA beauftragt. Finale Ergebnisse sind für 2028 prognostiziert. Die Vergleichstherapien werden mit der FDA momentan noch diskutiert. Es ist angedacht, dass es ein Vergleich gegen Standard of Care mit verschiedenen Therapieoptionen sein soll. Das liegt aber noch nicht fest. Da stehen die gängigen Optionen wie R-CHOP, Bendamustin/Rituximab, Lenalidomid/Rituximab usw. zur Auswahl. Wie gesagt, das ist momentan noch unter Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Templin. – Frau Ludwig, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Dr. Ludwig: Ja, das beantwortet sie. – Nur noch eine kleine Rückfrage: Wissen Sie vielleicht, ob da im Vergleichsarm Stammzelltransplantationen dabei wären? Oder können Sie das auch noch nicht sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Templin.

Frau Dr. Templin (Novartis): Ich gehe davon aus, dass das nicht im Vergleichsarm sein wird. Es wird eine relativ kleine Studie sein. Ich glaube, es ist angedacht, 110 Patienten einzuschließen. Von daher gehe ich davon aus, dass gängige medikamentöse Vergleichstherapien eingesetzt werden. Die Einschlusskriterien sind natürlich auch unter Diskussion. Aber da wir ein recht breites Label haben, das die Patienten ab der dritten Linie komplett einschließt, gehe ich davon aus, dass es vergleichbare Einschlusskriterien sein werden. Aber wie gesagt, es ist noch offen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Ludwig, okay?

Frau Dr. Ludwig: Ja, okay. Wenn ich direkt anschließen darf, hätte ich noch eine kurze Frage an den pU, –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Dr. Ludwig: – und zwar zu den patientenberichteten Endpunkten Lebensqualität und Morbidität. In der ELARA-Studie haben Sie, was uns ein bisschen überrascht hat, in den ersten

drei Monaten nach der Infusion keine Erhebungen gemacht. Das fanden wir etwas ungewöhnlich, weil es aus unserer Sicht interessant gewesen wäre, zu wissen: Wie geht es den Patienten nach der Infusion? Können Sie uns etwas über die Gründe sagen, warum das so passiert ist?

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

Frau Dr. Templin (Novartis): Ich kann ihnen dazu leider keine Gründe nennen. Es war im Studienprotokoll von Anfang an so präspezifiziert, dass in den gängigen Drei-Monats-Abständen die Lebensqualität erhoben wird, über den gesamten Studienverlauf hin. Mittlerweile haben wir Daten bis 24 Monate mit einer sehr hohen Rücklaufquote. Zu den ersten drei Monaten kann ich keine Gründe nennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Ludwig, ist Ihre Frage beantwortet?

(Frau Dr. Ludwig: Okay, vielen Dank!)

Danke schön. – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Danke. – Ich habe eine Rückfrage an Herrn Professor Dreyling. Sie haben gerade betont, dass das Nebenwirkungsprofil anscheinend etwas günstiger ist im Vergleich zu den aggressiven Lymphomen. Das ist bemerkenswert, weil es dasselbe Produkt ist. Bezog sich das auf die Akuttoxizität oder auch auf die mittel- bis langfristige Toxizität? Da hat sich bei den aggressiven Lymphomen gezeigt, dass es zu langandauernden Zytopenien mit Infektgefährdung kommen kann. Ist das hier auch anders?

Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA): Das bezieht sich vor allen Dingen auf die Akuttoxizität. Das heißt, die infusionsassoziierten entzündlichen Symptome und die neurologischen Symptome, die mit den gleichen Präparaten – nicht nur diesem Präparat, sondern auch anderen Präparaten – behandelt werden, treten beim folliculären Lymphom seltener auf als beim DLBCL. Bei den Spättoxizitäten, so muss ich sagen, übersehe ich die Daten nicht. Ich vermute, dass der Unterschied nicht so deutlich ist. Aber vielleicht weiß das Herr Dreger.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Dreyling. – Herr Professor Dreger, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Herr Dreyling hat völlig recht, die Akuttoxizitäten sind beim folliculären Lymphom weniger prominent. Das liegt an der Biologie der Erkrankung und weniger am Produkt selber. Denn die ganze Aktivierung der Tumorzellen ist eine viel geringere als beim aggressiven B-Zell-Lymphom. Deswegen sind die sekundären Prozesse, auch die Geschwindigkeit des Tumorzerfalls wahrscheinlich geringer. Die Hauptproblematik, was die Mortalitätsaspekte der Nebenwirkungscharakteristika der CAR-T-Zell-Therapie beim aggressiven Lymphom angeht – darauf hat Herr Dreyling schon angespielt –, sind die Immundefizienzen, die wir sehen, dass wir eine verminderte oder phasenweise ausgeschaltete B-Zell-Funktion haben. Auch die T-Zell-Funktion, so ist die Erfahrung, ist bei den aggressiven Lymphomen über Monate teils deutlich kompromittiert. Wir haben in unserer Analyse gesehen, dass bei den aggressiven B-Zell-Lymphomen 80 Prozent der Non-Relapse-Mortality, wenn man es aus dem TransNet-Bereich übertragen möchte, auf Infektionen zurückzuführen sind. Das ist sicher eine Geschichte, die bei weiterer Studiauswertung oder bei Konzeption neuer Studien unbedingt berücksichtigt werden muss: dass man ein Immunstatusmonitoring macht und sich anschaut, was man mit dem Produkt vielleicht anrichtet, auch im Hinblick darauf – Frau Holtkamp hat es angesprochen –, dass es noch weitere immuntherapeutisch wirksame Modalitäten gibt, mit denen das vielleicht interagieren kann, was für die Sequenzierung bedeutsam wäre. Das ist sicher ein wichtiger Aspekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dreger. – Herr Wörmann, eine Ergänzung? – Okay. Frau Holtkamp, ist Ihre Frage beantwortet?

(Frau Dr. Holtkamp: Ja, vielen Dank, das war hilfreich!)

Danke schön. – Herr Bilek von der FB Med.

Herr Bilek: Ich habe noch eine Frage an den pU. Sie haben zur Stellungnahme einen neuen Datenschnitt eingereicht. Gibt es einen konkreten Anlass dafür, dass Sie diesen Datenschnitt jetzt gerade gezogen haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Templin.

Frau Dr. Templin (Novartis): Im Studienprotokoll ist vorgesehen, dass zu regelmäßigen Abständen Datenschnitte durchgeführt werden. Das ist jetzt im halbjährlichen Rhythmus passiert. Die Daten werden zum ASH, also im Dezember, publiziert werden. Es ist einfach ein regelmäßiger Abstand.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also prädefiniert?

Frau Dr. Templin (Novartis): Die konkreten Zeitpunkte sind nicht präspezifiziert. Es ist vorgesehen, in regelmäßigen Abständen Datenschnitte durchzuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Okay, Herr Bilek? – Danke. Ich sehe keine weiteren Fragen mehr. Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, die vergangene Stunde Revue passieren zu lassen. Machen Sie das wieder, Herr Dr. Stemmer?

Herr Dr. Stemmer (Novartis): Vielen Dank für die Fragen und für die intensive Diskussion zum Stellenwert von Kymriah. Besonders danken möchte ich an dieser Stelle den Experten aus der Klinik für ihre Bewertung. Wir haben sehr viel zur Methode diskutiert, zu Confoundern und zum indirekten Vergleich. Ich möchte vor diesem Hintergrund die hohe Wirksamkeit von Kymriah betonen. Wir haben stark vorbehandelte Patienten mit hohem Behandlungsbedarf. Für diese Patienten bewirkt Kymriah ein hohes Ansprechen, vor allem größere Überlebensraten. Es verbessert aus unserer Sicht deswegen die Prognose deutlich. Die Nebenwirkungen treten zeitlich stark begrenzt auf. In der Gesamtschau ist daher aus unserer Sicht die Quantifizierung des Zusatznutzens von Kymriah möglich und sollte in entsprechend hohem Ausmaß erfolgen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Stemmer! Herzlichen Dank an die drei Kliniker, herzlichen Dank an die Vertreter des pU, die Fragen beantwortet haben, selbstverständlich auch an die Fragesteller! Wir werden das, was diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen.

Damit können wir diese Anhörung beenden. Denjenigen, die uns verlassen, wünsche ich einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 16:03 Uhr