



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

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

Tisagenlecleucel (DLBCL)

Vom 7. März 2019

Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekosten	25
4.	Verfahrensablauf	25
5.	Beschluss	27
6.	Anhang	40
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	40
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b>	<b>49</b>
1.	Bewertungsgrundlagen	49
2.	Bewertungsentscheidung	49
2.1	Nutzenbewertung	49
2.1.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	49
2.1.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	49
2.1.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	49
2.1.4	Therapiekosten	49
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b>	<b>50</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	51
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	54
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	55
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	55
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	57
5.1	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH	57
5.2	Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH	109
5.3	Stellungnahme der Roche Pharma AG	119
5.4	Stellungnahme der medac GmbH	126

5.5	Stellungnahme der Servier Deutschland GmbH .....	131
5.6	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. 140	
5.7	Stellungnahme der bluebird bio Germany GmbH .....	150
5.8	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH.....	158
5.9	Stellungnahme der Celgene GmbH .....	179
5.10	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V. ....	199
5.11	Stellungnahme der Miltenyi Biotec GmbH .....	210
5.12	Stellungnahme der DGHO (Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie), DAG-KBT (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation) und GLA (German Lymphoma Alliance).....	218
5.13	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....	261
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>269</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	269

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

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

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

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 einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

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

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

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

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Tisagenlecleucel ist der 15. September 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 14. September 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Tisagenlecleucel zur Behandlung des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms 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 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 17. Dezember 2018 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 G18-11) 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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nicht abgestellt.

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

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

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel (Kymriah®) gemäß Fachinformation**

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

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel wie folgt bewertet:

Der G-BA stuft das Ausmaß des allein aus rechtlicher Sicht nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V zu unterstellenden Zusatznutzens von Tisagenlecleucel als Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies derzeit nicht zulässt.

Begründung:

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie liegen die Ergebnisse der einarmigen pivotalen Phase II-Studie JULIET, die supportive Fall-Serie von Schuster et al. von 2017<sup>2</sup> sowie indirekte Vergleiche gegenüber historischen Kontrollen vor.

#### Fall-Serie von Schuster et al. (2017)

In der Fall-Serie von Schuster et al. (2017) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Tisagenlecleucel in 23 Patienten mit DLBCL untersucht. Für diese Fall-Serie fehlen relevante Informationen bezüglich der Studienmethodik (z.B. Operationalisierung der Endpunkte) und der Studiencharakteristika (z.B. Studienverlauf, Protokollverletzungen). Darüber hinaus ist unklar, wie groß der Anteil der Patienten mit nachweisbarer Erkrankung nach Primärtherapie ist. Diese Patienten sind nicht von dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel umfasst. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten wird die Fall-Serie von Schuster et al. von 2017 für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

#### Studie JULIET

Bei der Studie JULIET handelt es sich um eine einarmige, multizentrische Phase II-Studie zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tisagenlecleucel bei erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL.

Die JULIET-Studie enthält zwei Patientenkohorten. In die Hauptkohorte wurden Patienten eingeschlossen, welche Tisagenlecleucel aus der amerikanischen Produktionsstätte erhielten, wogegen Kohorte A aus Patienten besteht, für die Tisagenlecleucel in der

<sup>2</sup> Schuster et al. (NCT02030834): „Phase IIa study of redirected autologous T cells engineered to contain ANTI-CD19 attached to TCRζ and 4-1BB signalling domains in patients with chemotherapy relapsed or refractory CD19+ Lymphomas“

europäischen Produktionsstätte hergestellt wurde. Da es sich bei der vorliegenden Studie zu Tisagenlecleucel um eine offene und nicht-randomisierte Phase II-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential für alle Endpunkte ausgegangen.

Die Studie wird an 27 Studienzentren in Amerika, Australien, Asien und Europa durchgeführt und ist derzeit noch laufend. Tisagenlecleucel wurde im Rahmen einer einmaligen intravenösen Infusion appliziert. Eine wiederholte Gabe von Tisagenlecleucel war in der Studie nicht vorgesehen. Die Patienten wurden nach Erhalt der Tisagenlecleucel-Infusion im Rahmen der primären, sekundären oder Überlebens-Nachbeobachtung monitoriert.

Der pharmazeutische Unternehmer legt insgesamt vier Datenschnitte der JULIET-Studie vor (8. März 2017, 6. September 2017, 8. Dezember 2017, 21. Mai 2018). Mit Ausnahme der primären Analyse vom 8. März 2017 waren diese nicht a priori geplant. Nach Auskunft des pharmazeutischen Unternehmers erfolgten die Datenschnitte vom 6. September und 8. Dezember 2017 nach Absprache mit der europäischen Zulassungsbehörde und der Datenschnitt vom 21. Mai 2018 für das japanische Zulassungsverfahren. Der Einschluss der Patienten in die JULIET-Studie und die Verabreichung der ausstehenden Infusionen für bereits eingeschlossene Patienten war erst zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes vom 21. Mai 2018 abgeschlossen. In seinem Dossier berichtet der pharmazeutische Unternehmer die drei aktuelleren Datenschnitte als Zusatzanalysen. Jedoch fehlen für diese Datenschnitte wichtige Angaben zum Verlauf und zur Durchführung der JULIET-Studie zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnittes. So war anhand der vorgelegten Zusatzanalysen kein ganzheitlicher Überblick über den Studienverlauf und den Patientenfluss zum jeweiligen Datenschnitt möglich. Darüber hinaus fehlen Angaben zur verabreichten Begleitmedikation (z.B. Brückenchemotherapie, Chemotherapie zur Lymphozytendepletion), Angaben zur Nachbeobachtungszeit der unerwünschten Ereignisse sowie eine Übersicht der Protokollverletzungen und Protokolländerungen zum jeweiligen Datenschnitt.

Im Rahmen seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer Angaben zum Patientenfluss der Studie vor Verabreichung der Tisagenlecleucel-Infusion für alle Datenschnitte nach. Es sind allerdings für die Datenschnitte vom 6. September 2017, 8. Dezember 2017 und 21. Mai 2018 weiterhin keine Angaben zu Protokolländerungen und Protokollverletzungen, zum Studienverlauf nach Verabreichung von Tisagenlecleucel, zu verabreichten Begleitmedikationen, zur medianen Beobachtungsdauer der verschiedenen Nachbeobachtungsphasen der Studie und zur medianen Beobachtungsdauer der Nachbeobachtung für unerwünschte Ereignisse vorhanden.

Im Nachgang zur mündlichen Anhörung legt der pharmazeutische Unternehmer weitere Angaben zum Datenschnitt vom 21. Mai 2018 vor (Protokolländerungen, Protokollverletzungen, mediane Dauer der Nachbeobachtung für unerwünschte Ereignisse). Zum Patientenfluss nach Tisagenlecleucel-Infusion reicht der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich Angaben zur Anzahl der Patienten, die die Nachbeobachtung abgebrochen haben, sowie die Gründe für den Abbruch der Nachbeobachtung ein. Es geht aus den Unterlagen nicht hervor, ob sich die Angaben auf die Gesamtnachbeobachtung oder eine bestimmte Nachbeobachtungsphase (z.B. primär, sekundär) beziehen. Es bleibt somit unklar in welcher Nachbeobachtungsphase sich die Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnittes befanden, wie viele Patienten die jeweilige Nachbeobachtungsphase abgebrochen haben und was die jeweiligen Abbruchgründe waren. Darüber hinaus fehlen weiterhin konkrete Angaben zu verabreichten Begleitmedikationen, zur medianen Zeit zwischen Screening und Tisagenlecleucel-Infusion bzw. zwischen Studieneinschluss und Tisagenlecleucel-Infusion, zur medianen Dauer der Nachbeobachtung ab dem Zeitpunkt der Tisagenlecleucel-Infusion und zur medianen Dauer der verschiedenen Nachbeobachtungsphasen. Zu dem primären

Datenschnitt vom 8. März 2017 wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine weiteren Unterlagen nach der mündlichen Anhörung nachgereicht.

Da der Studienverlauf und die Studiendurchführung der JULIET-Studie zu den Datenschnitten vom 6. September 2017, 8. Dezember 2017 und 21. Mai 2018 nicht vollständig nachvollzogen werden können, sind diese Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Für den Datenschnitt vom 8. März 2017 liegt ein Studienbericht vor. Es fehlen Angaben zur medianen Dauer der sekundären Nachbeobachtungsphase und der Überlebensnachbeobachtung sowie die mediane Dauer für die Nachbeobachtung der unerwünschten Ereignisse. Zudem sind diese Daten aufgrund der zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossenen Rekrutierung der Patienten in die JULIET-Studie und der sehr kurzen medianen Nachbeobachtungsdauer von nur 3,71 Monaten mit starken Unsicherheiten behaftet.

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnittes vom 8. März 2017 waren 147 Patienten in die Studie eingeschlossen (ITT-Population (Enrolled Set)). Zwischen dem Einschluss in die Studie und dem Erhalt der Tisagenlecleucel-Infusion lagen im Median 54 Tage. Von den eingeschlossenen Patienten hatten 43 Patienten die Studie vor Erhalt der Tisagenlecleucel-Infusion abgebrochen. Das entspricht in etwa 30 % der Studienpopulation. Die Gründe für den Studienabbruch waren größtenteils Tod und die Entscheidung des Arztes. Für 5 eingeschlossene Patienten stand zum Zeitpunkt des Datenschnittes die Infusion noch aus. Somit wurden 99 Patienten mit Tisagenlecleucel behandelt. Alle Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben, werden in der JULIET-Studie als „Full Analysis Set“ (FAS) bzw. Safety Set definiert und im Folgenden als FAS-Population bezeichnet.

Nach Studieneinschluss folgte eine mehrwöchige Prä-Infusionsphase in der die Patienten zur Stabilisierung der Erkrankung eine oder mehrere Brückenchemotherapie(n) bis zur Fertigstellung und Infusion von Tisagenlecleucel erhalten konnten. Dies war für etwa 90 % der FAS-Population der Fall. Informationen zum Erhalt einer Brückenchemotherapie für die ITT-Population sind nicht vorhanden. Die am häufigsten verabreichten Wirkstoffe waren Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Etoposid, Cytarabin, Cisplatin und Cyclophosphamid. Danach schloss sich die Lymphozytendepletionsphase an, in der dem Patienten 2 bis 14 Tage vor der Infusion von Tisagenlecleucel eine lymphozytendepletierende Chemotherapie verabreicht wurde. Bezogen auf die ITT-Population erhielten 95 Patienten eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion. 73 Patienten erhielten eine Therapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid und 19 Patienten eine Therapie mit Bendamustin. Für drei Patienten liegen keine Informationen zu verabreichten Wirkstoffen vor.

Zum Datenschnitt vom 8. März 2017 befanden sich 40 Patienten der FAS-Population in der primären Nachbeobachtungsphase und 59 Patienten hatten diese abgebrochen. Von den 59 Patienten, die die primäre Nachbeobachtung abgebrochen hatten, traten 36 Patienten in die sekundäre Nachbeobachtungsphase ein. Hauptgründe für den Abbruch der primären Nachbeobachtung waren Tod (n = 10) und Krankheitsprogression (n = 45). Im weiteren Studienverlauf brachen 12 Patienten die sekundäre Nachbeobachtung ab, hauptsächlich aufgrund von Todesereignissen (n = 10). Zum Zeitpunkt des primären Datenschnittes befanden sich 7 Patienten in der Überlebens-Nachbeobachtung und 2 Patienten in der Studie CTL019A2205B zur Langzeitnachbeobachtung. Für 7 Patienten der FAS-Population ist unklar, in welcher Nachbeobachtungsphase sich diese Patienten befanden oder ob sie ohne weitere Nachbeobachtung aus der JULIET-Studie ausgeschieden sind. Angaben zur medianen Beobachtungszeit der einzelnen Nachbeobachtungsphasen liegen nicht vor.

Antineoplastischen Therapien nach der Tisagenlecleucel-Infusion umfassten größtenteils monoklonale Antikörper in 22,2 % der Patienten (inklusive Nivolumab und Rituximab) sowie verschiedene Zytostatika. Der Anteil von Patienten mit einer Stammzelltransplantation (SZT) nach Tisagenlecleucel-Infusion ist im Studienbericht in den Patient Data Listings enthalten, welche jedoch nicht verfügbar waren. In der neuesten Publikation zur JULIET-Studie von Schuster et al.<sup>3</sup>, welche sich auf den Datenschnitt vom 8. Dezember 2017 bezieht, wird auf 6 Patienten verwiesen, welche aufgrund eines mangelnden Ansprechens auf Tisagenlecleucel eine hämatopoetische SZT erhalten haben (5 Patienten mit allogener SZT und 1 Patient mit autologer, gefolgt von einer allogenen SZT).

Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit des Produktes und die damit häufig verbundene Verabreichung einer Brückenchemotherapie als auch die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der ITT-Population adäquat abbilden. Die Betrachtung der ITT-Population bezieht zudem die Tatsache mit ein, dass für einen Teil der stark vortherapierten und häufig schnell progredienten Patienten eine möglicherweise schneller verfügbare, alternative Behandlungsoption durch die Wartezeit auf Tisagenlecleucel nicht zur Verfügung stand. Die Problematik des verhältnismäßig langen Zeitraums zwischen Studieneinschluss und Tisagenlecleucel-Infusion wurde auch im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens vor dem Hintergrund des Krankheitszustandes der hier betrachteten Patienten diskutiert. Die Herstellungszeit betrug in der JULIET-Studie zwischen 30 und 357 Tagen (Median 54 Tage). Durch diesen langen Herstellungszeitraum und dem damit verbundenen hohen Anteil an Patienten, die bereits vor Infusion aus der JULIET-Studie ausgeschieden sind (30 % der Studienpopulation), ist es wahrscheinlich, dass die Betrachtung der Studienergebnisse auf Basis der infundierten Patienten (FAS-Population) einem verzerrenden Selektionseffekt unterliegt. So zeigen sich Unterschiede der Patientencharakteristika der FAS-Population im Vergleich zu denen der ITT-Population. Die FAS-Population ist tendenziell jünger, hat einen besseren Performance Status und weniger Patienten mit >5 Vortherapien. Hinsichtlich des IPI sind in der FAS-Population im Vergleich zur ITT-Population etwa 10 % mehr Patienten mit einem günstigeren Risikoscore von < 2 enthalten.

Zusätzlich zu den großen Unsicherheiten des verwertbaren Datenschnittes vom 8. März 2017 aufgrund der nicht abgeschlossenen Rekrutierung und der sehr kurzen medianen Nachbeobachtungszeit sind im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers für diesen Datenschnitt für das Gesamtüberleben keine Überlebenszeitanalysen unter Berücksichtigung der ITT-Population aufgeführt. Für den Datenschnitt vom 8. Dezember 2017 liegen Auswertungen zum Gesamtüberleben für die ITT-Population im EPAR<sup>4</sup> vor, jedoch ist dieser Datenschnitt aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Zudem reicht der pharmazeutische Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahme Analysen zum Gesamtüberleben der ITT-Population zum Datenschnitt vom 21. Mai 2018 ein. Jedoch fehlen hierzu Angaben zu den Zensierungsgründen sowie deren Häufigkeit und die Anzahl der Todesfälle kann anhand der nachgereichten Unterlagen zum Patientenfluss nach Tisagenlecleucel-Infusion nicht nachvollzogen werden. Im Nachgang zur mündlichen Anhörung verweist der pharmazeutische Unternehmer bezüglich der Zensierungsgründe auf den Studienbericht zum primären Datenschnitt vom 8. März 2017 und auf die Publikation von Schuster et al.<sup>3</sup> Die Publikation von Schuster et al. bezieht sich

<sup>3</sup> Schuster S.J. et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2019.

<sup>4</sup> European Public Assessment Report- Kymriah (19.09.2018)

jedoch auf den Datenschnitt vom 8. Dezember 2017. Somit liegen für die ITT-Population keine Angaben zur Häufigkeit der Zensierungsgründe für den Datenschnitt vom 21. Mai 2018 vor. Überlebenszeitanalysen für die ITT-Population bezogen auf den einzigen für die Nutzenbewertung verwertbaren Datenschnitt vom 8. März 2017 reicht der pharmazeutische Unternehmer nicht nach.

Zu beanstanden ist, dass vom pharmazeutischen Unternehmer nicht alle als notwendig erachteten Informationen zu dem aktuellsten Datenschnitt vorgelegt wurden, obschon in der am 17. Dezember 2018 veröffentlichten Nutzenbewertung als auch in der mündlichen Anhörung am 29. Januar 2019 auf die Defizite der vom pharmazeutischen Unternehmer aufbereiteten Datengrundlage hingewiesen worden ist. Insgesamt können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.

### Historische Vergleiche

Der pharmazeutischen Unternehmer legt für die Wirksamkeitsendpunkte der JULIET-Studie indirekte historische Vergleiche vor. Die im Dossier vorgelegten Daten zur historischen Vergleichspopulationen stammen aus den zwei Studien SCHOLAR-1 und CORAL. Darüber hinaus stellt der pharmazeutische Unternehmer mit seiner Stellungnahme auf einen indirekten historischen Vergleich zu Patientendaten der Studie von Eyre et al. ab.

#### *Studie SCHOLAR-1*

Die Studie SCHOLAR-1 ist eine internationale, retrospektive Studie, die Patientendaten aus insgesamt vier Studien umfasst.

Bei den Daten der „MD Anderson Cancer Center (MDACC)“-Studie und der Studie des „Specialized Program of Research Excellence (SPORE)“ der „Mayo Clinic and University of Iowa“ (MC/IA) handelt es sich um Beobachtungsstudien. In die MDACC-Studie wurden Patienten mit r/r DLBCL und TFL nach zwei vorangegangenen Therapielinien eingeschlossen. Die vorangegangenen Therapielinien mussten eine Rituximab-haltige Chemotherapie und ein Salvage-Platin-haltige Chemotherapie umfassen. In die MC/IA-Studie wurden Patienten mit neu diagnostiziertem Lymphom eingeschlossen und deren Behandlung bzw. Krankheitsstatus prospektiv dokumentiert.

Zudem enthält die SCHOLAR-1 Studie Daten aus der Follow-Up Phase von zwei randomisierten, kontrollierten Phase III-Studien. In die Studie LY.12 der „National Cancer Institute of Canada (NCIC) Cancer Trials Group (CTG)“ wurden Patienten mit einem Rezidiv nach einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie eingeschlossen. Die Studienmedikation bestand aus zwei verschiedenen Salvage-Chemotherapie-Regimen. Die Phase III-Studie CORAL (Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma) der „French Lymphoma Academic Research Organization (LYSARC)“ beinhaltet Patienten mit einem nach einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie primär rezidivierten DLBCL. Die Studienmedikation bestand auch in dieser Studie aus zwei verschiedenen Salvage-Chemotherapie-Regimen mit dem Ziel im Anschluss eine konsolidierende autologe SZT durchzuführen. Nach der SZT erfolgte eine weitere Randomisierung auf beobachtendes Abwarten oder eine Erhaltungstherapie mit Rituximab.

Entsprechend der vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Kriterien für die Selektion der historischen Vergleichspopulation sind auch Patienten der SCHOLAR-1-Studie mit primär refraktärem DLBCL umfasst (etwa 28 % der Studienpopulation). Diese Patientenpopulation liegt außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes von Tisagenlecleucel. In der SCHOLAR-1 Studie wurden zwar Subgruppenanalysen für das

Merkmal „Anzahl der Vortherapien“ durchgeführt, jedoch liegen keine Baseline-Charakteristika für die spezifische Patientenpopulation mit mindestens 2 Vortherapien vor. Der pharmazeutische Unternehmer adressiert in seiner Stellungnahme die Nachreichung des historischen Vergleichs zur SCHOLAR-1-Studie mit Ausschluss der primär rezidierten Patienten, reicht jedoch weiterhin keine Patientencharakteristika für die so selektierte historische Vergleichspopulation ein. Daher bleibt unklar, ob die Patientenpopulation der SCHOLAR-1 Studie ohne Berücksichtigung der Patienten mit primär refraktärem DLBCL mit den Patientencharakteristika der JULIET-Studie hinreichend vergleichbar ist. Bei Betrachtung der Gesamtpopulation der SCHOLAR-1 Studie zeigen sich relevante Unterschiede zu den Patientencharakteristika der JULIET-Studie, beispielsweise bezüglich des ECOG Performance Status, des IPI-Wertes und der Anzahl vorheriger Therapielinien.

### *Studie CORAL*

Die Phase III-Studie CORAL stellt eine der vier Studien dar, aus der die Patientendaten in die oben beschriebene SCHOLAR-1 Studie eingehen. Die CORAL-Studie umfasst Patienten mit einem primär rezidierten DLBCL, welche im Rahmen der Studie in der zweiten Therapielinie eine Salvage-Chemotherapie (R-ICE<sup>5</sup> oder R-DHAP<sup>6</sup>), mit dem Ziel im Anschluss eine autologe SZT durchzuführen, erhielten. Von den 481 eingeschlossenen Patienten konnten 255 einer autologen SZT zugeführt werden. Diese Patienten wurden erneut randomisiert und erhielten entweder eine Erhaltungstherapie mit Rituximab oder wurden ausschließlich beobachtet. Die Studie wurde zwischen Juli 2003 und Juni 2008 in Studienzentren in Amerika, Australien und Europa durchgeführt.

In dem vorgelegten historischen Vergleich des pharmazeutischen Unternehmers werden zum einen die Patienten der CORAL-Studie betrachtet, welche nach Durchführung der autologen SZT ein Rezidiv erlitten (n = 71) und somit eine Drittlinientherapie benötigten. Zum anderen werden Patienten berücksichtigt, die im Rahmen der Studie keine autologe SZT erhalten haben und für die Daten bezüglich der Drittlinientherapie verfügbar waren (n = 203). Die Erhebung der Daten für die Drittlinienchemotherapie wurde retrospektiv im Rahmen eines Protokollamendments der CORAL-Studie definiert und separat publiziert. Die Methodik und der Zeitpunkt der retrospektiven Datenerhebung kann anhand der vorliegenden Informationen nicht nachvollzogen werden. Die Publikation der Daten erfolgte erst in den Jahren 2016<sup>7</sup> und 2017<sup>8</sup>. Somit lagen zwischen Studienende und Datenerhebung 8 bzw. 9 Jahre. Es ist unklar, wieviel Zeit zwischen dem Auftreten der Ereignisse und deren Dokumentation lag, welche Bemühungen durchgeführt wurden um Datenvollständigkeit zu erreichen und wie Zensierungen vorgenommen wurden. Dies führt zu Unsicherheiten bezüglich der Datenvalidität. Zusätzlich bestehen hinsichtlich der Patientencharakteristika (z.B. Vortherapie, IPI-Wert) und der Dauer der Nachbeobachtung (3,71 Monate vs. 32,8 Monate) relevante Unterschiede zwischen den Studien JULIET und CORAL.

Unabhängig von der fraglichen Vergleichbarkeit und Datenvalidität der CORAL-Studie bestehen auch methodische Mängel. In den beiden Studien liegen unterschiedliche Definitionen des Endpunktes Gesamtüberleben vor. Während in der CORAL-Studie bereits die Zeit ab Versagen der Salvage-Chemotherapie bzw. ab dem Zeitpunkt des Rezidivs betrachtet wird, zählt gemäß der Operationalisierung in der JULIET-Studie erst die Zeit ab

<sup>5</sup> Rituximab in Kombination mit Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid

<sup>6</sup> Rituximab in Kombination mit Dexamethason, Hochdosis-Cytarabin und Cisplatin

<sup>7</sup> Van den Neste et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant*. 2016; 51 (1):51-57.

<sup>8</sup> Van den Neste et al. Outcome of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplant: an analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52 (2):216-221.

der Infusion von Tisagenlecleucel für die FAS-Population bzw. ab dem Einschluss in die Studie für die ITT-Population. Somit haben die Patienten der JULIET-Studie formal einen Zeitraum in dem das Ereignis Tod bedingt durch die unterschiedliche Definition des Gesamtüberlebens nicht auftreten kann. Der pharmazeutische Unternehmer führt in seiner Stellungnahme aus, dass die Zeit zwischen Rezidiv der Patienten und dem Einschluss in die JULIET-Studie im Median bei etwa 2,3 Monaten liegt. Hierdurch ergibt sich eine erhebliche Verzerrung des indirekten Vergleiches, da in diesem Zeitraum bereits etwa 20 % der Studienpopulation der CORAL-Studie verstorben waren.

Vor dem Hintergrund der oben angemerkten defizitären Datenlage zur Studie JULIET kann deren Vergleichbarkeit mit der für den indirekten Vergleich herangezogenen CORAL-Studie derzeit nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilt werden.

#### *Studie von Eyre et al.*

In seiner Stellungnahme adressiert der pharmazeutische Unternehmer zudem einen indirekten historischen Vergleich mit der Studie von Eyre et al. von 2016<sup>9</sup>. Hierbei handelt es sich um eine in Großbritannien durchgeführte, retrospektive, multizentrische Studie, welche 92 Patienten umfasst, die zur Behandlung eines r/r DLBCL Pixantron in der dritten oder späteren Therapielinie erhalten haben. Für diese historische Patientenpopulation ist die Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika nicht gegeben bzw. unklar. Die Patienten in der Studie von Eyre et al. sind im Median etwa 10 Jahre älter als die Patienten der JULIET-Studie und es sind prozentual mehr Patienten mit einem ungünstigen IPI-Wert von  $\geq 2$  enthalten. Die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen bezüglich prognostisch relevanter Mutationen und des molekularen Subtyps kann aufgrund fehlender Informationen nicht beurteilt werden.

#### *Fazit zu den vorgelegten historischen Vergleichen*

In der Gesamtschau der vorgelegten indirekten Vergleiche liegen neben den beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der historischen Kontrollpopulationen auch auf der Seite der mit Tisagenlecleucel behandelten Patientenpopulation erhebliche Unsicherheiten aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus der JULIET-Studie vor. Daher können unter Berücksichtigung der derzeit vorliegenden Daten keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel auf Grundlage der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche abgeleitet werden.

#### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel für die Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms liegen aus der pivotalen einarmigen Phase-II Studie JULIET Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Die vorgelegte Datenlage zur JULIET-Studie ist defizitär. Zu den aktuellen Datenschnitten fehlen elementare Informationen zur Studiendurchführung und zum Studienverlauf, sodass diese Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind. Die Daten des für die Nutzenbewertung verwertbaren primären Datenschnittes vom 8. März 2017 sind wegen der nicht abgeschlossenen Rekrutierung der Patienten und der sehr kurzen medianen Nachbeobachtungszeit mit großen Unsicherheiten behaftet. Zudem liegen zu diesem

<sup>9</sup> Eyre et al. Results of a multicentre UK-wide retrospective study evaluating the efficacy of pixantrone in relapsed, refractory diffuse large B cell lymphoma. Br J Haematol. 2016 Jun;173(6):896-904.

Datenschnitt keine Überlebenszeitanalysen für das Gesamtüberleben unter Berücksichtigung der ITT-Population vor. Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit des Produktes und die damit häufig verbundene Verabreichung einer Brückenchemotherapie als auch die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der ITT-Population adäquat abbilden. Insgesamt können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.

Für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel legt der pharmazeutische Unternehmer indirekte Vergleiche gegenüber verschiedenen historischen Kontrollen vor.

Auf Basis der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche können aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus der JULIET-Studie sowie weiterer Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien, derzeit keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel abgeleitet werden.

Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel allein aus rechtlicher Sicht auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

### **2.1.3 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses**

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

Auf Basis der pivotalen einarmigen Phase II-Studie JULIET können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden. Mit der vorliegenden Befristung soll ermöglicht werden eine aussagekräftigere Datenlage, auch hinsichtlich potentiell weitergehender Erkenntnisse zu patientenrelevanten Endpunkten bei der Behandlung mit Tisagenlecleucel, in die Nutzenbewertung einzubeziehen.

#### Auflagen der Befristung

Für die erneute Nutzenbewertung soll ein Datenschnitt der JULIET-Studie zum 1. Juli 2019 durchgeführt und ein Bericht über die Studienergebnisse zu diesem Datenschnitt vorgelegt werden. Dieser Bericht soll die zum Datenschnitt verfügbaren Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten, zu Patientencharakteristika, zum Patientenfluss und zum Studienverlauf sowohl für die FAS- als auch die ITT-Population vollständig abbilden.

Darüber hinaus sollte geprüft und dargelegt werden, inwieweit für die erneute Nutzenbewertung eine über die Zulassungsbegründende Studie hinausgehende Evidenz vorliegt, z.B. auch aus Beobachtungsstudien, die zu einem relevanten weitergehenden Erkenntnisgewinn für die Nutzenbewertung beitragen könnte.

Hinsichtlich eines indirekten Vergleiches sollte geprüft und dargelegt werden, inwieweit eine sich gegebenenfalls zwischenzeitlich weiterentwickelte Daten- und Informationslage für einen indirekten Vergleich herangezogen werden kann, unter Berücksichtigung der in der vorliegenden Bewertung angebrachten Kritikpunkte zum vorgelegten indirekten Vergleich.

Hierfür erachtet der G-BA eine Befristung des Beschlusses bis zum 15. März 2020 als angemessen.

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

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

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Kymriah® mit dem neuen 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 diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.“

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Studienergebnisse der einarmigen Phase II-Studie JULIET, die supportive Fall-Serie von Schuster et al. (2017) sowie nicht-adjustierte indirekte Vergleiche gegenüber verschiedenen historischen Kontrollstudien vor.

Die Fall-Serie von Schuster et al. wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da unter anderem relevante Informationen zur Studienmethodik und Studiencharakteristika fehlen.

Zur pivotalen einarmigen Studie JULIET liegt eine defizitäre Datenlage vor. Für die aktuelleren Datenschnitte fehlen notwendige Informationen zum Studienverlauf und zur Studiendurchführung, sodass diese für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind. Bei dem für die Nutzenbewertung verwertbaren Datenschnitt vom 8. März 2017 sind die Daten aufgrund der sehr kurzen medianen Nachbeobachtungszeit und der nicht abgeschlossenen Rekrutierung der Patienten mit starken Unsicherheiten behaftet. Hinzu kommt, dass für diesen Datenschnitt keine Überlebenszeitanalysen für das Gesamtüberleben bezogen auf die ITT-Population vorliegen. Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit des Produktes und die damit häufig verbundene Verabreichung einer Brückenchemotherapie als auch die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der ITT-Population adäquat abbilden. Insgesamt können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.

Auf Basis der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche können aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus der JULIET-Studie sowie weiterer Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit den für den indirekten Vergleich herangezogenen

Studien, derzeit keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel abgeleitet werden.

In der Gesamtschau wird allein aus rechtlicher Sicht ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

Der Beschluss ist bis zum 15. März 2020 befristet.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Quellen bei der Bestimmung der Ober- und Untergrenzen für die Anzahl neu diagnostizierter Patienten mit DLBCL schließen auch Patienten mit anderen Formen des diffusen B-Zell-Lymphoms ein. Zudem ist die Übertragbarkeit der ermittelten Inzidenzrate auf den deutschen Versorgungskontext unsicher, da nur eine der verwendeten Quellen auch Ergebnisse eines deutschen Registers enthält.

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

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

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

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

übertragbar ist, ist mit Unsicherheiten behaftet. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt weiterhin keine Patienten, die ein Rezidiv oder eine Refraktärität auf eine spätere Therapielinie zeigen, was tendenziell zu einer Unterschätzung führt.

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

In der Gesamtbetrachtung sind die ermittelten Patientenzahlen mit Unsicherheiten behaftet und stellen tendenziell eine Unterschätzung dar.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

### **A. Zulassungsrechtliche Anforderungen**

Die Vorgaben der Fachinformation und des im Rahmen der Zulassung vereinbarten Risk Management Plans (RMP) sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation sowie die im Rahmen der Zulassung vereinbarten Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung von Kymriah® (Wirkstoff: Tisagenlecleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. Januar 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kymriah-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_de.pdf)

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und eine Patienten-Notfallkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für sämtliches medizinisches Fachpersonal, welches Tisagenlecleucel verschreiben, abgeben und verabreichen soll, enthält Anweisungen zur Identifizierung, Behandlung und Überwachung des Zytokin-Freisetzungssyndroms und neurologischer Nebenwirkungen. Darüber hinaus beinhaltet es Anweisungen zum Auftauvorgang der Zellen, zur Verfügbarkeit von 4 Dosen Tocilizumab am Behandlungsort, zur Bereitstellung relevanter Informationen für die Patienten und zur vollständigen und angemessenen Berichterstattung von Nebenwirkungen.

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

### **B. Weitere Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Tisagenlecleucel in qualifizierten Behandlungseinrichtungen**

Vor dem Hintergrund der hoch malignen und weit fortgeschrittenen Erkrankung der hier betrachteten Patienten, der notwendigen immunsupprimierenden Maßnahmen für die Anwendung von Tisagenlecleucel als auch der möglichen sehr schweren CAR-T-

Zellspezifischen Nebenwirkungen wie CRS<sup>10</sup> und CRES<sup>11</sup> stellt die Behandlung mit Tisagenlecleucel eine hochspezialisierte und komplexe medizinische Leistung dar.

Entsprechend den Angaben der Fachinformation muss das Arzneimittel an einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden. Die Therapie sollte unter der Leitung und Aufsicht von medizinischen Fachpersonal begonnen und überwacht werden, das Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Malignomen besitzt und für die Anwendung von Tisagenlecleucel und das Management von Patienten, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, geschult ist.

Für eine optimale Nutzen-Risiko-Abwägung für den jeweiligen Patienten und für die Gewährleistung der Patientensicherheit durch eine schnelle und sachgerechte Versorgung unter anderem bei einem Auftreten der Car-T-Zell-spezifischen Nebenwirkungen wie CRS<sup>55</sup> und CRES<sup>56</sup> ist eine optimale Struktur- und Prozessqualität der Behandlungseinrichtung erforderlich. Darüber hinaus muss die Infrastruktur der Behandlungseinrichtung einen adäquaten Umgang mit dem finalen Zellprodukt gewährleisten, da eine falsche Handhabung die Viabilität der CAR-T-Zellen und damit die Wahrscheinlichkeit auf einen möglichen Therapieerfolg relevant einschränken kann.

Vor diesem Hintergrund ist es zur Gewährleistung einer in der Qualität gesicherten zweckmäßigen Versorgung mit dem Arzneimittel, insbesondere unter dem Gesichtspunkt der Gewährleistung hinreichender Patientensicherheit, sachgerecht, aber auch erforderlich nähergehende Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung des Arzneimittels, insbesondere im Hinblick auf die hinreichende Qualifikation einer Behandlungseinrichtung festzustellen.

Unter Berücksichtigung der übereinstimmenden Empfehlungen der sachverständigen Organisationen und Personen der medizinischen Wissenschaft und Praxis im Rahmen der Nutzenbewertung geht der G-BA davon aus, dass eine qualitätsgesicherte Versorgung mit dem Arzneimittel Tisagenlecleucel nach Maßgabe der nachfolgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung erfolgen kann. Danach darf Tisagenlecleucel nur an einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden, welches mindestens folgende Kriterien erfüllen muss.

## 1. Anforderungen an die Qualifikation der Behandlungseinrichtung

### 1.1 Umfangreiche Erfahrung in der Behandlung der jeweiligen malignen Grunderkrankung

- 1.1.1 Bei großzelligen B-Zell-Lymphomen der Erwachsenen dokumentiert durch die Behandlung von  $\geq 50$  Fällen mit dieser Diagnose (C83.3 oder C85.1 nach ICD-10-GM-2018) in der Behandlungseinrichtung innerhalb von 3 Jahren, und die Teilnahme an Studien der German Lymphoma Alliance (GLA) oder einer vergleichbaren Studiengruppe.

Begründung:

Die Festlegung einer Mindestmenge in Form von Krankheitsfallzahlen als Nachweis für eine hinreichende Erfahrung zur Versorgung mit dem Arzneimittel ist sachgerecht und begründet. Die Befugnis zur Festlegung von Mindestmengen findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 6 i.V.m Abs. 3 SGB V.

<sup>10</sup> Zytokin-Freisetzungssyndrom

<sup>11</sup> CAR-T-bezogenes Enzephalopathie-Syndrom

Danach soll der G-BA mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung auch Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung mit dem Arzneimittel festlegen. Aus der allgemein gehaltenen Befugnis ist zu schließen, dass der Gesetzgeber den Gestaltungsspielraum des G-BA nicht von vornherein auf einen abschließenden Katalog von Maßnahmen zur qualitätsgesicherten Anwendung beschränken wollte. Daraus, dass die Bestimmung von Mindestmengen in § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 6 i.V.m. Abs. 3 SGB V nicht ausdrücklich als Maßnahme zur qualitätsgesicherten Anwendung von Arzneimitteln erwähnt wird, kann daher nicht gefolgert werden, dass diese von der Befugnis nicht erfasst ist. Dem entspricht, dass nach der Rechtsprechung des BSG als Maßnahme der Qualitätssicherung generell auch geeignete Vorgaben zu Mindestmengen (z.B. in Form von Mindestpatientenzahlen) in Betracht kommen. Dass Mindestmengen grundsätzlich ein Instrument der Qualitätssicherung sein können, unterliege keinem Zweifel (BSG, Urt. vom 29.11.2017 – B 6 KA 32/16 R, zit. nach juris, Rn.37 ff.). Ausgehend von der grundsätzlichen Eignung und sozialrechtlichen Anerkennung von Mindestmengen als Instrument der Qualitätssicherung kann daher aus im SGB V getroffenen speziellen Regelungen zu Mindestmengen als Voraussetzung für die Erbringung bestimmter Leistungen durch Krankenhäuser nicht gefolgert werden, dass Mindestmengen in allen anderen Bereichen als Instrument der Qualitätssicherung vollständig ausgeschlossen wären (Vgl. BSG, Urt. vom 29.11.2017 – B 6 KA 32/16 R, zit. nach juris, Rn.38). Im Lichte dieser Betrachtung eröffnen die Regelungen in § 35a Abs.1 Satz 3 Nr.6 i.V.m. Abs. 3 SGB V dem G-BA einen entsprechend hinreichend weiten Gestaltungsspielraum zur Festlegung von Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Arzneimitteln, der auch die Bestimmung von Mindestmengen miteinschließt.

Das r/r DLBCL ist ein seltenes Leiden, welches in Deutschland jährlich weniger als 1.000 Patienten betrifft. Die Behandlung des r/r DLBCL stellt eine hochspezialisierte und komplexe Leistung dar, welche ein besonderes Maß an Übung und Erfahrung voraussetzt. Für eine medizinisch adäquate Indikationsstellung ist mangels vergleichender Studiendaten die individuelle Abwägung zwischen den verfügbaren Therapiealternativen notwendig. Eine hinreichende therapeutische Erfahrung in der Behandlung des DLBCL ist daher unerlässlich, um bei multiple vorbehandelten Patienten das Nutzen-Risiko-Verhältnis für den Einsatz von Tisagenlecleucel gegenüber anderen möglichen Therapiealternativen patientenindividuell adäquat abschätzen zu können. Studiendaten für den Zusammenhang zwischen Behandlungsmenge und Mortalität konkret für die Indikation r/r DLBCL liegen zwar nicht vor, allerdings konnte für die Erkrankung akute myeloische Leukämie (AML), welche hinsichtlich ihrer Krankheitscharakteristika und des Therapieverlaufs eine ähnliche Komplexität aufweist, ein Zusammenhang zwischen Behandlungsmenge und Mortalität nachgewiesen werden<sup>12</sup>. Aus diesen Gesichtspunkten besteht die begründete Wahrscheinlichkeit, dass durch eine Mindestmenge für Krankheitsfallzahlen erhebliche Qualitätsvorteile im Hinblick auf die hier vorliegende hochspezialisierte und komplexe medizinische Leistung zu erwarten sind.

<sup>12</sup> Giri et al. Impact of hospital volume on outcomes of patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia: a matched cohort study. Blood 2015 125:3359-3360

Die Dokumentation der Behandlungsfälle erfolgt nach Maßgabe der vom G-BA auf dem Gebiet der Qualitätssicherung beschlossenen Regelungen. Die Anwendung der vom G-BA beschlossenen Regelungen auf dem Gebiet der Qualitätssicherung bleibt nach Ziffer 3 der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung unberührt.

## 1.2 Umfangreiche Erfahrung in der Zelltherapie

### 1.2.1 Dokumentiert durch die Meldung von >120 allogenen Ersttransplantationen an das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen/European Bone Marrow Transplantation Registry (DRST/EBMTR) innerhalb der 3 letzten ausgewerteten Jahre.

#### Begründung:

Die Anwendung von Tisagenlecleucel stellt unter anderem aufgrund der dafür im überwiegenden Fall notwendigen immunsupprimierenden Maßnahmen und der möglichen schweren Nebenwirkungen einen hochkomplexen Behandlungsansatz dar. Aufgrund der Neuartigkeit des Therapieansatzes kann ein Zusammenhang zwischen Behandlungsmenge und Behandlungsqualität konkret für Tisagenlecleucel bzw. CAR-T-Zellen derzeit im Rahmen von Studien nicht nachgewiesen werden. Daher wird im vorliegenden Fall das medizinisch nächstliegende und für die vorliegende Indikation und Behandlungssituation etablierte Therapiekonzept der allogenen Stammzelltransplantation herangezogen. Analog zu den CAR-T-Zellen bedarf es bei einer allogenen Stammzelltransplantation die Gabe einer hochintensiven, konditionierenden Chemotherapie, die das Immunsystem des Patienten stark kompromittiert. Der Umgang mit stark immunsupprimierten Patienten einschließlich der frühzeitigen Diagnose und Behandlung schwerwiegender Infektionen ist daher für beide Therapieansätze entscheidend für die Rate schwerwiegender oder tödlicher Komplikationen. Zudem basieren die CAR-T-Zellen als auch die allogene Stammzelltransplantation auf immunogenen Eigenschaften menschlicher Zellen, die zur Auslösung einer Immunreaktion führen. Somit kann es bei beiden Therapieansätzen zu schwerwiegenden immunvermittelten Komplikationen kommen, welche multiple Organe betreffen und schlimmstenfalls zum Tod führen können. Für eine möglichst geringe Mortalität und Morbidität aufgrund akuter Therapiekomplikationen ist eine schnelle und qualifizierte Früherkennung der Komplikationen und eine sachgerechte Intervention maßgeblich. In Behandlungseinrichtungen mit einer ausreichenden Erfahrung in der allogenen Stammzelltransplantation ist gewährleistet, dass eine persönliche Erfahrung mit solchen Komplikationen vorliegt, die Schnittstelle zur Intensivmedizin adäquat definiert ist, Arbeitsabläufe standardisiert sind und hämato-onkologische Expertise auch im Bereich der Intensivmedizin einfließt. Hinzu kommt der Umgang mit langfristigen Komplikationen und der Nachsorge der Patienten. Während für die allogene Stammzelltransplantation die chronische Graft-versus-Host-Disease die weithin bekannte morbiditätsbestimmende langfristige Komplikation darstellt, sind mögliche langfristige Folgeschäden durch die Behandlung mit Tisagenlecleucel weitgehend ungeklärt. Seitens der europäischen Zulassungsbehörde werden als potentielle langfristige Komplikationen eine anhaltende Immunschwäche bzw. B-Zell-Depletion, Sekundärtumore und Autoimmunerkrankungen aufgeführt. In Behandlungseinrichtungen mit einer ausreichenden Erfahrung in der allogenen

Stammzelltransplantation oder bei den mit diesen Behandlungseinrichtungen zusammenarbeitenden ambulanten Fachärzten ist eine strukturierte Nachsorge zur Identifikation langfristiger Folgeschäden in der Regel implementiert. Für die allogene Stammzelltransplantation lässt sich aus Studiendaten ein Beleg für einen Kausalzusammenhang zwischen Behandlungsmenge und Mortalität als auch für den Therapieerfolg (Leukämiefreiheit, Rezidivfreiheit) ableiten<sup>13,14</sup>. Da die beschriebenen gemeinsamen Charakteristika zwischen CAR-T-Zellen und der allogenen Stammzelltransplantation maßgeblich die Qualität und die Risiken der medizinischen Leistung bestimmen, sind auch für die CAR-T-Zellen durch die festgelegten Mindestmengen für die Durchführung bzw. den Nachweis allogener Stammzelltransplantation erhebliche Qualitätsvorteile zu erwarten. Die vorliegende Festsetzung der Mindestmengen über 3 Jahre gerechnet erlaubt zufällige Schwankung aus personellen oder organisatorischen Aspekten auszugleichen und verhindert zusätzlich, dass eine Behandlungseinrichtung durch eine medizinisch nicht begründete Mengenausweitung die Schwelle kurzfristig erreichen kann.

Die Dokumentation erfolgt durch die Meldung von >120 allogenen Ersttransplantationen an das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen /European Bone Marrow Transplantation Registry (DRST/EBMTR) innerhalb der 3 letzten ausgewerteten Jahre. Insoweit handelt es sich um eine spezielle Regelung, die abschließend die Dokumentationsanforderungen im Verhältnis zu anderen Regelungen des G-BA festlegt (vgl. Ziffer 3 der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung).

### 1.3 Personelle und fachliche Anforderungen

1.3.1 Die für die Behandlungen von Erwachsenen mit Tisagenlecleucel ärztlich verantwortliche Leitung und ihre Stellvertretung müssen Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sein. Die ärztlich verantwortliche Leitung oder ihre Stellvertretung muss über eine mindestens zweijährige Berufserfahrung in einer Behandlungseinrichtung verfügen, in der allogene Stammzelltransplantationen nach den hier aufgeführten Kriterien unter Punkt 1.1 und 1.2 durchgeführt werden. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die auf der Station durchgeführten allogenen Stammzelltransplantationen anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.

#### 1.3.2 Anforderungen an die Qualifikation des Pflegedienstes:

1.3.2.1 Die Leitung und ihre Vertretung auf der Station für die Versorgung von Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt werden, sind Gesundheits- und Krankenpfleger mit onkologischer Fachweiterbildung oder sind mindestens 36 Monate in Vollzeit auf einer Station mit hämatologisch-onkologischem Schwerpunkt tätig gewesen, und haben an der einrichtungsinternen Schulung für die Behandlung von Patienten mit Tisagenlecleucel teilgenommen. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die entsprechenden Arbeitszeiten anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.

1.3.2.2 Jede Schicht wird geleitet von Gesundheits- und Krankenpflegern, die oder der mindestens 12 Monate in Vollzeit auf einer Station mit hämatologisch-onkologischem Schwerpunkt tätig gewesen ist, Erfahrungen in der intensiven Chemotherapie von Leukämie-

<sup>13</sup> Giebel et al. The impact of center experience on results of reduced intensity: allogeneic hematopoietic SCT for AML. An analysis from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2013 Feb;48(2):238-42.

<sup>14</sup> Loberiza et al. Transplant center characteristics and clinical outcomes after hematopoietic stem cell transplantation: what do we know. Bone Marrow Transplantation volume 31, pages 417–421 (2003)

/Lymphompatienten hat und an der einrichtungsinternen Schulung für die Behandlung von Patienten mit Tisagenlecleucel teilgenommen hat. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die entsprechenden Arbeitszeiten anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.

1.3.3 Ein ausreichendes Training und dokumentierte Erfahrung des beteiligten medizinischen Personals (Ärztenschaft, Pflegende) in der Behandlung mit zytotoxischen und immunsuppressiven Substanzen sowie kryokonservierten Zellen sind nachzuweisen.

## 2. Anforderungen an Infrastruktur und Organisation

### 2.1 Einrichtung eines Tumorboards:

2.1.1 Die Indikation für die Behandlung mit Tisagenlecleucel bei Erwachsenen muss im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz gestellt werden, an der mindestens Ärzte mit folgenden Qualifikationen teilnehmen:

- Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie
- Strahlentherapie
- Pathologie
- diagnostische Radiologie

2.1.2 Datum, Teilnehmer und Beratungsergebnisse der Tumorkonferenz sind schriftlich zu dokumentieren.

2.2 Die zuständige Apotheke muss in der Behandlungseinrichtung durch verbindliche Regelungen zur zeitgerechten Erfüllung der behördlichen Auflagen integriert sein.

2.3 Die Räumlichkeiten für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Tisagenlecleucel befinden sich in räumlicher Nachbarschaft zur Intensivstation. Die Behandlungseinrichtung verfügt über die erforderliche Ausstattung mit der jederzeitigen Möglichkeit zur Endoskopie einschließlich Bronchoskopie, invasiven Beatmung und Nierenersatztherapie, und über spezifische SOPs<sup>15</sup> zum Umgang mit Komplikationen der CAR-T-Zelltherapie einschließlich des Einsatzes und der jederzeit ausreichenden Verfügbarkeit von Tocilizumab vor Ort entsprechend der Fachinformation, und über eine verbindlich geregelte Festlegung der raschen und ungehinderten Aufnahme von intensivpflichtigen Patienten auf die Intensivstation.

2.4 Es bestehen SOPs<sup>60</sup> für die klinische, apparative und laborchemische Überwachung zur Früherkennung von CRS<sup>55</sup> und CRES<sup>56</sup> sowie für den Ablauf zur Verlegung des Patienten auf die Intensivstation (Entscheidungsbefugnis, beteiligte Personen etc.).

2.5 Eine ärztliche Betreuung gemäß Facharztstandard (Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie) muss ununterbrochen für die stationäre Betreuung der Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, verfügbar sein, außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten ist mindestens eine Rufbereitschaft vorzuhalten. Die Rufbereitschaft bedeutet, dass ein angestellter Facharzt der Behandlungseinrichtung mit den entsprechenden Qualifikationsnachweisen jederzeit (24 Stunden an 7 Tagen pro Woche) innerhalb von maximal 30 Minuten am Patienten verfügbar ist.

2.6 Bei der Verlegung auf die Intensivstation muss sichergestellt sein, dass täglich eine Visite durch einen Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie auf der Intensivstation durchgeführt wird. Dieser Arzt muss über eigene Erfahrung in der Behandlung mit CAR-T-Zellen verfügen. Mit diesem Arzt ist das Behandlungskonzept auf Intensivstation abzusprechen.

2.7 Zusätzlich müssen folgende Fachdisziplinen gemäß Facharztstandard ständig verfügbar sein, wobei die erforderlichen Untersuchungen und Behandlungen ohne Transport der Patienten möglich sein sollten (in alphabetischer Reihenfolge):

- Augenheilkunde
- Gastroenterologie (Endoskopie des Gastrointestinaltraktes)
- Gefäßchirurgie
- HNO-Heilkunde
- Kardiologie
- Labormedizin
- Mikrobiologie (Verfügbarkeit innerhalb von 24 Stunden ausreichend)
- Nephrologie (Dialyse)
- Neurochirurgie
- Neurologie (mit Nachweis der Teilnahme am einrichtungsinternen Schulungsprogramm)
- Pneumologie (Bronchoskopie)
- Psychiatrie
- Radiologie (mit CT und MRT)
- Thoraxchirurgie
- Urologie

Außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten ist mindestens eine Rufbereitschaft vorzuhalten. Die Rufbereitschaft bedeutet, dass ein angestellter Facharzt der Behandlungseinrichtung mit den entsprechenden Qualifikationsnachweisen jederzeit (24 Stunden an 7 Tagen pro Woche) innerhalb von maximal 30 Minuten am Patienten verfügbar ist.

2.8 Eine Unterbringung in spezifischen Räumlichkeiten für Patienten der Risikogruppen 2 oder 3 entsprechend den Richtlinien des Robert Koch-Institutes<sup>16</sup> ist in der Regel nicht erforderlich. Allerdings muss gewährleistet sein, dass eine solche Unterbringung jederzeit möglich ist.

#### 2.9 Ambulante Nachsorge

2.9.1 Eine ärztliche Betreuung gemäß Facharztstandard (Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie) muss jederzeit für die ambulante Nachsorge der Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, verfügbar sein.

2.9.2 Die räumliche Ausstattung muss die ambulante Versorgung immunsupprimierter Patienten ermöglichen.

2.9.3 Die räumliche Ausstattung muss es ermöglichen, Patienten mit ansteckenden Infektionen getrennt zu untersuchen und zu behandeln. Eine geeignete Infrastruktur für die Behandlung mit Infusionen und die Transfusion von Blutprodukten muss verfügbar sein.

#### 2.10 Weitere Maßnahmen zur Qualitätssicherung

Die Behandlungseinrichtung nimmt an einrichtungsübergreifenden Maßnahmen zur Qualitätssicherung und wissensgenerierenden Versorgung (Register, Qualitätszirkel, Analyse von Qualitätsindikatoren) teil, die von Fachorganisationen, pharmazeutischer Industrie und Aufsichtsbehörden national oder international angeboten werden.

#### 2.11 Dokumentation

Die Dokumentation ist Bestandteil der Auflagen der europäischen Zulassungsbehörde an den pharmazeutischen Unternehmer. Die Behandlungseinrichtung muss die personellen und strukturellen Voraussetzungen für den Anschluss an die geplanten Registermodule für CAR-

<sup>16</sup> Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut (RKI). Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten. Bundesgesundheitsbl 2010 53:357-388.

T-Zellen im Deutschen Register für Stammzelltransplantation (DRST), im Pädiatrischen Register für Stammzelltransplantation (PRST) oder im Register der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) und für die zeitnahe Dokumentation vorhalten. Insbesondere sind zu dokumentieren:

- Vortherapien
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Art und Dauer des Ansprechens
- Folgetherapien
- Gesamtüberleben

3. Die Feststellungen nach Ziffer 1. und 2. regeln Mindestanforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Tisagenlecleucel. Die Geltung anderer Regelungen des G-BA bleibt unberührt, sofern diese den Mindestanforderungen nicht entgegenstehen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen, den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zum Abgabepreis aus Modul 3 des Dossiers sowie aus dessen schriftlicher Stellungnahme. 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 bis drei Infusionsbeutel enthalten insgesamt  $1,2 \times 10^6$  bis  $6 \times 10^8$  CAR-positive lebensfähige T-Zellen.

### Behandlungsdauer:

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

### Verbrauch:

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tisagenlecleucel					
	0,6 bis 6 x 10 <sup>8</sup> CAR-positive lebensfähige T-Zellen	0,6 bis 6 x 10 <sup>8</sup> CAR-positive lebensfähige T-Zellen	1 – 3 Infusionsbeutel	1	1 – 3 Infusionsbeutel

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Abgabepreis des pU) <sup>17</sup>	Mehrwertsteuer	Kosten
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tisagenlecleucel				
	1 bis 3 Infusionsbeutel (0,6 bis 6 x 10 <sup>8</sup> CAR-positive lebensfähige T-Zellen)	320.000 €	0 € <sup>18</sup>	320.000 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Bei Tisagenlecleucel handelt es sich um ein autologes Zellprodukt, welches aus patienteneigenen T-Zellen hergestellt wird. Zur Gewinnung des Zellmaterials ist daher regelhaft eine Leukapherese notwendig. Da die Leukapherese Teil der Herstellung des

<sup>17</sup> Angaben des Unternehmers zum Abgabepreis aus Modul 3 des Dossiers.

<sup>18</sup> Entsprechend den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers in seiner Stellungnahme auf Basis einer Auskunft des Zentralfinanzamtes Nürnberg gem. § 89 Abs.2 der Abgabenordnung an den pharmazeutischen Unternehmer wird die Lieferung von Tisagenlecleucel (Kymriah®) gem. Art. 132 Abs. 1 lit. d) der europäischen Mehrwertsteuersystemrichtlinie bzw. gem. § 4 Nr. 17 lit. a) Umsatzsteuergesetz als umsatzsteuerfrei qualifiziert.

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  $\leq 1.000$  Zellen/ $\mu\text{l}$  liegt. Hierfür soll bevorzugt ein Schema aus Fludarabin (täglich 25 mg/ $\text{m}^2$  intravenös über 3 Tage) und Cyclophosphamid (täglich 250 mg/ $\text{m}^2$  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

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte <sup>20,21</sup>	Kosten pro Leistung	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tisagenlecleucel					
Lymphozytendepletion					
Fludarabin (25 mg/ $\text{m}^2$ , i.v.)	118,20 € 1 x 50 mg	111,34 € (1,77 €, 5,09 €)	111,34 €	3	334,02 €
Cyclophosphamid (250 mg/ $\text{m}^2$ , i.v.)	22,80 € 1 x 500 mg	19,53 € (1,77 €, 1,50 €)	19,53 €	3	58,59 €

von 1,90  $\text{m}^2$  (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>19</sup>.

Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2019

#### Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern 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

<sup>19</sup> Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 11.09.2018]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile)

<sup>20</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>21</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **3. Bürokratiekosten**

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

### **4. Verfahrensablauf**

Am 14. September 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 17. Dezember 2018 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Januar 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 29. Januar 2019 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 26. Februar 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. März 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Dezember 2018	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	15. Januar 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	29. Januar 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. Februar 2019 19. Februar 2019	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Februar 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. März 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# 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 – Tisagenlecleucel (diffus großzelliges B-Zell- Lymphom)**

Vom 7. März 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. März 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Februar 2019 (BAnz AT 20.03.2019 B3), wie folgt zu ändern:

**I. In Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tisagenlecleucel wie folgt ergänzt:**

## **Tisagenlecleucel**

Beschluss vom: 7. März 2019

In Kraft getreten am: 7. März 2019

BAnz AT 02.04.2019 B3

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. August 2018):**

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

#### **1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels**

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) 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 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

#### **Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel:**

Der G-BA stuft das Ausmaß des allein aus rechtlicher Sicht nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbsatz 1 SGB V zu unterstellenden Zusatznutzens von Tisagenlecleucel auf Basis der Kriterien in § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein.

## Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>22</sup>:

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

Studie JULIET: einarmige, multizentrische Phase II-Studie  
(Datenschnitt 8. März 2017)

### Mortalität

Endpunkt	JULIET	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten <sup>a)</sup> [95 %-KI] <sup>b)</sup> <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Gesamtüberleben (OS)		
ITT-Population	147	k. A. 58 (39,4) <sup>c)</sup>
FAS-Population	99	n. b. [6,5; n. b.] 29 (29,3)

### Morbidität

Endpunkt	JULIET	
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <sup>b)</sup> <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Progressionsfreies Überleben (PFS) <sup>d)</sup>		
ITT-Population	147	k. A.
FAS-Population	99	2,9 [2,2; 6,2] 47 (47,5)

<sup>22</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 17. Dezember 2018), sofern nicht anders indiziert.

## Morbidität

Endpunkt	JULIET	
	N	Ansprechrage in % [95 %-KI] <sup>e)</sup> <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Bestes Gesamtansprechen (ORR) - Patienten aus der Hauptkohorte des Efficacy Analysis Sets (EAS) und Patienten der Hauptkohorte, die eingeschlossen, aber nicht infundiert wurden <sup>f)</sup>		
ORR	125	34,4 [26,1; 43,4] 43 (34,4)
CR	125	- 32 (25,6)
PR	125	- 11 (8,8)
Bestes Gesamtansprechen (ORR) - Patienten aus der Hauptkohorte des Efficacy Analysis Sets (EAS)		
ORR	81	53,1 [41,7; 64,3] 43 (53,1)
CR	81	- 32 (39,5)
PR	81	- 11 (13,6)

## Lebensqualität

Endpunkt	JULIET	
	N	MW (SD) <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
FACT-Lym		
<i>Keine verwertbaren Daten<sup>g)</sup></i>		
SF-36		
<i>Keine verwertbaren Daten<sup>g)</sup></i>		

## Nebenwirkungen

Endpunkt <sup>h)</sup>	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Tisagenlecleucel- Infusion bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienwoche 12	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
UE (Gesamt)						
	95	76 (80,0)	99	98 (99,0)	78	53 (67,9)
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4)						
	95	41 (43,2)	99	82 (82,8)	78	30 (38,5)
Schwerwiegende UE (SUE)						
	95	7 (7,4)	99	50 (50,5)	78	18 (23,1)
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4) mit Inzidenz $\geq$ 5% auf SOC-Ebene						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
	95	21 (22,1)	99	51 (51,5)	78	11 (14,1)
Herzerkrankungen						
	95	-	99	6 (6,1)	78	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes						
	95	-	99	9 (9,1)	78	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
	95	-	99	11 (11,1)	78	-
Erkrankungen des Immunsystems						
	95	-	99	24 (24,2)	78	-
Infektionen und Infestationen						
	95	-	99	20 (20,2)	78	10 (12,8)
Untersuchungen						
	95	22 (23,2)	99	50 (50,5)	78	11 (14,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
	95	6 (6,3)	99	24 (24,2)	78	-
Erkrankungen des Nervensystems						
	95	-	99	11 (11,1)	78	-
Psychiatrische Erkrankungen						
	95	-	99	8 (8,1)	78	-
Erkrankungen der Niere und Harnwege						
	95	-	99	6 (6,1)	78	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums						
	95	-	99	11 (11,1)	78	-

Endpunkt <sup>h)</sup>	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Tisagenlecleucel- Infusion bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienwoche 12	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Vaskuläre Erkrankungen						
	95	-	99	9 (9,1)	78	-

Endpunkt <sup>h)</sup>	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Tisagenlecleucel- Infusion bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienwoche 12	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
<b>SOC PT</b>						
Schwerwiegende UE (SUE) mit Inzidenz $\geq$ 5%						
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (SOC)						
	95	-	99	11 (11,1)	78	-
<i>Febrile Neutropenie (PT)</i>						
	95	-	99	7 (7,1)	78	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)						
	95	-	99	8 (8,1)	78	4 (5,1)
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)						
<i>Zytokin-Freisetzungssyndrom (PT)</i>						
	95	-	99	29 (29,3)	78	-
Infektionen und Infestationen (SOC)						
	95	-	99	6 (6,1)	78	8 (10,3)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)						
	95	-	99	5 (5,1)	78	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)						
	95	-	99	5 (5,1)	78	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums						
	95	-	99	5 (5,1)	78	-

Endpunkt <sup>h)</sup>	Tisagenlecleucel-Infusion bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienwoche 12 <sup>i)</sup>	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
UE von besonderem Interesse (Group Term)				
Zytokin-Freisetzungssyndrom				
	99	57 (57,6)	78	0 (0,0)
Febrile Neutropenie				
	99	13 (13,1)	78	k. A.
Hämatopoetische Zytopenien, mit Fortbestehen an Tag 28				
	99	36 (36,4)	78	.)
Infektionen				
	99	34 (34,3)	78	26 (33,3)
Neurologische Ereignisse				
	99	21 (21,2)	78	3 (3,8)
Tumor-Lyse-Syndrom				
	99	1 (1,0)	78	k. A.
Abfall der kardialen Ejektionsfraktion				
	99	k. A.	78	k. A.
Hepatische Ereignisse				
	99	k. A.	78	k. A.
<p>a) Die mediane Beobachtungszeit für die FAS-Population beträgt 3,58 Monate. Für die ITT-Population liegen keine Angaben vor.</p> <p>b) PROC LIFETEST nach der Methode von Brookmeyer and Crowley (1982).</p> <p>c) Todesfälle für Patienten, die keine Infusion mit Tisagenlecleucel erhielten, wurden im Rahmen der Sicherheit berichtet: Insgesamt verstarben 29 der 43 Patienten, die kein Tisagenlecleucel erhielten. Angaben zur Mortalität berechnet aus Anzahl der Todesfälle vor Infusion (N = 29) und Anzahl der Todesfälle in der FAS-Population (N = 29).</p> <p>d) Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und aus dem Studienbericht zur Studie JULIET. Die mediane Beobachtungszeit beträgt 2,14 Monate. Zum Datenschnitt vom 8. März 2017 hatte kein Patient der FAS-Population eine Stammzelltransplantation nach Infusion und vor dem Progressionsereignis erhalten.</p> <p>e) exakte Methode nach Clopper-Pearson</p> <p>f) Das Efficacy Analysis Set (EAS) beinhaltet alle Patienten, die die Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten haben und für die zwischen Infusion und Datenschnitt mindestens 3 Monate (90 Tage) lagen. Die Patientenzahl von N = 125 für diese Analyse ist nicht nachvollziehbar. Diese sollte sich aus den 81 Patienten der Hauptkohorte des EAS und maximal 43 Patienten, welche vor der Infusion ausgeschieden sind, zusammensetzen. Dies würde N = 124 ergeben. Daten für die ITT-Population lagen nicht vor. Die herangezogene Analyse entspricht am ehesten dem ITT-Prinzip.</p> <p>g) Aufgrund der geringen Rücklaufquoten (&lt; 70 %) sind die Daten nicht verwertbar.</p> <p>h) Die Erhebung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 20.0. Die Einteilung des Schweregrades wurde gemäß CTCAE Version 4.03 vorgenommen mit Ausnahme des Ereignisses Zytokin-Freisetzungssyndrom, welches gemäß PGS-CRS (Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrom) klassifiziert wurde. Gemäß der vorliegenden Operationalisierung wurde nur das Neuauftreten von oder die Verschlechterung von bereits bestehenden unerwünschten Ereignissen erfasst. Daher können UE, die bis Studienwoche 8 aufgetreten sind, auch nach Studienwoche 8 weiterbestehen. Angaben zur Nachbeobachtungsdauer der UE liegen nicht vor.</p> <p>i) Laut Protokoll war die Auswertung nur für den Zeitraum bis Woche 8 geplant. Im Studienbericht liegen Angaben für das Zytokin-Freisetzungssyndrom, Infektionen und neurologische Ereignisse für den Studienabschnitt ab Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 vor.</p>				

j) UE war definiert als hämatopoetische Zytopenien mit einem Fortbestehen an Studientag 28 nach Tisagenlecleucel-Gabe, sodass der Endpunkt nur in der Nachbeobachtungsphase innerhalb der ersten 8 Wochen nach Behandlung berichtet wird.

CR = Komplette Remission; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-Lym = Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphom; FAS = Full Analysis Set (alle Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben); IRC = unabhängiges Bewertungskomitee; ITT = Intention-to-treat (alle Patienten, die in die Studie JULIET eingeschlossen wurden); k. A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PR = Partielle Remission; PT = Preferred Term; SF-36 = Short-Form 36; SOC = System Organ Class; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE= unerwünschtes Ereignis

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

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

ca. 440 - 700 Patienten

## **3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

### A. Zulassungsrechtliche Anforderungen

Die Vorgaben der Fachinformation und des im Rahmen der Zulassung vereinbarten Risk Management Plans (RMP) sind zu beachten. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation sowie die im Rahmen der Zulassung vereinbarten Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung von Kymriah® (Wirkstoff: Tisagenlecleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. Januar 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kymriah-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_de.pdf)

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und eine Patienten-Notfallkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für sämtliches medizinisches Fachpersonal, welches Tisagenlecleucel verschreiben, abgeben und verabreichen soll, enthält Anweisungen zur Identifizierung, Behandlung und Überwachung des Zytokin-Freisetzungssyndroms und neurologischer Nebenwirkungen. Darüber hinaus beinhaltet es Anweisungen zum Auftauvorgang der Zellen, zur Verfügbarkeit von 4 Dosen Tocilizumab am Behandlungsort, zur Bereitstellung relevanter Informationen für die Patienten und zur vollständigen und angemessenen Berichterstattung von Nebenwirkungen.

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

## B. Weitere Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Tisagenlecleucel in qualifizierten Behandlungseinrichtungen

Unter Berücksichtigung der übereinstimmenden Empfehlungen der sachverständigen Organisationen und Personen der medizinischen Wissenschaft und Praxis im Rahmen der Nutzenbewertung geht der G-BA davon aus, dass eine qualitätsgesicherte Versorgung mit dem Arzneimittel Tisagenlecleucel nach Maßgabe der nachfolgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung erfolgen kann. Danach darf Tisagenlecleucel nur an einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden, welche mindestens folgende Kriterien erfüllen muss:

### 1. Anforderungen an die Qualifikation der Behandlungseinrichtung

#### 1.1 Umfangreiche Erfahrung in der Behandlung der jeweiligen malignen Grunderkrankung

1.1.1 Bei großzelligen B-Zell-Lymphomen der Erwachsenen dokumentiert durch die Behandlung von  $\geq 50$  Fällen mit dieser Diagnose (C83.3 oder C85.1 nach ICD-10-GM-2018) in der Behandlungseinrichtung innerhalb von 3 Jahren, und die Teilnahme an Studien der German Lymphoma Alliance (GLA) oder einer vergleichbaren Studiengruppe.

#### 1.2 Umfangreiche Erfahrung in der Zelltherapie

1.2.1 Dokumentiert durch die Meldung von  $> 120$  allogenen Ersttransplantationen an das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen / European Bone Marrow Transplantation Registry (DRST/EBMTR) innerhalb der 3 letzten ausgewerteten Jahre.

#### 1.3 Personelle und fachliche Anforderungen

1.3.1 Die für die Behandlungen von Erwachsenen mit Tisagenlecleucel ärztlich verantwortliche Leitung und ihre Stellvertretung müssen Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sein. Die ärztlich verantwortliche Leitung oder ihre Stellvertretung muss über eine mindestens zweijährige Berufserfahrung in einer Behandlungseinrichtung verfügen, in der allogene Stammzelltransplantationen nach den hier aufgeführten Kriterien unter Punkt 1.1 und 1.2 durchgeführt werden. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die auf der Station durchgeführten allogenen Stammzelltransplantationen anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.

#### 1.3.2 Anforderungen an die Qualifikation des Pflegedienstes:

1.3.2.1 Die Leitung und ihre Vertretung auf der Station für die Versorgung von Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt werden, sind Gesundheits- und Krankenpfleger mit onkologischer Fachweiterbildung oder sind mindestens 36 Monate in Vollzeit auf einer Station mit hämatologisch-onkologischem Schwerpunkt tätig gewesen, und haben an der einrichtungsinternen Schulung für die Behandlung von Patienten mit Tisagenlecleucel teilgenommen. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die entsprechenden Arbeitszeiten anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.

1.3.2.2 Jede Schicht wird geleitet von Gesundheits- und Krankenpflegern, die oder der mindestens 12 Monate in Vollzeit auf einer Station mit hämatologisch-onkologischem Schwerpunkt tätig gewesen ist, Erfahrungen in der intensiven Chemotherapie von Leukämie-/Lymphompatienten hat und an der einrichtungsinternen Schulung für die Behandlung von Patienten mit Tisagenlecleucel teilgenommen hat. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die entsprechenden Arbeitszeiten anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.

1.3.3 Ein ausreichendes Training und dokumentierte Erfahrung des beteiligten medizinischen Personals (Ärztenschaft, Pflegende) in der Behandlung mit zytotoxischen und immunsuppressiven Substanzen sowie kryokonservierten Zellen sind nachzuweisen.

## 2. Anforderungen an Infrastruktur und Organisation

### 2.1 Einrichtung eines Tumorboards:

2.1.1 Die Indikation für die Behandlung mit Tisagenlecleucel bei Erwachsenen muss im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz gestellt werden, an der mindestens Ärzte mit folgenden Qualifikationen teilnehmen:

- Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie
- Strahlentherapie
- Pathologie
- diagnostische Radiologie

2.1.2 Datum, Teilnehmer und Beratungsergebnisse der Tumorkonferenz sind schriftlich zu dokumentieren.

2.2 Die zuständige Apotheke muss in die Behandlungseinrichtung durch verbindliche Regelungen zur zeitgerechten Erfüllung der behördlichen Auflagen integriert sein.

2.3 Die Räumlichkeiten für die Behandlung von Patienten mit Tisagenlecleucel befinden sich in räumlicher Nachbarschaft zur Intensivstation. Die Behandlungseinrichtung verfügt über die erforderliche Ausstattung mit der jederzeitigen Möglichkeit zur Endoskopie einschließlich Bronchoskopie, invasiven Beatmung und Nierenersatztherapie, und über spezifische SOPs<sup>23</sup> zum Umgang mit Komplikationen der CAR-T-Zelltherapie einschließlich des Einsatzes und der jederzeit ausreichenden Verfügbarkeit von Tocilizumab vor Ort entsprechend der Fachinformation, und über eine verbindlich geregelte Festlegung der raschen und ungehinderten Aufnahme von intensivpflichtigen Patienten auf die Intensivstation.

2.4 Es bestehen SOPs<sup>23</sup> für die klinische, apparative und laborchemische Überwachung zur Früherkennung von CRS<sup>24</sup> und CRES<sup>25</sup> sowie für den Ablauf zur Verlegung des Patienten auf die Intensivstation (Entscheidungsbefugnis, beteiligte Personen u.a.).

2.5 Eine ärztliche Betreuung gemäß Facharztstandard (Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie) muss ununterbrochen für die stationäre Betreuung der Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, verfügbar sein, außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten ist mindestens eine Rufbereitschaft vorzuhalten.

2.6 Bei der Verlegung auf die Intensivstation muss sichergestellt sein, dass täglich eine Visite durch einen Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie auf der Intensivstation durchgeführt wird. Dieser Arzt muss über eigene Erfahrung in der Behandlung mit CAR-T-Zellen verfügen. Mit diesem Arzt ist das Behandlungskonzept auf der Intensivstation abzusprechen.

2.7 Zusätzlich müssen folgende Fachdisziplinen gemäß Facharztstandard ständig verfügbar sein, wobei die erforderlichen Untersuchungen und Behandlungen ohne Transport der Patienten möglich sein sollten (in alphabetischer Reihenfolge):

- Augenheilkunde
- Gastroenterologie (Endoskopie des Gastrointestinaltraktes)

<sup>23</sup> Standard Operating Procedure

<sup>24</sup> Zytokin-Freisetzungssyndrom

<sup>25</sup> CAR-T-bezogenes Enzephalopathie-Syndrom

- Gefäßchirurgie
- HNO-Heilkunde
- Kardiologie
- Labormedizin
- Mikrobiologie (Verfügbarkeit innerhalb von 24 Stunden ausreichend)
- Nephrologie (Dialyse)
- Neurochirurgie
- Neurologie (mit Nachweis der Teilnahme am einrichtungsinternen Schulungsprogramm)
- Pneumologie (Bronchoskopie)
- Psychiatrie
- Radiologie (mit CT und MRT)
- Thoraxchirurgie
- Urologie

Außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten ist mindestens eine Rufbereitschaft vorzuhalten.

2.8 Eine Unterbringung in spezifischen Räumlichkeiten für Patienten der Risikogruppen 2 oder 3 entsprechend den Richtlinien des Robert Koch-Institutes<sup>26</sup> ist in der Regel nicht erforderlich. Allerdings muss gewährleistet sein, dass eine solche Unterbringung jederzeit möglich ist.

## 2.9 Ambulante Nachsorge

2.9.1 Eine ärztliche Betreuung gemäß Facharztstandard (Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie) muss jederzeit für die ambulante Nachsorge der Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, verfügbar sein.

2.9.2 Die räumliche Ausstattung muss die ambulante Versorgung immunsupprimierter Patienten ermöglichen.

2.9.3 Die räumliche Ausstattung muss es ermöglichen, Patienten mit ansteckenden Infektionen getrennt zu untersuchen und zu behandeln. Eine geeignete Infrastruktur für die Behandlung mit Infusionen und die Transfusion von Blutprodukten muss verfügbar sein.

## 2.10 Weitere Maßnahmen zur Qualitätssicherung

Die Behandlungseinrichtung nimmt an einrichtungsübergreifenden Maßnahmen zur Qualitätssicherung und wissensgenerierenden Versorgung (Register, Qualitätszirkel, Analyse von Qualitätsindikatoren) teil, die von Fachorganisationen, pharmazeutischer Industrie und Aufsichtsbehörden national oder international angeboten werden.

## 2.11 Dokumentation

Die Dokumentation ist Bestandteil der Auflagen der europäischen Zulassungsbehörde an den pharmazeutischen Unternehmer. Die Behandlungseinrichtung muss die personellen und strukturellen Voraussetzungen für den Anschluss an die geplanten Registermodule für CAR-T-Zellen im Deutschen Register für Stammzelltransplantation (DRST), im Pädiatrischen Register für Stammzelltransplantation (PRST) oder im Register der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) und für die zeitnahe Dokumentation vorhalten. Insbesondere sind zu dokumentieren:

- Vortherapien

<sup>26</sup> Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut (RKI). Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten. Bundesgesundheitsbl 2010 53:357-388.

- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Art und Dauer des Ansprechens
- Folgetherapien
- Gesamtüberleben

3. Die Feststellungen nach Ziffer 1. und 2. regeln Mindestanforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Tisagenlecleucel. Die Geltung anderer Regelungen des G-BA bleibt unberührt, sofern diese den Mindestanforderungen nicht entgegenstehen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Tisagenlecleucel <sup>27,28,29</sup>	320.000,00 € <sup>30</sup>
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	
Lymphozytendepletion	392,61 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2019

##### Sonstige GKV-Leistungen:

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

<sup>27</sup> Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zu seinem Abgabepreis aus Modul 3 des Dossiers.

<sup>28</sup> Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel Kymriah®.

<sup>29</sup> 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.

<sup>30</sup> Entsprechend den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers in seiner Stellungnahme auf Basis einer Auskunft des Zentralfinanzamtes Nürnberg gem. § 89 Abs.2 der Abgabenordnung an den pharmazeutischen Unternehmer wird die Lieferung von Tisagenlecleucel (Kymriah®) gem. Art. 132 Abs. 1 lit. d) der europäischen Mehrwertsteuersystemrichtlinie bzw. gem. § 4 Nr. 17 lit. a) Umsatzsteuergesetz als umsatzsteuerfrei qualifiziert.

## **II. Inkrafttreten**

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 7. März 2019 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. März 2020 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 7. März 2019

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 (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Tisagenlecleucel (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)**

Vom 7. März 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. März 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Februar 2019 (BAnz AT 20.03.2019 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tisagenlecleucel wie folgt ergänzt:

**Tisagenlecleucel**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. August 2018):

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

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Tisagenlecleucel ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 1411/2000 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 G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutender Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel:

Der G-BA stuft das Ausmaß des allein aus rechtlicher Sicht nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbsatz 1 SGB V zu unterstellenden Zusatznutzens von Tisagenlecleucel auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein.

Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1</sup>:

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

Studie JULIET: einarmige, multizentrische Phase II-Studie

(Datenschnitt 8. März 2017)

#### Mortalität

Endpunkt	N	JULIET	
		Mediane Überlebenszeit in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>			
ITT-Population	147	k. A. 58 (39,4) <sup>c</sup>	
FAS-Population	99	n. b. [6,5; n. b.] 29 (29,3)	

#### Morbidität

Endpunkt	N	JULIET	
		Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>d</sup></b>			
ITT-Population	147	k. A.	
FAS-Population	99	2,9 [2,2; 6,2] 47 (47,5)	

#### Morbidität

Endpunkt	N	JULIET	
		Ansprechrate in % [95 %-KI] <sup>e</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Bestes Gesamtansprechen (ORR) – Patienten aus der Hauptkohorte des Efficacy Analysis Sets (EAS) und Patienten der Hauptkohorte, die eingeschlossen, aber nicht infundiert wurden<sup>f</sup></b>			
ORR	125	34,4 [26,1; 43,4] 43 (34,4)	
CR	125	– 32 (25,6)	
PR	125	– 11 (8,8)	

#### Bestes Gesamtansprechen (ORR) – Patienten aus der Hauptkohorte des Efficacy Analysis Sets (EAS)

ORR	81	53,1 [41,7; 64,3] 43 (53,1)	
CR	81	– 32 (39,5)	
PR	81	– 11 (13,6)	

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 17. Dezember 2018), sofern nicht anders indiziert.



## Lebensqualität

Endpunkt	N	JULIET	
		MW (SD)	Patienten mit Ereignis n (%)

## FACT-Lym

*Keine verwertbaren Daten<sup>g</sup>*

## SF-36

*Keine verwertbaren Daten<sup>g</sup>*

## Nebenwirkungen

Endpunkt <sup>h</sup>	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Tisagenlecleucel-Infusion bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienwoche 12	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)

## UE (Gesamt)

	95	76 (80,0)	99	98 (99,0)	78	53 (67,9)
--	----	-----------	----	-----------	----	-----------

## Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4)

	95	41 (43,2)	99	82 (82,8)	78	30 (38,5)
--	----	-----------	----	-----------	----	-----------

## Schwerwiegende UE (SUE)

	95	7 (7,4)	99	50 (50,5)	78	18 (23,1)
--	----	---------	----	-----------	----	-----------

Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4) mit Inzidenz  $\geq 5\%$  auf SOC-Ebene

	95	21 (22,1)	99	51 (51,5)	78	11 (14,1)
--	----	-----------	----	-----------	----	-----------

Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems	95	21 (22,1)	99	51 (51,5)	78	11 (14,1)
---	----	-----------	----	-----------	----	-----------

Herzerkrankungen	95	-	99	6 (6,1)	78	-
------------------	----	---	----	---------	----	---

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	95	-	99	9 (9,1)	78	-
---	----	---	----	---------	----	---

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	95	-	99	11 (11,1)	78	-
--	----	---	----	-----------	----	---

Erkrankungen des Immunsystems	95	-	99	24 (24,2)	78	-
-------------------------------	----	---	----	-----------	----	---

Infektionen und Infestationen	95	-	99	20 (20,2)	78	10 (12,8)
-------------------------------	----	---	----	-----------	----	-----------

Untersuchungen	95	22 (23,2)	99	50 (50,5)	78	11 (14,1)
----------------	----	-----------	----	-----------	----	-----------

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	95	6 (6,3)	99	24 (24,2)	78	-
---------------------------------------	----	---------	----	-----------	----	---

Erkrankungen des Nervensystems	95	-	99	11 (11,1)	78	-
--------------------------------	----	---	----	-----------	----	---

Psychiatrische Erkrankungen	95	-	99	8 (8,1)	78	-
-----------------------------	----	---	----	---------	----	---



Endpunkt <sup>h</sup>	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Tisagenlecleucel-Infusion bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienwoche 12	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Erkrankungen der Niere und Harnwege</b>						
	95	–	99	6 (6,1)	78	–
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>						
	95	–	99	11 (11,1)	78	–
<b>Vaskuläre Erkrankungen</b>						
	95	–	99	9 (9,1)	78	–
Endpunkt <sup>h</sup>	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Tisagenlecleucel-Infusion bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienwoche 12	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Schwerwiegende UE (SUE) mit Inzidenz ≥ 5 %</b>						
<b>Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems (SOC)</b>						
	95	–	99	11 (11,1)	78	–
<b>Febrile Neutropenie (PT)</b>						
	95	–	99	7 (7,1)	78	–
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>						
	95	–	99	8 (8,1)	78	4 (5,1)
<b>Erkrankungen des Immunsystems (SOC)</b>						
<b>Zytokin-Freisetzungssyndrom (PT)</b>						
	95	–	99	29 (29,3)	78	–
<b>Infektionen und Infestationen (SOC)</b>						
	95	–	99	6 (6,1)	78	8 (10,3)
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>						
	95	–	99	5 (5,1)	78	–
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</b>						
	95	–	99	5 (5,1)	78	–
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>						
	95	–	99	5 (5,1)	78	–
Endpunkt <sup>h</sup>	Tisagenlecleucel-Infusion bis Studienwoche 8			Studienwoche 9 bis Studienwoche 12 <sup>l</sup>		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>UE von besonderem Interesse (Group Term)</b>						
<b>Zytokin-Freisetzungssyndrom</b>						
	99	57 (57,6)		78	0 (0,0)	
<b>Febrile Neutropenie</b>						
	99	13 (13,1)		78	k. A.	
<b>Hämatopoetische Zytopenien, mit Fortbestehen an Tag 28</b>						
	99	36 (36,4)		78	– <sup>j</sup>	
<b>Infektionen</b>						
	99	34 (34,3)		78	26 (33,3)	



Endpunkt <sup>h</sup>	Tisagenlecleucel-Infusion bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienwoche 12 <sup>j</sup>	
<b>Neurologische Ereignisse</b>				
	99	21 (21,2)	78	3 (3,8)
<b>Tumor-Lyse-Syndrom</b>				
	99	1 (1,0)	78	k. A.
<b>Abfall der kardialen Ejektionsfraktion</b>				
	99	k. A.	78	k. A.
<b>Hepatische Ereignisse</b>				
	99	k. A.	78	k. A.

- a: Die mediane Beobachtungszeit für die FAS-Population beträgt 3,58 Monate. Für die ITT-Population liegen keine Angaben vor.
- b: PROC LIFETEST nach der Methode von Brookmeyer and Crowley (1982).
- c: Todesfälle für Patienten, die keine Infusion mit Tisagenlecleucel erhielten, wurden im Rahmen der Sicherheit berichtet: Insgesamt verstarben 29 der 43 Patienten, die kein Tisagenlecleucel erhielten. Angaben zur Mortalität berechnet aus Anzahl der Todesfälle vor Infusion (N = 29) und Anzahl der Todesfälle in der FAS-Population (N = 29).
- d: Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und aus dem Studienbericht zur Studie JULIET. Die mediane Beobachtungszeit beträgt 2,14 Monate. Zum Datenschnitt vom 8. März 2017 hatte kein Patient der FAS-Population eine Stammzelltransplantation nach Infusion und vor dem Progressionsereignis erhalten.
- e: Exakte Methode nach Clopper-Pearson
- f: Das Efficacy Analysis Set (EAS) beinhaltet alle Patienten, die die Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten haben und für die zwischen Infusion und Datenschnitt mindestens drei Monate (90 Tage) lagen. Die Patientenzahl von N = 125 für diese Analyse ist nicht nachvollziehbar. Diese sollte sich aus den 81 Patienten der Hauptkohorte des EAS und maximal 43 Patienten, welche vor der Infusion ausgeschieden sind, zusammensetzen. Dies würde N = 124 ergeben. Daten für die ITT-Population lagen nicht vor. Die herangezogene Analyse entspricht am ehesten dem ITT-Prinzip.
- g: Aufgrund der geringen Rücklaufquoten (< 70 %) sind die Daten nicht verwertbar.
- h: Die Erhebung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 20.0. Die Einteilung des Schweregrads wurde gemäß CTCAE Version 4.03 vorgenommen mit Ausnahme des Ereignisses Zytokin-Freisetzungssyndrom, welches gemäß PGS-CRS (Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrom) klassifiziert wurde. Gemäß der vorliegenden Operationalisierung wurde nur das Neuauftreten oder die Verschlechterung von bereits bestehenden unerwünschten Ereignissen erfasst. Daher können UE, die bis Studienwoche 8 aufgetreten sind, auch nach Studienwoche 8 weiterbestehen. Angaben zur Nachbeobachtungsdauer der UE liegen nicht vor.
- i: Laut Protokoll war die Auswertung nur für den Zeitraum bis Woche 8 geplant. Im Studienbericht liegen Angaben für das Zytokin-Freisetzungssyndrom, Infektionen und neurologische Ereignisse für den Studienabschnitt ab Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 vor.
- j: UE war definiert als hämatopoetische Zytopenien mit einem Fortbestehen an Studientag 28 nach Tisagenlecleucel-Gabe, sodass der Endpunkt nur in der Nachbeobachtungsphase innerhalb der ersten acht Wochen nach Behandlung berichtet wird.
- CR = Komplette Remission; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-Lym = Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphom; FAS = Full Analysis Set (alle Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben); IRC = unabhängiges Bewertungskomitee; ITT = Intention-to-treat (alle Patienten, die in die Studie JULIET eingeschlossen wurden); k. A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PR = Partielle Remission; PT = Preferred Term; SF-36 = Short-Form 36; SOC = System Organ Class; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen  
Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie  
ca. 440 bis 700 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

A. Zulassungsrechtliche Anforderungen

Die Vorgaben der Fachinformation und des im Rahmen der Zulassung vereinbarten Risk Management Plans (RMP) sind zu beachten. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation sowie die im Rahmen der Zulassung vereinbarten Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung von Kymriah<sup>®</sup> (Wirkstoff: Tisagenlecleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. Januar 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kymriah-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_de.pdf)

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



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

### B. Weitere Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Tisagenlecleucel in qualifizierten Behandlungseinrichtungen

Unter Berücksichtigung der übereinstimmenden Empfehlungen der sachverständigen Organisationen und Personen der medizinischen Wissenschaft und Praxis im Rahmen der Nutzenbewertung geht der G-BA davon aus, dass eine qualitätsgesicherte Versorgung mit dem Arzneimittel Tisagenlecleucel nach Maßgabe der nachfolgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung erfolgen kann. Danach darf Tisagenlecleucel nur an einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden, welche mindestens folgende Kriterien erfüllen muss:

#### 1 Anforderungen an die Qualifikation der Behandlungseinrichtung

##### 1.1 Umfangreiche Erfahrung in der Behandlung der jeweiligen malignen Grunderkrankung

1.1.1 Bei großzelligen B-Zell-Lymphomen der Erwachsenen dokumentiert durch die Behandlung von  $\geq 50$  Fällen mit dieser Diagnose (C83.3 oder C85.1 nach ICD-10-GM-2018) in der Behandlungseinrichtung innerhalb von drei Jahren, und die Teilnahme an Studien der German Lymphoma Alliance (GLA) oder einer vergleichbaren Studiengruppe.

##### 1.2 Umfangreiche Erfahrung in der Zelltherapie

1.2.1 Dokumentiert durch die Meldung von  $> 120$  allogenen Ersttransplantationen an das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen/European Bone Marrow Transplantation Registry (DRST/EBMTR) innerhalb der drei letzten ausgewerteten Jahre.

##### 1.3 Personelle und fachliche Anforderungen

1.3.1 Die für die Behandlungen von Erwachsenen mit Tisagenlecleucel ärztlich verantwortliche Leitung und ihre Stellvertretung müssen Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sein. Die ärztlich verantwortliche Leitung oder ihre Stellvertretung muss über eine mindestens zweijährige Berufserfahrung in einer Behandlungseinrichtung verfügen, in der allogene Stammzelltransplantationen nach den hier aufgeführten Kriterien in Nummer 1.1 und 1.2 durchgeführt werden. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die auf der Station durchgeführten allogenen Stammzelltransplantationen anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.

##### 1.3.2 Anforderungen an die Qualifikation des Pflegedienstes

1.3.2.1 Die Leitung und ihre Vertretung auf der Station für die Versorgung von Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt werden, sind Gesundheits- und Krankenpfleger mit onkologischer Fachweiterbildung oder sind mindestens 36 Monate in Vollzeit auf einer Station mit hämatologisch-onkologischem Schwerpunkt tätig gewesen, und haben an der einrichtungsinternen Schulung für die Behandlung von Patienten mit Tisagenlecleucel teilgenommen. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die entsprechenden Arbeitszeiten anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.

1.3.2.2 Jede Schicht wird geleitet von Gesundheits- und Krankenpflegern, die oder der mindestens 12 Monate in Vollzeit auf einer Station mit hämatologisch-onkologischem Schwerpunkt tätig gewesen ist, Erfahrungen in der intensiven Chemotherapie von Leukämie-/Lymphompatienten hat und an der einrichtungsinternen Schulung für die Behandlung von Patienten mit Tisagenlecleucel teilgenommen hat. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die entsprechenden Arbeitszeiten anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.

1.3.3 Ein ausreichendes Training und dokumentierte Erfahrung des beteiligten medizinischen Personals (Ärztenschaft, Pflegenden) in der Behandlung mit zytotoxischen und immunsuppressiven Substanzen sowie kryokonservierten Zellen sind nachzuweisen.

#### 2 Anforderungen an Infrastruktur und Organisation

##### 2.1 Einrichtung eines Tumorboards

2.1.1 Die Indikation für die Behandlung mit Tisagenlecleucel bei Erwachsenen muss im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz gestellt werden, an der mindestens Ärzte mit folgenden Qualifikationen teilnehmen:

- Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie
- Strahlentherapie
- Pathologie
- diagnostische Radiologie

2.1.2 Datum, Teilnehmer und Beratungsergebnisse der Tumorkonferenz sind schriftlich zu dokumentieren.

2.2 Die zuständige Apotheke muss in die Behandlungseinrichtung durch verbindliche Regelungen zur zeitgerechten Erfüllung der behördlichen Auflagen integriert sein.



2.3 Die Räumlichkeiten für die Behandlung von Patienten mit Tisagenlecleucel befinden sich in räumlicher Nachbarschaft zur Intensivstation. Die Behandlungseinrichtung verfügt über die erforderliche Ausstattung mit der jederzeitigen Möglichkeit zur Endoskopie einschließlich Bronchoskopie, invasiven Beatmung und Nierenersatztherapie, und über spezifische SOPs<sup>2</sup> zum Umgang mit Komplikationen der CAR-T-Zelltherapie einschließlich des Einsatzes und der jederzeit ausreichenden Verfügbarkeit von Tocilizumab vor Ort entsprechend der Fachinformation, und über eine verbindlich geregelte Festlegung der raschen und ungehinderten Aufnahme von intensivpflichtigen Patienten auf die Intensivstation.

2.4 Es bestehen SOPs<sup>2</sup> für die klinische, apparative und laborchemische Überwachung zur Früherkennung von CRS<sup>3</sup> und CRES<sup>4</sup> sowie für den Ablauf zur Verlegung des Patienten auf die Intensivstation (Entscheidungsbefugnis, beteiligte Personen u. a.).

2.5 Eine ärztliche Betreuung gemäß Facharztstandard (Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie) muss ununterbrochen für die stationäre Betreuung der Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, verfügbar sein, außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten ist mindestens eine Rufbereitschaft vorzuhalten.

2.6 Bei der Verlegung auf die Intensivstation muss sichergestellt sein, dass täglich eine Visite durch einen Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie auf der Intensivstation durchgeführt wird. Dieser Arzt muss über eigene Erfahrung in der Behandlung mit CAR-T-Zellen verfügen. Mit diesem Arzt ist das Behandlungskonzept auf der Intensivstation abzusprechen.

2.7 Zusätzlich müssen folgende Fachdisziplinen gemäß Facharztstandard ständig verfügbar sein, wobei die erforderlichen Untersuchungen und Behandlungen ohne Transport der Patienten möglich sein sollten (in alphabetischer Reihenfolge):

- Augenheilkunde
- Gastroenterologie (Endoskopie des Gastrointestinaltrakts)
- Gefäßchirurgie
- HNO-Heilkunde
- Kardiologie
- Labormedizin
- Mikrobiologie (Verfügbarkeit innerhalb von 24 Stunden ausreichend)
- Nephrologie (Dialyse)
- Neurochirurgie
- Neurologie (mit Nachweis der Teilnahme am einrichtungsinternen Schulungsprogramm)
- Pneumologie (Bronchoskopie)
- Psychiatrie
- Radiologie (mit CT und MRT)
- Thoraxchirurgie
- Urologie

Außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten ist mindestens eine Rufbereitschaft vorzuhalten.

2.8 Eine Unterbringung in spezifischen Räumlichkeiten für Patienten der Risikogruppen zwei oder drei entsprechend den Richtlinien des Robert Koch-Institutes<sup>5</sup> ist in der Regel nicht erforderlich. Allerdings muss gewährleistet sein, dass eine solche Unterbringung jederzeit möglich ist.

### 2.9 Ambulante Nachsorge

2.9.1 Eine ärztliche Betreuung gemäß Facharztstandard (Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie) muss jederzeit für die ambulante Nachsorge der Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, verfügbar sein.

2.9.2 Die räumliche Ausstattung muss die ambulante Versorgung immunsupprimierter Patienten ermöglichen.

2.9.3 Die räumliche Ausstattung muss es ermöglichen, Patienten mit ansteckenden Infektionen getrennt zu untersuchen und zu behandeln. Eine geeignete Infrastruktur für die Behandlung mit Infusionen und die Transfusion von Blutprodukten muss verfügbar sein.

### 2.10 Weitere Maßnahmen zur Qualitätssicherung

Die Behandlungseinrichtung nimmt an einrichtungsübergreifenden Maßnahmen zur Qualitätssicherung und wissensgenerierenden Versorgung (Register, Qualitätszirkel, Analyse von Qualitätsindikatoren) teil, die von Fachorganisationen, pharmazeutischer Industrie und Aufsichtsbehörden national oder international angeboten werden.

<sup>2</sup> Standard Operating Procedure

<sup>3</sup> Zytokin-Freisetzungssyndrom

<sup>4</sup> CAR-T-bezogenes Enzephalopathie-Syndrom

<sup>5</sup> Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut (RKI). Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten. Bundesgesundheitsblatt 2010 53:357-388.



2.11 Dokumentation

Die Dokumentation ist Bestandteil der Auflagen der europäischen Zulassungsbehörde an den pharmazeutischen Unternehmer. Die Behandlungseinrichtung muss die personellen und strukturellen Voraussetzungen für den Anschluss an die geplanten Registermodule für CAR-T-Zellen im Deutschen Register für Stammzelltransplantation (DRST), im Pädiatrischen Register für Stammzelltransplantation (PRST) oder im Register der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) und für die zeitnahe Dokumentation vorhalten. Insbesondere sind zu dokumentieren:

- Vortherapien
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Art und Dauer des Ansprechens
- Folgetherapien
- Gesamtüberleben

3 Die Feststellungen nach Nummer 1 und 2 regeln Mindestanforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Tisagenlecleucel. Die Geltung anderer Regelungen des G-BA bleibt unberührt, sofern diese den Mindestanforderungen nicht entgegenstehen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Tisagenlecleucel <sup>6, 7, 8</sup>	320 000,00 € <sup>9</sup>
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	
Lymphozytendepletion	392,61 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2019

Sonstige GKV-Leistungen:

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

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 7. März 2019 in Kraft.
  2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. März 2020 befristet.
- Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 7. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

<sup>6</sup> Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zu seinem Abgabepreis aus Modul 3 des Dossiers.

<sup>7</sup> Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel Kymriah<sup>®</sup>.

<sup>8</sup> Da die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Absatz 14 des Arzneimittelgesetzes ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

<sup>9</sup> Entsprechend den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers in seiner Stellungnahme auf Basis einer Auskunft des Zentralfinanzamts Nürnberg gemäß § 89 Absatz 2 der Abgabenordnung an den pharmazeutischen Unternehmer wird die Lieferung von Tisagenlecleucel (Kymriah<sup>®</sup>) gemäß Artikel 132 Absatz 1 Buchstabe d der europäischen Mehrwertsteuersystemrichtlinie bzw. gemäß § 4 Nummer 17 Buchstabe a des Umsatzsteuergesetzes als umsatzsteuerfrei qualifiziert.

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Tisagenlecleucel zur Behandlung von rezidivierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen (DLBCL) 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 14. September 2018 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 17. Dezember 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://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 "Zusatznutzens des Arzneimittels"*

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

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

##### **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 (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) - Gemeinsamer Bundesausschuss Seite 1 von 3  
Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel \(diffus großzelliges B-Zell-Lymphom\)](#)



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

### **Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)**

#### **Steckbrief**

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

#### **Fristen**

- **Beginn des Verfahrens:** 15.09.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.12.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.01.2019
- **Beschlussfassung:** Anfang März 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

#### **Bemerkungen**

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

#### **Dossier**

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-09-15-D-375)

- **Modul 1 (296,0 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2570/2018-09-12\\_Modul1\\_Tisagenlecleucel.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2570/2018-09-12_Modul1_Tisagenlecleucel.pdf))
- **Modul 2 (225,8 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2571/2018-09-12\\_Modul2\\_Tisagenlecleucel.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2571/2018-09-12_Modul2_Tisagenlecleucel.pdf))
- **Modul 3 (564,8 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2572/2018-09-12\\_Modul3B\\_Tisagenlecleucel.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2572/2018-09-12_Modul3B_Tisagenlecleucel.pdf))

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/385/>

17.12.2018

- [Modul 4 \(3,3 MB, PDF\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2573/2018-09-12\\_Modul4B\\_Tisagenlecleucel.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2573/2018-09-12_Modul4B_Tisagenlecleucel.pdf))

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 17.12.2018 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(1,8 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2574/2018-09-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Tisagenlecleucel-DLBCL-D-375.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2574/2018-09-15_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel-DLBCL-D-375.pdf))
- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG \(146,7 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2575/2018-09-15\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Tisagenlecleucel-DLBCL-D-375.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2575/2018-09-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Tisagenlecleucel-DLBCL-D-375.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.01.2019
- Mündliche Anhörung: 29.01.2019  
Bitte melden Sie sich bis zum 21.01.2019 per E-Mail  
(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc))

## 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 **07.01.2019** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de))

(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Tisagenlecleucel%20-%202018-09-15-D-375) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Tisagenlecleucel - 2018-09-15-D-375*). 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.

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) - Gemeinsamer Bundesausschuss Seite 3 von 3  
Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 29.01.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 21.01.2019 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang März 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- Verfahren vom 15.09.2018 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)  
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/386/>)

Inhalte drucken Letzte Änderungen (als RSS-Feed)

- Impressum
- Kontakt
- FAQ
- Sitemap
- Datenschutz

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 29.01.2019 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	07.01.2019
MSD SHARP & DOHME GMBH	20.12.2018
Roche Pharma AG	20.12.2018
medac GmbH	21.12.2018
Servier Deutschland GmbH	07.01.2019
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	07.01.2019
bluebird bio Germany GmbH	07.01.2019
Gilead Sciences GmbH	07.01.2019
Celgene GmbH	07.01.2019
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	07.01.2019
Miltenyi Biotec GmbH	07.01.2019
DGHO (Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie), DAG-KBT (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation), GLA (German Lymphoma Alliance)	07.01.2019
Janssen-Cilag GmbH	07.01.2019

### 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
<b>Novartis Pharma GmbH</b>						
Schmidt, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Skorupa, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schwenke, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Schwarz, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Roche Pharma AG</b>						
Ladinek, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dünzinger, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>medac GmbH</b>						
Erdmann, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Reim, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Servier Deutschland GmbH</b>						
Glaser, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Tober, Fr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
bluebird bio Germany GmbH						
Sager, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Rancea, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Gilead Sciences GmbH						
Eißmann, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Stolskij, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Celgene GmbH						
Wunderle, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
BPI - Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Anton, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Reinhard, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Miltenyi Biotec GmbH						
Overstijns, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Preußner, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Janssen-Cilag GmbH						
Leisten, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Tomeczkowski, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
DGHO (Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie)						
Borchmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DAG-KBT (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation)						
Kröger, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Dreger, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
GLA (German Lymphoma Alliance)						
Glaß, Hr. Prof.	Ja	Ja	Ja	Ja	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	04. Januar 2019
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel/Kymriah
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

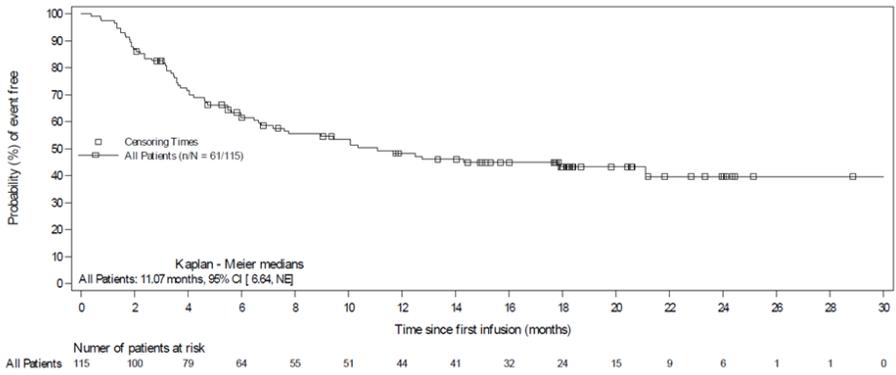
## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Zusammenfassung zum Zusatznutzen von Tisagenlecleucel</u></b></p> <p><b>Besondere Fallkonstellation</b></p> <p>Die Patienten im Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel sind in einer dramatischen, in der Regel ausweglosen, palliativen Therapiesituation. Die Lebenserwartung beträgt nur wenige Monate, der Bedarf an einer Therapie ist erheblich.</p> <p>Tisagenlecleucel ist eine völlig neuartige Therapieform, die für die hier relevante Therapiesituation einen noch nicht gesehenen Behandlungserfolg erzielt. Für die meisten Patienten ist es die letzte Chance, für refraktäre Patienten sogar die einzige, auf ein langfristiges Überleben und auf Heilung.</p> <p>Man kann aufgrund der besonderen Patientenpopulation und der Neuartigkeit der Therapieform von einer besonderen Fallkonstellation sprechen. Die im Modul 4A des Dossiers dargestellten Daten sind für die Nutzenbewertung in dieser Fallkonstellation adäquat und zeigen das außerordentliche Potenzial von Tisagenlecleucel.</p>	<p>Zu beanstanden ist, dass vom pharmazeutischen Unternehmer nicht alle als notwendig erachteten Informationen zu dem aktuellsten Datenschnitt vorgelegt wurden, obschon in der am 17. Dezember 2018 veröffentlichten Nutzenbewertung als auch in der mündlichen Anhörung am 29. Januar 2019 auf die Defizite der vom pharmazeutischen Unternehmer aufbereiteten Datengrundlage hingewiesen worden ist. Insgesamt können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.</p> <p>In der Gesamtschau der vorgelegten indirekten Vergleiche liegen neben den beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der historischen Kontrollpopulationen auch auf der Seite der mit Tisagenlecleucel behandelten Patientenpopulation erhebliche Unsicherheiten aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus der JULIET-Studie vor. Daher können unter Berücksichtigung der derzeit vorliegenden Daten keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel auf Grundlage der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche abgeleitet werden.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel allein aus rechtlicher Sicht auf Basis der Kriterien in</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	§ 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.
<p>Der Zulassung von Tisagenlecleucel in der Indikation des diffus-großzelligen B-Zell-Lymphoms liegt die einarmige Studie JULIET zugrunde. Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, internationale Studie. Es liegen Auswertungen zu mehreren Datenschnitten vor.</p> <p>In der aktuellsten Auswertung der Studie JULIET zum Gesamtüberleben (Datenschnitt vom 21. Mai 2018) zeigt sich ein Einjahresüberleben von 48,3 % (95%-KI [38,4; 57,4]) bzw. Zweijahresüberleben von 39,6 % (95%-KI [28,4; 50,6]) im Full Analysis Set (FAS), welches wie unten dargelegt die relevante Analysepopulation repräsentiert. Im Kurvenverlauf (Abbildung 1) entwickelt sich außerdem ein Plateau, was bei Therapien mit kurativer Intention charakteristisch ist.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 <p>Abbildung 1: Gesamtüberleben aus Studie JULIET (Datenschnitt vom 21. Mai 2018)</p> <p><b>Verwendung neuer Datenschnitte</b></p> <p>Die Auswertung auf Basis des aktuellsten Datenschnitts bietet die aussagekräftigste Einschätzung zum Behandlungseffekt von Tisagenlecleucel und kann zur Bewertung herangezogen werden. Sie war Teil des Zulassungsverfahrens und basiert auf dem gleichen Analyseplan wie die Auswertungen, die dem Studienbericht zugrunde liegen. Die aktuelleren Datenschnitte umfassen alle Patienten der Studien, da die Rekrutierung zu diesem Zeitpunkt abgeschlossen war und keine Infusionen mehr ausständig waren. (JULIET: März 2017 N=99 versus Mai 2018 N=115). Die mediane Beobachtungsdauer im Datenschnitt, der vom G-BA zur Bewertung herangezogen wurde, liegt bei knapp 6 Monaten (März 2017). Die aktuelleren Auswertungen umfassen einen substanziell längeren Beobachtungszeitraum. Die</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt insgesamt vier Datenschnitte der JULIET-Studie vor (8. März 2017, 6. September 2017, 8. Dezember 2017, 21. Mai 2018). Mit Ausnahme der primären Analyse vom 8. März 2017 waren diese nicht a priori geplant. Nach Auskunft des pharmazeutischen Unternehmers erfolgten die Datenschnitte vom 6. September und 8. Dezember 2017 nach Absprache mit der europäischen Zulassungsbehörde und der Datenschnitt vom 21. Mai 2018 für das japanische Zulassungsverfahren. Der Einschluss der Patienten in die JULIET-Studie und die Verabreichung der ausstehenden Infusionen für bereits eingeschlossene Patienten war</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mediane Beobachtungsdauer liegt für die JULIET-Studie zum Datenschnitt Mai 2018 bei 19 Monaten.</p> <p>Nach Protokolländerung der Responsekriterien auf die international empfohlenen Lugano-Kriterien (Amendment 4) wurden alle bereits bewerteten Patienten anhand der geänderten Kriterien neu bewertet, so dass allen Auswertungen einheitliche Bewertungskriterien für alle Patienten zugrunde lagen.</p> <p>Der aktuellste Datenschnitt (21. Mai 2018) ermöglicht daher eine hinsichtlich der Auswertungsdefinitionen mit dem Studienbericht konsistente Bewertung des Zusatznutzens jedoch über einen deutlich längeren Zeitraum als die Analysen des Studienberichts. Angaben zum Patientenfluss sind im Anhang der Stellungnahme ergänzt (Tabelle 1), sodass dieser Datenschnitt herangezogen werden kann.</p>	<p>erst zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes vom 21. Mai 2018 abgeschlossen. In seinem Dossier berichtet der pharmazeutische Unternehmer die drei aktuelleren Datenschnitte als Zusatzanalysen. Jedoch fehlen für diese Datenschnitte wichtige Angaben zum Verlauf und zur Durchführung der JULIET-Studie zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnittes. So war anhand der vorgelegten Zusatzanalysen kein ganzheitlicher Überblick über den Studienverlauf und den Patientenfluss zum jeweiligen Datenschnitt möglich. Darüber hinaus fehlen Angaben zur verabreichten Begleitmedikation (z.B. Brückenchemotherapie, Chemotherapie zur Lymphozytendepletion), Angaben zur Nachbeobachtungszeit der unerwünschten Ereignisse sowie eine Übersicht der Protokollverletzungen und Protokolländerungen zum jeweiligen Datenschnitt.</p> <p>Im Rahmen seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer Angaben zum Patientenfluss der Studie vor Verabreichung der Tisagenlecleucel-Infusion für alle Datenschnitte nach. Es sind allerdings für die Datenschnitte vom 6. September 2017, 8. Dezember 2017 und 21. Mai 2018 weiterhin keine Angaben zu Protokolländerungen und Protokollverletzungen, zum Studienverlauf nach Verabreichung von Tisagenlecleucel, zu verabreichten Begleitmedikationen, zur medianen Beobachtungsdauer der verschiedenen Nachbeobachtungsphasen der Studie und zur medianen Beobachtungsdauer der Nachbeobachtung für unerwünschte Ereignisse vorhanden.</p> <p>Im Nachgang zur mündlichen Anhörung legt der pharmazeutische Unternehmer weitere Angaben zum Datenschnitt vom 21. Mai 2018 vor</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Protokolländerungen, Protokollverletzungen, mediane Dauer der Nachbeobachtung für unerwünschte Ereignisse). Zum Patientenfluss nach Tisagenlecleucel-Infusion reicht der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich Angaben zur Anzahl der Patienten, die die Nachbeobachtung abgebrochen haben, sowie die Gründe für den Abbruch der Nachbeobachtung ein. Es geht aus den Unterlagen nicht hervor, ob sich die Angaben auf die Gesamtnachbeobachtung oder eine bestimmte Nachbeobachtungsphase (z.B. primär, sekundär) beziehen. Es bleibt somit unklar in welcher Nachbeobachtungsphase sich die Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnittes befanden, wie viele Patienten die jeweilige Nachbeobachtungsphase abgebrochen haben und was die jeweiligen Abbruchgründe waren. Darüber hinaus fehlen weiterhin konkrete Angaben zu verabreichten Begleitmedikationen, zur medianen Zeit zwischen Screening und Tisagenlecleucel-Infusion bzw. zwischen Studieneinschluss und Tisagenlecleucel-Infusion, zur medianen Dauer der Nachbeobachtung ab dem Zeitpunkt der Tisagenlecleucel-Infusion und zur medianen Dauer der verschiedenen Nachbeobachtungsphasen. Zu dem primären Datenschnitt vom 8. März 2017 wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine weiteren Unterlagen nach der mündlichen Anhörung nachgereicht.</p> <p>Da der Studienverlauf und die Studiendurchführung der JULIET-Studie zu den Datenschnitten vom 6. September 2017, 8. Dezember 2017 und 21. Mai 2018 nicht vollständig nachvollzogen werden können, sind diese Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Beherrschbares Sicherheitsprofil</b></p> <p>Tisagenlecleucel ist ein Arzneimittel, das für die betroffenen Patienten eine Chance auf Heilung bietet. Die für die fragliche Patientenpopulation, also in späteren Therapielinien, zur Verfügung stehenden Chemotherapien sind nicht kurativ. Sie ermöglichen für Patienten mit Rezidiv mitunter eine anschließende allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) und darüber in sehr seltenen Fällen auch eine Heilung. Für refraktäre Patienten steht diese Option nicht zur Verfügung. Die alloSZT ist ihrerseits selbst mit hohen therapieassoziierten Mortalitätsraten sowie mit erheblichen akuten und möglicherweise chronischen Toxizitäten verbunden: Die nicht rezidivassozierte Mortalitätsrate beträgt 20 bis 29 % (1, 2). Die akute und chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host-Disease, GvHD) stellt eine mitunter extrem beeinträchtigende, langanhaltende und schwere Nebenwirkung der SZT dar. Sie tritt bei 51 % bzw. 42 % der Patienten auf (1). Nebenwirkungen der SZT wie die GvHD können eine nicht nur akute sondern auch möglicherweise lebenslange Beeinträchtigung der Lebensqualität bedeuten (3). Aufgrund der Aggressivität der Therapie sind die meisten Patienten wegen ihres Alters, vorhandener Komorbiditäten, des Performance-Status oder behandlungsbedingter Toxizitäten nicht für eine alloSZT geeignet, sie erreichen die für die SZT notwendige Remission auf Chemotherapie nicht oder es findet sich kein passender Stammzellspender (4).</p> <p>Diese Therapiesituation ist für die Bewertung von Tisagenlecleucel entscheidend. Es geht um den Vergleich einer potenziell kurativen Therapie mit Alternativen, die den Weg zur Heilung nur in seltensten Fällen eröffnen und dabei mit schweren Nebenwirkungen assoziiert sind.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auswertungen zur Sicherheit von Tisagenlecleucel zeigen im Anwendungsgebiet erwartete Nebenwirkungen wie hämatologische Veränderungen (Zytopenien, fiebrige Neutropenien) und Infektionen. Mit dem Management dieser Ereignisse sind behandelnde Hämatologen und Onkologen vertraut. Für Tisagenlecleucel-spezifische Ereignisse wie das Zytokinfreisetzungssyndrom, neurologische Ereignisse sowie die B-Zell-Aplasie bzw. die daraus möglicherweise resultierende Hypogammaglobulinämie, die bei DLBCL-Patienten seltener auftritt als bei pädiatrischen ALL-Patienten, existieren klare Behandlungsvorgaben in der Fachinformation bzw. symptomorientierte Therapieoptionen.</p> <p>Die Nebenwirkungen sind im Allgemeinen von begrenzter Dauer, reversibel und beherrschbar. Es traten keine behandlungsassoziierten Todesfälle auf. Verglichen mit einer therapiebedingten Mortalitätsrate von 20 bis 29 % bei alloSZT werden unter Tisagenlecleucel somit schwerwiegende, hier letale, Nebenwirkungen vermieden.</p> <p><b>Fazit</b></p> <p>Zusammenfassend zeigt sich für Tisagenlecleucel beim rezidierten/refraktären DLBCL eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV, insbesondere eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer und eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass es sich um einen potenziell kurativen Behandlungseffekt handelt (Heilung). Dies stellt im Anwendungsgebiet eine Sprunginnovation dar und ist ein Durchbruch in der (ziel)gerichteten Zelltherapie. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, des Schweregrades</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach § 35a SGB V.</p> <p>Die vorgelegte Datenlage zur JULIET-Studie ist defizitär. Zu den aktuellen Datenschnitten fehlen elementare Informationen zur Studiendurchführung und zum Studienverlauf, sodass diese Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind. Die Daten des für die Nutzenbewertung verwertbaren primären Datenschnittes vom 8. März 2017 sind wegen der nicht abgeschlossenen Rekrutierung der Patienten und der sehr kurzen medianen Nachbeobachtungszeit mit großen Unsicherheiten behaftet. Zudem liegen zu diesem Datenschnitt keine Überlebenszeitanalysen für das Gesamtüberleben unter Berücksichtigung der ITT-Population vor. Inhärente Bestandteile der</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Erkrankung und des therapeutischen Ziels ist der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel im Anwendungsgebiet als erheblich einzustufen.</p>	<p>Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit des Produktes und die damit häufig verbundene Verabreichung einer Brückenchemotherapie als auch die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der ITT-Population adäquat abbilden. Insgesamt können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.</p> <p>Für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel legt der pharmazeutische Unternehmer indirekte Vergleiche gegenüber verschiedenen historischen Kontrollen vor.</p> <p>Auf Basis der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche können aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus der JULIET-Studie sowie weiterer Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien, derzeit keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel abgeleitet werden.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel allein aus rechtlicher Sicht auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dies nicht zulässt.
<p><b>Full Analysis Set und Intention-to-Treat Population in einer nicht-randomisierten Studie</b></p> <p>Im gegebenen Kontext ist die Betrachtung des Full Analysis Set (FAS) adäquat.</p> <p>Das Intent-to-Treat (ITT) Prinzip wird in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien angewandt, um die primäre Analysepopulation für die Wirksamkeit zu definieren. Das Prinzip sieht dabei vor, dass alle Patienten in die Analyse eingeschlossen werden, die randomisiert wurden. Die ITT-Population bedingt sich also auf Basis einer Randomisierung. Die vorliegende Studie ist eine einarmige klinische Studie, in der keine Randomisierung durchgeführt wurde. Daher kann eine ITT-Population im Sinne der Leitlinie ICH-E9 nicht gebildet werden (5). Wegen des Fehlens der Randomisierung als Trigger für die Bildung der Auswertungspopulation definiert man in der Praxis das FAS. Hierbei werden z. B. Patienten bei Nicht-Behandlung ausgeschlossen (5). In aller Regel wird in solchen Fällen der Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation als Trigger für die Analysepopulation verwendet. Im Fall von Tisagenlecleucel ist dies die Gabe der Infusion. Das FAS in der Studie JULIET entspricht den Patienten, die die Infusion erhalten hatten. Sie werden als <i>Infused</i>-Population bezeichnet. Andere für diese Population verwendete Beschreibungen in Nutzendossiers verschiedener Hersteller waren z. B. "Efficacy-evaluable-Population" (Vismodegib) (6), "Gesamtpopulation" (Nivolumab im Urothelkarzinom und im Hodgkin Lymphom) (7, 8), "All subjects as treated" (Pembrolizumab im Hodgkin-Lymphom) (9) oder "All-Treated-Population" (Daratumumab) (10). Hier wurde jeweils das FAS für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>	<p>Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit des Produktes und die damit häufig verbundene Verabreichung einer Brückenchemotherapie als auch die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der ITT-Population adäquat abbilden. Die Betrachtung der ITT-Population bezieht zudem die Tatsache mit ein, dass für einen Teil der stark vortherapierten und häufig schnell progredienten Patienten eine möglicherweise schneller verfügbare, alternative Behandlungsoption durch die Wartezeit auf Tisagenlecleucel nicht zur Verfügung stand. Die Problematik des verhältnismäßig langen Zeitraums zwischen Studieneinschluss und Tisagenlecleucel-Infusion wurde auch im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens vor dem Hintergrund des Krankheitszustandes der hier betrachteten Patienten diskutiert. Die Herstellungszeit betrug in der JULIET-Studie zwischen 30 und 357 Tagen (Median 54 Tage). Durch diesen langen Herstellungszeitraum und dem damit verbundenen hohen Anteil an Patienten, die bereits vor Infusion aus der JULIET-Studie ausgeschieden sind (30 % der Studienpopulation), ist es wahrscheinlich, dass die Betrachtung der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Enrolled-Population und Infused-Population</b></p> <p>Die <i>Infused</i>-Population entspricht der FAS und ist im gegebenen Kontext die adäquate Auswertungspopulation.</p> <p>Im aktuellen Versorgungskontext liegt der Zeitbedarf zur Herstellung von Tisagenlecleucel entsprechend der Fachinformation bei drei bis vier Wochen (11). Aufgrund dieses dem Prozess immanenten Zeitbedarfs kommen Patienten mit sehr geringer Lebenserwartung nicht für eine Therapie in Frage.</p> <p>Die <i>Enrolled</i>-Population in der Studie zu Tisagenlecleucel bei DLBCL umfasst jedoch auch Patienten, bei denen die Bereitstellung von Tisagenlecleucel längere Zeit in Anspruch genommen hat. Die mediane Zeit zwischen der Feststellung der Eignung für die Studie (Einschluss) und der Infusion des CART-Produktes lag bei 54 Tagen. Insgesamt konnten von den 167 eingeschlossenen Patienten 115 behandelt werden. Gründe für die Nichtbehandlung waren: unzureichende Zellvermehrung bei der Herstellung, unerwünschte Ereignisse, Versterben von Patienten, Protokollverletzungen oder die Patientenentscheidung (Tabelle 1).</p> <p>Die <i>Enrolled</i>-Population entspricht jedoch nicht dem Versorgungskontext. Möglicherweise hätten einige der nicht behandelten Patienten bei geringerer Wartezeit, wie sie dem Versorgungskontext entspricht, behandelt werden können. Die Betrachtung der <i>Enrolled</i>-Population ist daher nicht adäquat. Eine deutliche Unterschätzung des Therapieeffekts ist in dieser Population anzunehmen.</p>	<p>Studienergebnisse auf Basis der infundierten Patienten (FAS-Population) einem verzerrenden Selektionseffekt unterliegt. So zeigen sich Unterschiede der Patientencharakteristika der FAS-Population im Vergleich zu denen der ITT-Population. Die FAS-Population ist tendenziell jünger, hat einen besseren Performance Status und weniger Patienten mit &gt;5 Vortherapien. Hinsichtlich des IPI sind in der FAS-Population im Vergleich zur ITT-Population etwa 10 % mehr Patienten mit einem günstigeren Risikoscore von &lt; 2 enthalten.</p> <p>Zusätzlich zu den großen Unsicherheiten des verwertbaren Datenschnittes vom 8. März 2017 aufgrund der nicht abgeschlossenen Rekrutierung und der sehr kurzen medianen Nachbeobachtungszeit sind im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers für diesen Datenschnitt für das Gesamtüberleben keine Überlebenszeitanalysen unter Berücksichtigung der ITT-Population aufgeführt. Für den Datenschnitt vom 8. Dezember 2017 liegen Auswertungen zum Gesamtüberleben für die ITT-Population im EPAR<sup>31</sup> vor, jedoch ist dieser Datenschnitt aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Zudem reicht der pharmazeutische Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahme Analysen zum Gesamtüberleben der ITT-Population zum Datenschnitt vom 21. Mai 2018 ein. Jedoch fehlen hierzu Angaben zu den Zensierungsgründen sowie deren Häufigkeit und die Anzahl der Todesfälle kann anhand der nachgereichten Unterlagen zum Patientenfluss nach Tisagenlecleucel-Infusion nicht nachvollzogen werden. Im Nachgang zur mündlichen Anhörung verweist der</p>

<sup>31</sup> European Public Assessment Report- Kymriah (19.09.2018)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Trotz Unterschätzung zeigt selbst die Auswertung der <i>Enrolled</i>-Population eine Überlebenswahrscheinlichkeit, wie sie für das schwerkranke Patientenkollektiv unter bisheriger Therapie nicht möglich war. Das Gesamtüberleben liegt über dem für die Patientenpopulation Erwarteten. Darüber hinaus ist auch bei Auswertung auf Basis der <i>Enrolled</i>-Population ein Plateaueffekt zu erkennen (Abbildung 2 bis Abbildung 4).</p>	<p>pharmazeutische Unternehmer bezüglich der Zensierungsgründe auf den Studienbericht zum primären Datenschnitt vom 8. März 2017 und auf die Publikation von Schuster et al.<sup>3</sup> Die Publikation von Schuster et al. bezieht sich jedoch auf den Datenschnitt vom 8. Dezember 2017. Somit liegen für die ITT-Population keine Angaben zur Häufigkeit der Zensierungsgründe für den Datenschnitt vom 21. Mai 2018 vor. Überlebenszeitanalysen für die ITT-Population bezogen auf den einzigen für die Nutzenbewertung verwertbaren Datenschnitt vom 8. März 2017 reicht der pharmazeutische Unternehmer nicht nach.</p> <p>Auf Basis der pivotalen einarmigen Phase II-Studie JULIET können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden. Mit der vorliegenden Befristung soll ermöglicht werden eine aussagekräftigere Datenlage, auch hinsichtlich potentiell weitergehender Erkenntnisse zu patientenrelevanten Endpunkten bei der Behandlung mit Tisagenlecleucel, in die Nutzenbewertung einzubeziehen.</p> <p>Für die erneute Nutzenbewertung soll unter anderem ein Datenschnitt der JULIET-Studie zum 1. Juli 2019 durchgeführt und ein Bericht über die Studienergebnisse zu diesem Datenschnitt vorgelegt werden. Dieser Bericht soll die zum Datenschnitt verfügbaren Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten, zu Patientencharakteristika, zum Patientenfluss und zum Studienverlauf sowohl für die FAS- als auch die ITT-Population vollständig abbilden.</p>
<p><b>Historischer Vergleich</b></p>	

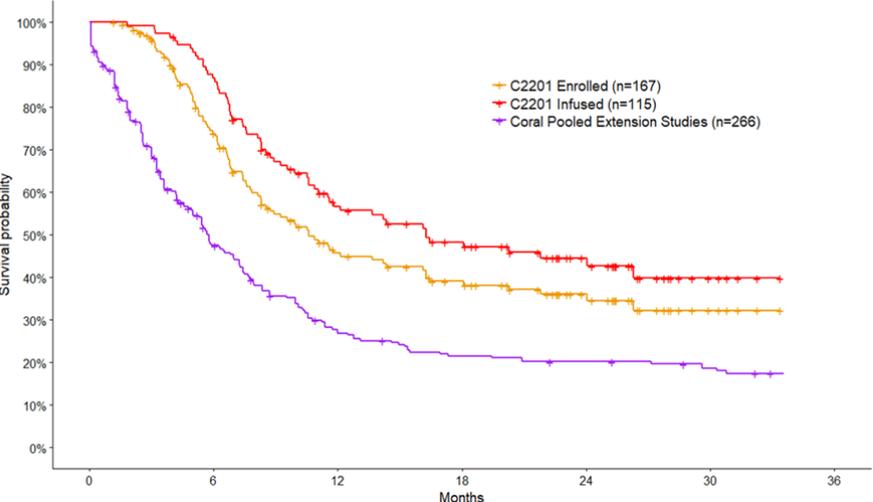
Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Angesichts der dramatischen Ausgangssituation der Patienten zeigen die verfügbaren Daten aus einer einarmigen Studie und aus dem Vergleich mit historischen Kontrollen eindrucksvoll und ausreichend belastbar, dass durch Tisagenlecleucel eine erhebliche Verbesserung des Therapieergebnisses erreicht wird.</p> <p>Für Patienten, die keine bzw. nur noch Therapien mit geringer Erfolgswahrscheinlichkeit zur Auswahl haben, steht mit Tisagenlecleucel ein vielversprechender Therapieansatz mit Chance auf Heilung zur Verfügung. Eine vergleichende Studie ist hier nicht vertretbar, da den Patienten im Vergleichsarm eine potenziell aussichtsreichere Therapie mit kurativem Ansatz vorenthalten würde, insbesondere da sich bereits in der frühen Phase-IIa-Studie Hinweise auf eine dramatische Wirksamkeit abzeichneten (12). Aus diesem Grund wurde die Wirksamkeit und Sicherheit in einarmigen Studien untersucht. Historische Kontrollen sind für einen Vergleich adäquat. Daher war ein Vergleich von Tisagenlecleucel mit historischen Kontrollen sowohl Teil des Zulassungsverfahrens bei der EMA als auch des Dossiers zur Nutzenbewertung. Um den richtigen Studienpool sicherzustellen, wurde für das Nutzenbewertungsverfahren eine aktuelle Recherche mit breiten Suchkriterien durchgeführt, wie sie für das AMNOG-Verfahren gefordert wird. Insgesamt wurden rund 4.000 Publikationen gescreent.</p> <p>Die Selektion der historischen Kontrollen war darauf ausgerichtet, Studien mit Patienten innerhalb des Anwendungsgebiets zu identifizieren, deren Behandlungsregime auch dem bisherigen Standard und dem Versorgungskontext entsprechen. Durch die Selektionskriterien werden Unterschiede in den Studienbedingungen und -populationen zwischen den historischen Kontrollen und der Studie zur zu vergleichenden Therapie minimiert. Die historischen Kontrollen</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

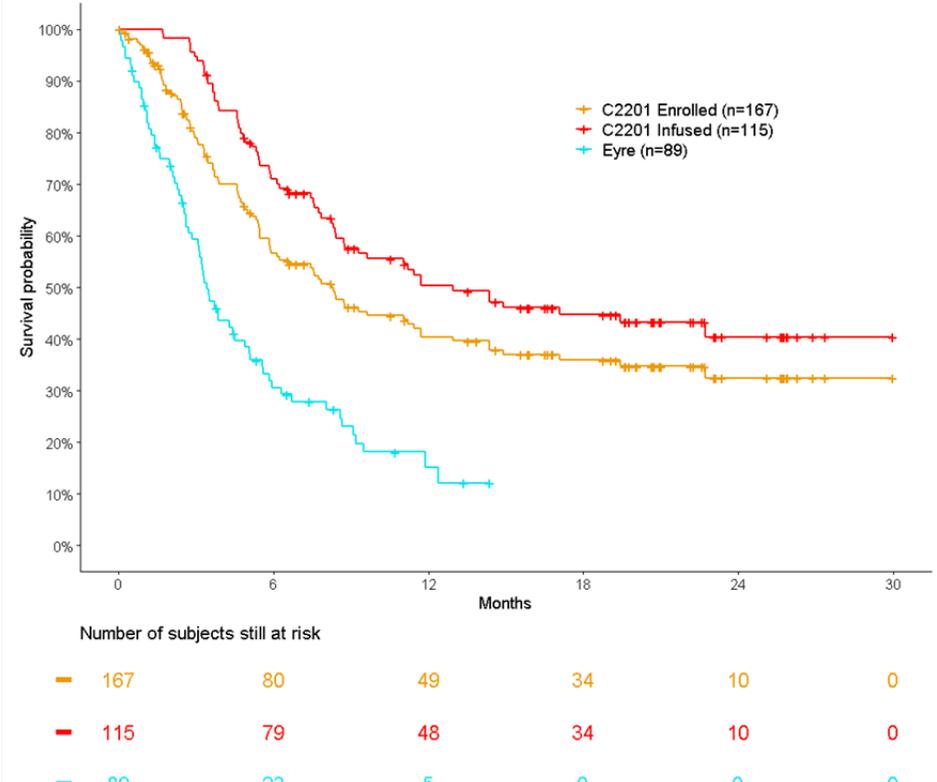
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>für Tisagenlecleucel waren Studien mit Patienten im relevanten Alterssegment und Krankheitsstatus (rezidiert bzw. refraktär) und untersuchten Therapien, die im Versorgungskontext relevant sind. Die Kontrollen wurden somit adäquat gewählt und sind zur Bewertung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel geeignet.</p> <p>Darüber hinaus zeigt der Vergleich eine Verlängerung der Überlebensdauer von im Median sechs Monaten auf 11 bzw. 16 Monate. Es zeigt sich eine frühe, deutliche Trennung der Kurvenverläufe von Tisagenlecleucel und den Vergleichstherapien ab etwa sechs Monaten. Kaplan-Meier-Kurven, die ein deutliches und langanhaltendes Delta aufweisen, gelten als besonders belastbar in der Aussage. Wie oben bereits beschrieben zeigt sich unter Tisagenlecleucel außerdem ein Plateauverlauf, der typisch für kurative Therapien ist. Ein solches Plateau ist in den Vergleichskurven nicht bzw. nur auf sehr niedrigem Niveau zu erkennen. Das bedeutet, dass unter den Vergleichstherapien nur ein sehr geringer Anteil der Patienten eine Heilung erfahren konnte.</p> <p>Der beobachtete Effekt von Tisagenlecleucel gegenüber den Komparatoren ist also so groß, dass er nicht allein durch Unterschiede in der Patientenpopulation hervorgerufen worden sein kann. Er ist überdies unabhängig davon, ob die <i>Infused</i>- oder die <i>Enrolled</i>-Population betrachtet wird. Die Ergebnisse des historischen Vergleichs können als robust und aussagekräftig betrachtet werden (Abbildung 2 bis Abbildung 4).</p> <p>Im Dossier wurden Vergleiche mit Daten der SCHOLAR-1-Studie sowie mit den Extensionen der CORAL-Studie berichtet. Die SCHOLAR-1-Studie umfasst auch Patienten, die primär-refraktär sind (28%). Diese sind wie vom G-BA angemerkt nicht Gegenstand des Anwendungsgebiets von Tisagenlecleucel. Im Folgenden werden die</p>	<p>Die Studie SCHOLAR-1 ist eine internationale, retrospektive Studie, die Patientendaten aus insgesamt vier Studien umfasst.</p> <p>Bei den Daten der „MD Anderson Cancer Center (MDACC)“-Studie und der Studie des „Specialized Program of Research Excellence (SPORE)“</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ergebnisse des historischen Vergleichs aus dem Dossier um eine Auswertung der Analyse der SCHOLAR-Studie unter Ausschluss der primär-refraktären Patienten sowie um einen Vergleich mit Pixantron, der für die Nutzenbewertung zwar eingereicht wurde, aber im Dossier noch nicht dargestellt war, ergänzt. Pixantron ist in Deutschland für die Behandlung des mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphoms zugelassen, zu dem auch das DLBCL zählt, sodass diese Analyse einen weiteren angemessenen Vergleich darstellt. Die im Folgenden dargestellten Analysen beziehen auf Seiten der JULIET-Studie Auswertungen des aktuellsten Datenschnitts ein (21. Mai 2018), der wie oben dargelegt die umfangreichste Datenbasis darstellt. Ergebnisse auf Basis des Studienberichts-Datenschnitt (8. März 2017) sind der Stellungnahme beigelegt (13).</p> <p>Im Vergleich mit historischen Kontrollen zeigt sich eine Verlängerung der medianen Überlebensdauer unter Tisagenlecleucel</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• von 5,8 auf 16,3* Monate mit einer HR von 0,42 (95%-KI [0,32; 0,57]; <math>p &lt; 0,01</math>) im Vergleich mit verschiedenen Chemotherapien mit/ohne SZT (CORAL-Extensionsstudien; *Gesamtüberleben ab dem letzten Rezidiv),</li> <li>• von 6,0 auf 11,1* Monate mit einer HR von 0,59 (95%-KI [0,43; 0,79]; <math>p &lt; 0,001</math>) im Vergleich mit verschiedenen Chemotherapien mit/ohne SZT (SCHOLAR-1-Daten ohne primär-refraktäre Patienten; *Gesamtüberleben ab Infusion) und</li> <li>• von 3,4 auf 11,1* Monate mit einer HR von 0,39 (95%-KI [0,27; 0,56]; <math>p &lt; 0,01</math>) im Vergleich mit Pixantron mit/ohne SZT (Eyre-Studie; *Gesamtüberleben ab Infusion).</li> </ul>	<p>der „Mayo Clinic and University of Iowa“ (MC/IA) handelt es sich um Beobachtungsstudien. In die MDACC-Studie wurden Patienten mit r/r DLBCL und TFL nach zwei vorangegangenen Therapielinien eingeschlossen. Die vorangegangenen Therapielinien mussten eine Rituximab-haltige Chemotherapie und ein Salvage-Platin-haltige Chemotherapie umfassen. In die MC/IA-Studie wurden Patienten mit neu diagnostiziertem Lymphom eingeschlossen und deren Behandlung bzw. Krankheitsstatus prospektiv dokumentiert.</p> <p>Zudem enthält die SCHOLAR-1 Studie Daten aus der Follow-Up Phase von zwei randomisierten, kontrollierten Phase III-Studien. In die Studie LY.12 der „National Cancer Institute of Canada (NCIC) Cancer Trials Group (CTG)“ wurden Patienten mit einem Rezidiv nach einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie eingeschlossen. Die Studienmedikation bestand aus zwei verschiedenen Salvage-Chemotherapie-Regimen. Die Phase III-Studie CORAL (Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma) der „French Lymphoma Academic Research Organization (LYSARC)“ beinhaltet Patienten mit einem nach einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie primär rezidierten DLBCL. Die Studienmedikation bestand auch in dieser Studie aus zwei verschiedenen Salvage-Chemotherapie-Regimen mit dem Ziel im Anschluss eine konsolidierende autologe SZT durchzuführen. Nach der SZT erfolgte eine weitere Randomisierung auf beobachtendes Abwarten oder eine Erhaltungstherapie mit Rituximab.</p> <p>Entsprechend der vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Kriterien für die Selektion der historischen Vergleichspopulation sind auch Patienten der SCHOLAR-1-Studie mit primär refraktärem DLBCL umfasst (etwa 28 % der Studienpopulation).</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																									
 <p>Abbildung 2: Gesamtüberleben im Vergleich mit historischen Kontrollen (JULIET-Studie vs. CORAL-Extensionen; Darstellung ab letztem Rezidiv; JULIET-Datenschnitt 21. Mai 2018)</p> <table border="1" data-bbox="190 909 1019 1061"> <thead> <tr> <th colspan="2">Number of subjects still at risk</th> <th colspan="7">Months</th> </tr> <tr> <th></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>—</td> <td>167</td> <td>108</td> <td>57</td> <td>43</td> <td>24</td> <td>5</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>—</td> <td>115</td> <td>99</td> <td>56</td> <td>43</td> <td>24</td> <td>5</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>—</td> <td>266</td> <td>112</td> <td>62</td> <td>48</td> <td>35</td> <td>30</td> <td>20</td> </tr> </tbody> </table>	Number of subjects still at risk		Months								0	6	12	18	24	30	36	—	167	108	57	43	24	5	0	—	115	99	56	43	24	5	0	—	266	112	62	48	35	30	20	<p>Diese Patientenpopulation liegt außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes von Tisagenlecleucel. In der SCHOLAR-1 Studie wurden zwar Subgruppenanalysen für das Merkmal „Anzahl der Vortherapien“ durchgeführt, jedoch liegen keine Baseline-Charakteristika für die spezifische Patientenpopulation mit mindestens 2 Vortherapien vor. Der pharmazeutische Unternehmer adressiert in seiner Stellungnahme die Nachreichung des historischen Vergleichs zur SCHOLAR-1-Studie mit Ausschluss der primär rezidierten Patienten, reicht jedoch weiterhin keine Patientencharakteristika für die so selektierte historische Vergleichspopulation ein. Daher bleibt unklar, ob die Patientenpopulation der SCHOLAR-1 Studie ohne Berücksichtigung der Patienten mit primär refraktärem DLBCL mit den Patientencharakteristika der JULIET-Studie hinreichend vergleichbar ist. Bei Betrachtung der Gesamtpopulation der SCHOLAR-1 Studie zeigen sich relevante Unterschiede zu den Patientencharakteristika der JULIET-Studie, beispielsweise bezüglich des ECOG Performance Status, des IPI-Wertes und der Anzahl vorheriger Therapielinien.</p> <p>Die Phase III-Studie CORAL stellt eine der vier Studien dar, aus der die Patientendaten in die oben beschriebene SCHOLAR-1 Studie eingehen. Die CORAL-Studie umfasst Patienten mit einem primär rezidierten DLBCL, welche im Rahmen der Studie in der zweiten Therapielinie eine Salvage-Chemotherapie (R-ICE<sup>32</sup> oder R-DHAP<sup>33</sup>), mit dem Ziel im Anschluss eine autologe SZT durchzuführen, erhielten. Von den 481 eingeschlossenen Patienten konnten 255 einer autologen</p>
Number of subjects still at risk		Months																																								
	0	6	12	18	24	30	36																																			
—	167	108	57	43	24	5	0																																			
—	115	99	56	43	24	5	0																																			
—	266	112	62	48	35	30	20																																			

<sup>32</sup> Rituximab in Kombination mit Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid

<sup>33</sup> Rituximab in Kombination mit Dexamethason, Hochdosis-Cytarabin und Cisplatin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 <p>Abbildung 3: Gesamtüberleben im Vergleich mit historischen Kontrollen</p>	<p>SZT zugeführt werden. Diese Patienten wurden erneut randomisiert und erhielten entweder eine Erhaltungstherapie mit Rituximab oder wurden ausschließlich beobachtet. Die Studie wurde zwischen Juli 2003 und Juni 2008 in Studienzentren in Amerika, Australien und Europa durchgeführt.</p> <p>In dem vorgelegten historischen Vergleich des pharmazeutischen Unternehmers werden zum einen die Patienten der CORAL-Studie betrachtet, welche nach Durchführung der autologen SZT ein Rezidiv erlitten (n = 71) und somit eine Drittlinientherapie benötigten. Zum anderen werden Patienten berücksichtigt, die im Rahmen der Studie keine autologe SZT erhalten haben und für die Daten bezüglich der Drittlinientherapie verfügbar waren (n = 203). Die Erhebung der Daten für die Drittlinientherapie wurde retrospektiv im Rahmen eines Protokollamendments der CORAL-Studie definiert und separat publiziert. Die Methodik und der Zeitpunkt der retrospektiven Datenerhebung kann anhand der vorliegenden Informationen nicht nachvollzogen werden. Die Publikation der Daten erfolgte erst in den Jahren 2016<sup>34</sup> und 2017<sup>35</sup>. Somit lagen zwischen Studienende und Datenerhebung 8 bzw. 9 Jahre. Es ist unklar, wieviel Zeit zwischen dem Auftreten der Ereignisse und deren Dokumentation lag, welche Bemühungen durchgeführt wurden um Datenvollständigkeit zu erreichen und wie Zensierungen vorgenommen wurden. Dies führt zu Unsicherheiten bezüglich der Datenvalidität. Zusätzlich bestehen</p>

<sup>34</sup> Van den Neste et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. Bone Marrow Transplant. 2016; 51 (1):51-57.

<sup>35</sup> Van den Neste et al. Outcome of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplant: an analysis of patients included in the CORAL study. Bone Marrow Transplant 2017; 52 (2):216-221.

Allgemeine Anmerkung

(JULIET-Studie vs. Eyre-Studie; Darstellung ab Einschluss in die Studie, da auch die Enrolled-Population der JULIET-Studie in der Kurve aufgenommen wurde)

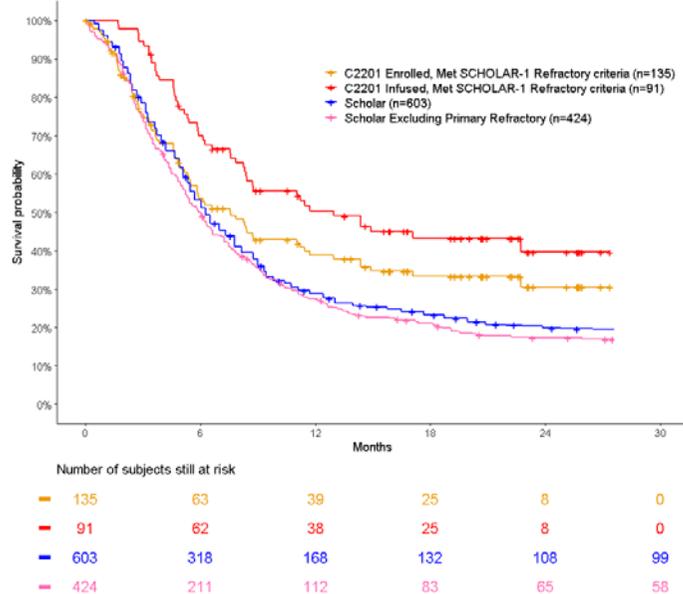


Abbildung 4: Gesamtüberleben im Vergleich mit historischen Kontrollen (JULIET-Studie vs. SCHOLAR-Studie; Darstellung ab Einschluss in die Studie, da auch die Enrolled-Population der JULIET-Studie in der Kurve aufgenommen wurde)

Anzumerken ist dabei, dass der Vergleich mit den Daten der CORAL-Studie Patienten umfasst, die in der zweiten Linie kein Therapieansprechen auf die Induktionstherapie erreicht hatten und

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

hinsichtlich der Patientencharakteristika (z.B. Vortherapie, IPI-Wert) und der Dauer der Nachbeobachtung (3,71 Monate vs. 32,8 Monate) relevante Unterschiede zwischen den Studien JULIET und CORAL.

Unabhängig von der fraglichen Vergleichbarkeit und Datenvalidität der CORAL-Studie bestehen auch methodische Mängel. In den beiden Studien liegen unterschiedliche Definitionen des Endpunktes Gesamtüberleben vor. Während in der CORAL-Studie bereits die Zeit ab Versagen der Salvage-Chemotherapie bzw. ab dem Zeitpunkt des Rezidivs betrachtet wird, zählt gemäß der Operationalisierung in der JULIET-Studie erst die Zeit ab der Infusion von Tisagenlecleucel für die FAS-Population bzw. ab dem Einschluss in die Studie für die ITT-Population. Somit haben die Patienten der JULIET-Studie formal einen Zeitraum in dem das Ereignis Tod bedingt durch die unterschiedliche Definition des Gesamtüberlebens nicht auftreten kann. Der pharmazeutische Unternehmer führt in seiner Stellungnahme aus, dass die Zeit zwischen Rezidiv der Patienten und dem Einschluss in die JULIET-Studie im Median bei etwa 2,3 Monaten liegt. Hierdurch ergibt sich eine erhebliche Verzerrung des indirekten Vergleiches, da in diesem Zeitraum bereits etwa 20 % der Studienpopulation der CORAL-Studie verstorben waren.

Vor dem Hintergrund der oben angemerkten defizitären Datenlage zur Studie JULIET kann deren Vergleichbarkeit mit der für den indirekten Vergleich herangezogenen CORAL-Studie derzeit nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilt werden.

In seiner Stellungnahme adressiert der pharmazeutische Unternehmer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>daher keine autoSZT erhalten konnten (N=203). Nach einer Drittlinien-Chemotherapie konnten 56 dieser Patienten noch eine autoSZT bekommen. Diese Patienten haben im Vergleich zu Patienten, denen eine autoSZT nicht mehr möglich war, ein längeres Überleben (medianes OS 11,5 vs. 3,3 Monate) (14). Da in der JULIET-Studie die Eignung für eine autoSZT ein Ausschlusskriterium war, stellt die Auswertung einschließlich der Patienten mit autoSZT aus der CORAL-Extension eine Unterschätzung des Therapieeffektes von Tisagenlecleucel dar.</p>	<p>zudem einen indirekten historischen Vergleich mit der Studie von Eyre et al. von 2016<sup>36</sup>. Hierbei handelt es sich um eine in Großbritannien durchgeführte, retrospektive, multizentrische Studie, welche 92 Patienten umfasst, die zur Behandlung eines r/r DLBCL Pixantron in der dritten oder späteren Therapielinie erhalten haben. Für diese historische Patientenpopulation ist die Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika nicht gegeben bzw. unklar. Die Patienten in der Studie von Eyre et al. sind im Median etwa 10 Jahre älter als die Patienten der JULIET-Studie und es sind prozentual mehr Patienten mit einem ungünstigen IPI-Wert von <math>\geq 2</math> enthalten. Die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen bezüglich prognostisch relevanter Mutationen und des molekularen Subtyps kann aufgrund fehlender Informationen nicht beurteilt werden.</p> <p>In der Gesamtschau der vorgelegten indirekten Vergleiche liegen neben den beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der historischen Kontrollpopulationen auch auf der Seite der mit Tisagenlecleucel behandelten Patientenpopulation erhebliche Unsicherheiten aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus der JULIET-Studie vor. Daher können unter Berücksichtigung der derzeit vorliegenden Daten keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel auf Grundlage der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche abgeleitet werden.</p>

<sup>36</sup> Eyre et al. Results of a multicentre UK-wide retrospective study evaluating the efficacy of pixantrone in relapsed, refractory diffuse large B cell lymphoma. Br J Haematol. 2016 Jun;173(6):896-904.

(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)
Seite 8, Zeile 31 ff	<p><b>Entfall der Umsatzsteuer</b></p> <p>Anmerkung: Im Bewertungsbericht des IQWiG ist vermerkt: Der pU ermittelt die Kosten auf Basis des Herstellerabgabepreises in Höhe von 320 000 € plus 19% Umsatzsteuer.</p> <p>Im eingereichten Dossier wurde auch eine Umsatzsteuer für Kymriah ausgewiesen. Mittlerweile wurde bestätigt, dass die Lieferung von Kymriah gem. Art. 132 Abs. 1 lit. d) der europäischen Mehrwertsteuersystemrichtlinie bzw. gem. § 4 Nr. 17 lit. a) Umsatzsteuergesetz als umsatzsteuerfrei zu qualifizieren ist. Grund dafür ist, dass es sich hierbei um einen zellulären Blutbestandteil handelt, der für einen unmittelbaren therapeutischen Zweck bestimmt ist. Diese verbindliche Auskunft wurde vom zuständigen Zentralfinanzamt Nürnberg gem. § 89 Abs. 2 der Abgabenordnung erteilt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der pU ermittelt die Kosten auf Basis des Herstellerabgabepreises in Höhe von 320 000 € (umsatzsteuerfrei).</p>	<p>Entsprechend den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers in seiner Stellungnahme auf Basis einer Auskunft des Zentralfinanzamtes Nürnberg gem. § 89 Abs.2 der Abgabenordnung an den pharmazeutischen Unternehmer wird die Lieferung von Tisagenlecleucel (Kymriah®) gem. Art. 132 Abs. 1 lit.</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)
		d) der europäischen Mehrwertsteuersystemrichtlinie bzw. gem. § 4 Nr. 17 lit. a) Umsatzsteuergesetz als umsatzsteuerfrei qualifiziert.
Seite 12	<p>Anmerkung:</p> <p>In der Nutzenbewertung ist hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen im historischen Vergleich Folgendes zu lesen: „Die somit definierten Patientenpopulationen liegen im Anwendungsgebiet für Tisagenlecleucel. Prinzipielle Unterschiede bestehen hinsichtlich der Eignung zur Stammzelltransplantation. Während Teilnehmer der CORAL-Studie nach der Erstlinientherapie prinzipiell geeignet für eine Stammzelltransplantation sein mussten, war es ein Einschlusskriterium der JULIET-Studie, dass für Patienten keine Eignung oder keine Einwilligung zur autologen Stammzelltransplantation vorlag.“</p> <p>Dies ist aus Novartis Sicht nicht richtig. Hier wurden zwei unterschiedliche Zeitpunkte im Therapieverlauf gegenübergestellt. Die eigentliche CORAL-Studie untersucht eine Zweitlinientherapie von Patienten, die für eine SZT geeignet sind. Eine autologe SZT ist Standard in der Zweitlinientherapie. Zwar waren also die Patienten der eigentlichen CORAL-Studie in der zweiten Therapielinie und prinzipiell geeignet für eine SZT. 54 % der Patienten haben gemäß Publikation dann auch eine SZT erhalten. In den Vergleich eingegangen sind aber die Extensionen der CORAL-Studie und nicht die Kernstudie. Dabei handelt es sich 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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Patienten, die nach der SZT der CORAL-Studie ein Rezidiv erhalten hatten, oder trotz grundsätzlicher SZT-Eignung doch keine SZT erhalten konnten. Grund dafür war zumeist ein fehlendes Ansprechen auf die vorbereitende Chemotherapie. Nur 56 von diesen 203 Patienten konnte nach einer Drittlinientherapie noch eine autologe SZT erhalten.</p> <p>Die JULIET-Studie setzt zu einem späteren Zeitpunkt an als die Hauptphase der CORAL-Studie, nämlich in der dritten Therapielinie. Patienten der JULIET-Studie können im Vorfeld, z. B. als Zweitlinientherapie eine SZT erhalten haben (<i>Relapsed or refractory disease after ≥2 lines of chemotherapy, including rituximab and anthracycline, and either having failed autologous HSCT, or being ineligible for or not consenting to autologous HSCT</i>). Bei 49 % der Patienten der JULIET-Studie ist eine SZT dokumentiert. Patienten der JULIET-Studie waren also zum Zeitpunkt der Zweitlinientherapie wie Patienten der eigentlichen CORAL-Studie durchaus auch für eine autologe SZT geeignet. Gegenstand der JULIET-Studie ist dann eine Behandlung ab dritter Linie wie sie in den Extensionen der CORAL-Studie betrachtet wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>„Die somit definierten Patientenpopulationen liegen im Anwendungsgebiet für Tisagenlecleucel. Teilnehmer der Extensionen der CORAL-Studie konnten wie die Patienten der JULIET-Studie in der Zweitlinientherapie eine</p>	<p>In dem vorgelegten historischen Vergleich des pharmazeutischen Unternehmers werden zum einen die Patienten der CORAL-Studie betrachtet, welche nach Durchführung der autologen SZT ein Rezidiv erlitten (n = 71) und somit eine Drittlinientherapie</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)
	Stammzelltransplantation erhalten haben.“	benötigten. Zum anderen werden Patienten berücksichtigt, die im Rahmen der Studie keine autologe SZT erhalten haben und für die Daten bezüglich der Drittlinientherapie verfügbar waren (n = 203). Die Erhebung der Daten für die Drittlinienchemotherapie wurde retrospektiv im Rahmen eines Protokollamendments der CORAL-Studie definiert und separat publiziert. Die Methodik und der Zeitpunkt der retrospektiven Datenerhebung kann anhand der vorliegenden Informationen nicht nachvollzogen werden. Die Publikation der Daten erfolgte erst in den Jahren 2016 <sup>37</sup> und 2017 <sup>38</sup> . Somit lagen zwischen Studienende und Datenerhebung 8 bzw. 9 Jahre. Es ist unklar, wieviel Zeit zwischen dem Auftreten der Ereignisse und deren Dokumentation lag, welche Bemühungen durchgeführt wurden um Datenvollständigkeit zu erreichen und wie Zensierungen vorgenommen wurden. Dies führt zu Unsicherheiten bezüglich der Datenvalidität. Zusätzlich bestehen hinsichtlich der Patientencharakteristika (z.B. Vortherapie, IPI-Wert) und der Dauer der Nachbeobachtung (3,71 Monate vs. 32,8 Monate) relevante Unterschiede zwischen den Studien JULIET und CORAL.

<sup>37</sup> Van den Neste et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. Bone Marrow Transplant. 2016; 51 (1):51-57.

<sup>38</sup> Van den Neste et al. Outcome of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplant: an analysis of patients included in the CORAL study. Bone Marrow Transplant 2017; 52 (2):216-221.

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>Unabhängig von der fraglichen Vergleichbarkeit und Datenvalidität der CORAL-Studie bestehen auch methodische Mängel. In den beiden Studien liegen unterschiedliche Definitionen des Endpunktes Gesamtüberleben vor. Während in der CORAL-Studie bereits die Zeit ab Versagen der Salvage-Chemotherapie bzw. ab dem Zeitpunkt des Rezidivs betrachtet wird, zählt gemäß der Operationalisierung in der JULIET-Studie erst die Zeit ab der Infusion von Tisagenlecleucel für die FAS-Population bzw. ab dem Einschluss in die Studie für die ITT-Population. Somit haben die Patienten der JULIET-Studie formal einen Zeitraum in dem das Ereignis Tod bedingt durch die unterschiedliche Definition des Gesamtüberlebens nicht auftreten kann. Der pharmazeutische Unternehmer führt in seiner Stellungnahme aus, dass die Zeit zwischen Rezidiv der Patienten und dem Einschluss in die JULIET-Studie im Median bei etwa 2,3 Monaten liegt. Hierdurch ergibt sich eine erhebliche Verzerrung des indirekten Vergleiches, da in diesem Zeitraum bereits etwa 20 % der Studienpopulation der CORAL-Studie verstorben waren.</p> <p>Vor dem Hintergrund der oben angemerkten defizitären Datenlage zur Studie JULIET kann deren Vergleichbarkeit mit der für den indirekten Vergleich herangezogenen CORAL-Studie derzeit nicht</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)
		mit hinreichender Sicherheit beurteilt werden.

<p>Seite 40</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>Im Bewertungsbericht ist zu lesen: Charakteristika der Studien- und Analysepopulation der JULIET-Studie sind in Tabelle 11 zu finden. In vielen Baseline-Charakteristika lässt sich ein Selektionseffekt in Richtung eines günstigeren Risikoprofils von der ITT-Population hin zur FAS/EAS-Population erkennen (...).</p> <p>Ein Selektionseffekt in Richtung eines günstigeren Risikoprofils von der ITT-Population hin zur FAS-Population kann aus Sicht der Novartis Pharma GmbH nicht bestätigt werden. Es handelt sich aufgrund der studienbedingten Ein- und Ausschlusskriterien unabhängig der betrachteten Population (ITT oder FAS) um schwer kranke, Hochrisiko-DLBCL-Patienten mit sehr ungünstiger Prognose. Die auf Seite 40 hervorgehobenen minimalen Unterschiede haben grundsätzlich keinen nennenswerten Einfluss auf das Behandlungsergebnis. Dies zeigt sich in Subgruppenauswertungen zum Gesamtüberleben und Ansprechen (15).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Abschnitt sollte wie folgt ergänzt werden: Die hervorgehobenen minimalen Unterschiede zeigen keinen nennenswerten Einfluss auf das Behandlungsergebnis in der betrachteten Patientenpopulation (15).</p>	<p>Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit des Produktes und die damit häufig verbundene Verabreichung einer Brückenchemotherapie als auch die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der ITT-Population adäquat abbilden. Die Betrachtung der ITT-Population bezieht zudem die Tatsache mit ein, dass für einen Teil der stark vortherapierten und häufig schnell progredienten Patienten eine möglicherweise schneller verfügbare, alternative Behandlungsoption durch die Wartezeit auf Tisagenlecleucel nicht zur Verfügung stand. Die Problematik des verhältnismäßig langen</p>
---------------------	--	---

		<p>Zeitraums zwischen Studieneinschluss und Tisagenlecleucel-Infusion wurde auch im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens vor dem Hintergrund des Krankheitszustandes der hier betrachteten Patienten diskutiert. Die Herstellungszeit betrug in der JULIET-Studie zwischen 30 und 357 Tagen (Median 54 Tage). Durch diesen langen Herstellungszeitraum und dem damit verbundenen hohen Anteil an Patienten, die bereits vor Infusion aus der JULIET-Studie ausgeschieden sind (30 % der Studienpopulation), ist es wahrscheinlich, dass die Betrachtung der Studienergebnisse auf Basis der infundierten Patienten (FAS-Population) einem verzerrenden Selektionseffekt unterliegt. So zeigen sich Unterschiede der Patientencharakteristika der FAS-Population im Vergleich zu denen der ITT-Population. Die FAS-Population ist tendenziell jünger, hat einen besseren Performance Status und weniger Patienten mit &gt;5 Vortherapien. Hinsichtlich des IPI sind in der FAS-Population im Vergleich zur ITT-Population etwa 10 % mehr Patienten mit einem günstigeren Risikoscore von &lt; 2 enthalten.</p>
--	--	---

## Anhang

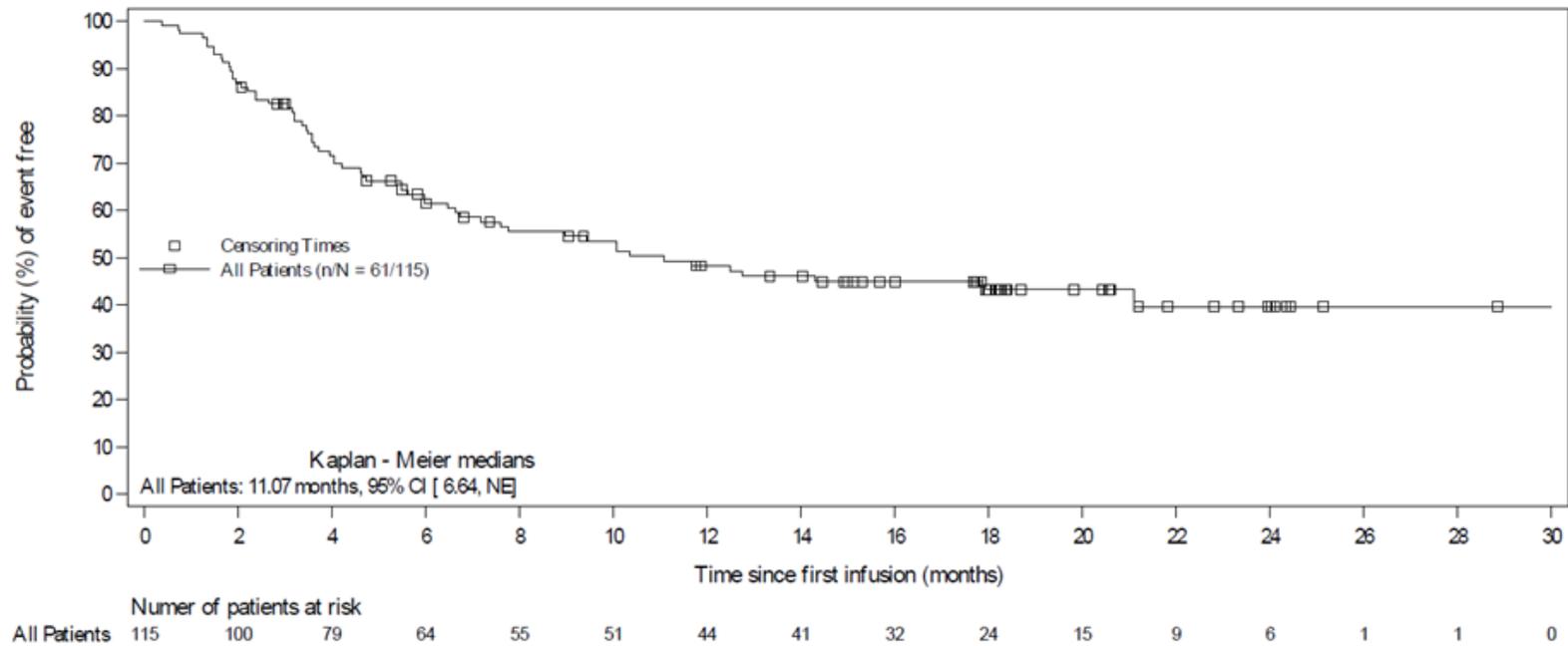


Abbildung 1: Gesamtüberleben aus Studie JULIET (Datenschnitt vom 21. Mai 2018)

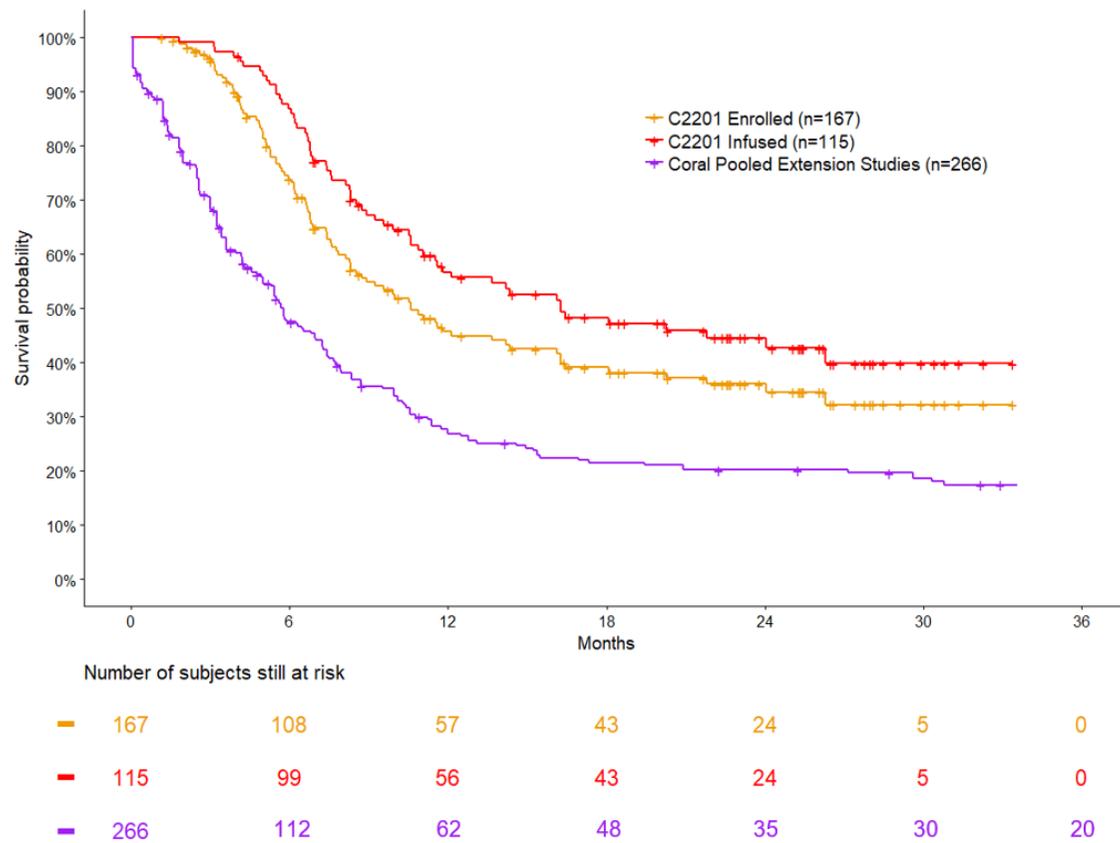
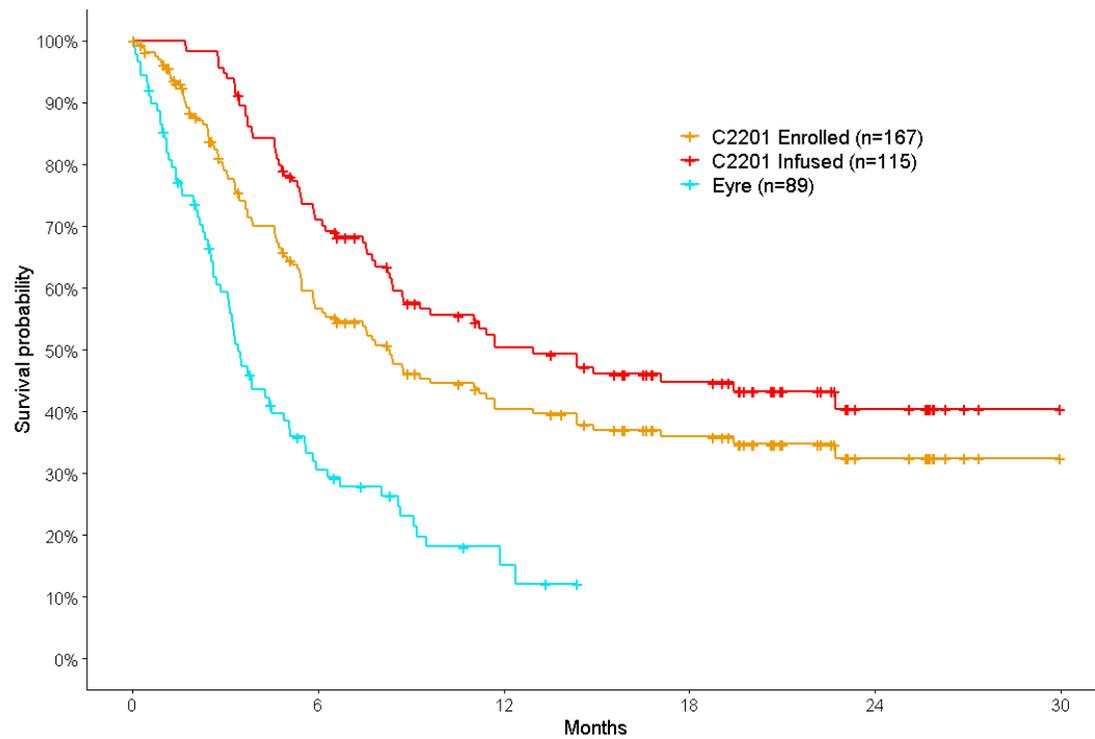


Abbildung 2: Gesamtüberleben im Vergleich mit historischen Kontrollen (JULIET-Studie vs. CORAL-Extensionen; Darstellung ab letztem Rezidiv; JULIET-Datenschnitt 21. Mai 2018)



Number of subjects still at risk

—	167	80	49	34	10	0
—	115	79	48	34	10	0
—	89	23	5	0	0	0

Abbildung 3: Gesamtüberleben im Vergleich mit historischen Kontrollen (JULIET-Studie vs. Eyre-Studie; Darstellung ab Einschluss in die Studie, da auch die Enrolled-Population der JULIET-Studie in der Kurve aufgenommen wurde)

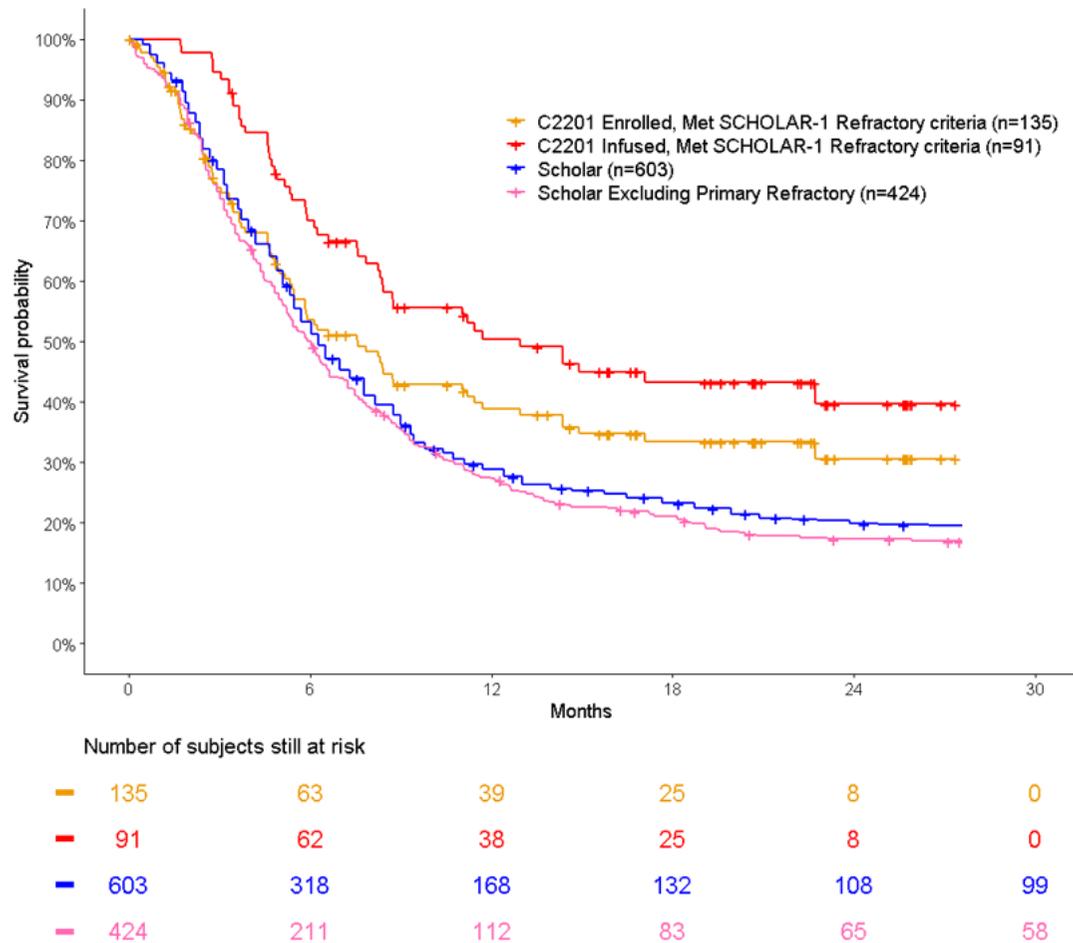


Abbildung 4: Gesamtüberleben im Vergleich mit historischen Kontrollen (JULIET-Studie vs. SCHOLAR-Studie; Darstellung ab Einschluss in die Studie, da auch die Enrolled-Population der JULIET-Studie in der Kurve aufgenommen wurde)

Tabelle 1: Patientenfluss der Studie JULIET

<b>Studie JULIET</b>	<b>Datenschnitt 8. März 2017 N=99 (FAS)</b>	<b>Datenschnitt 6. September 2017 N=106 (FAS)</b>	<b>Datenschnitt 8. Dezember 2017 N=111 (FAS)</b>	<b>Datenschnitt 21. Mai 2018 N=115 (FAS)</b>
Auf Eignung geprüft	217 (100,0)	228 (100,0)	238 (100,0)	238 (100,0)
Eignungsprüfung noch nicht abgeschlossen	5 (2,3)	1 (0,4)	2 (0,8)	0
Vor Einschluss abgebrochen				
Nicht geeignet	52 (24,0)	55 (24,1)	59 (24,8)	59 (24,8)
Entscheidung des Patienten/Vormunds	8 (3,7)	8 (3,5)	8 (3,4)	8 (3,4)
Unerwünschte Ereignisse	2 (0,9)	2 (0,9)	2 (0,8)	2 (0,8)
Arztentscheidung	2 (0,9)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)
Tod	1 (0,5)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)
Eingeschlossen	147 (100,0)	160 (100,0)	165 (100,0)	167 (100,0)
CTL019 infundiert	99 (67,3)	106 (66,3)	111 (67,3)	115 (68,9)
Infusion ausstehend	5 (3,4)	5 (3,1)	4 (2,4)	0
Vor Infusion abgebrochen	43 (29,3)	49 (30,6)	50 (30,3)	52 (31,1)
Tod	16 (10,9)	16 (10,0)	16 (9,7)	16 (9,6)
Arztentscheidung	12 (8,2)	16 (10,0)	16 (9,7)	16 (9,6)
Produktbezogene Gründe	9 (6,1)	11 (6,9)	12 (7,3)	13 (7,8)
Patientenentscheidung	3 (2,0)	2 (1,3)	2 (1,2)	2 (1,2)
Unerwünschte Ereignisse	2 (1,4)	3 (1,9)	3 (1,2)	4 (2,4)
Protokollverletzung	1 (0,7)	1 (0,6)	1 (0,6)	1 (0,6)
Quelle: Zusatzauswertungen (16).				

Tabelle 2: Gesamtüberleben Studie JULIET (FAS)

<b>Studie JULIET</b>	<b>Datenschnitt 8. März 2017 N=99</b>	<b>Datenschnitt 6. September 2017 N=106</b>	<b>Datenschnitt 8. Dezember 2017 N=111</b>	<b>Datenschnitt 21. Mai 2018 N=115</b>
Ereignisse –n (%)	29 (29,3)	46 (43,4)	53 (47,7)	61 (53,0)
Maximale Beobachtungsdauer (Monate)	14,5	20,3	22,8	28,8
Mediane Beobachtungsdauer (Monate)	3,58	6,00	6,74	7,36
Zensierungen; n (%)	70 (70,7)	60 (56,6)	58 (52,3)	54 (47,0) <sup>a</sup>
OS Median in Monaten; [95%-KI]	n. b. [6,5; n. b.]	10,3 [6,7; n. b.]	11,7 [6,6; n. b.]	11,1 [6,6; n. b.]
Gesamtüberleben Monat 3: KM-Schätzer, [95%-KI]	81,8 [71,9; 88,4]	82,6 [73,8; 88,7]	82,3 [73,7; 88,3]	82,6 [74,3; 88,4]
Gesamtüberleben Monat 6: KM-Schätzer, [95%-KI]	64,5 [51,5; 74,8]	63,2 [52,7; 71,9]	62,1 [51,9; 70,7]	61,5 [51,8; 69,8]
Gesamtüberleben Monat 9: KM-Schätzer, [95%-KI]	54,1 [38,5; 67,3]	54,8 [43,8; 64,6]	54,5 [44,1; 63,7]	54,6 [44,7; 63,4]
Gesamtüberleben Monat 12: KM-Schätzer, [95%-KI]	54,1 [38,5; 67,3]	49,0 [37,4; 59,6]	49,0 [38,5; 58,7]	48,3 [38,4; 57,4]
Gesamtüberleben Monat 15: KM-Schätzer, [95%-KI]	k. A.	k. A.	44,5 [33,3; 55,1]	44,9 [35,1; 54,2]
Gesamtüberleben Monat 18: KM-Schätzer, [95%-KI]	k. A.	k. A.	39,5 [26,3; 52,5]	43,2 [33,3; 52,7]
Gesamtüberleben Monat 21: KM-Schätzer, [95%-KI]	k. A.	k. A.	39,5 [26,3; 52,5]	43,2 [33,3; 52,7]
Gesamtüberleben Monat 24: KM-Schätzer, [95%-KI]	k. A.	k. A.	k. A.	39,6 [28,4; 50,6]
Gesamtüberleben Monat 27: KM-Schätzer, [95%-KI]	k. A.	k. A.	k. A.	39,6 [28,4; 50,6]

k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; n. b.: nicht bestimmbar; OS: Overall Survival [*Gesamtüberleben*].  
a: Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben n=47; keine Nachbeobachtung möglich n=7.  
Quelle: Dossier Tisagenlecleucel Modul 4B (17).

Tabelle 3: Patientencharakteristika der Studien JULIET, SCHOLAR-1, CORAL (Extensionsstudien) und Eyre et al.

Studie	Tisagenlecleucel	Verschiedene Chemotherapie-Regime			Pixantron
	JULIET April 2018 N=115 (FAS)	CORAL van den Neste 2016, N=203	CORAL van den Neste 2017, N=75	SCHOLAR Crump 2017 N=636	Eyre 2016 N=90
Alter (Jahre)					
Median (Min; Max)	56,0 (22,0; 76,0)	55 (19; 65)	56 (21; 68)	55 (19; 81)	65,9 (20,3; 85,9)
Geschlecht – %					
Weiblich	38,3	39	24	36	34
Männlich	61,7	61	51	64	66
Anzahl vorheriger Therapielinien – %					
1	5 (4,3)			28	
2 – 3	87 (75,7)	100	100	49	Median 2,0
≥4	23 (20,0)			<1	
IPI-Status – %					
0 – 1	27,0	30,4	k. A.	k. A.	6
≥2	73,0	69,9	k. A.	k. A.	94
0 – 2	k. A.	k. A.	71,6	49	27
>2	k. A.	k. A.	28,4	33	73
Molekularer Subtyp – %					
GC	63 (54,8)	47,1	k. A.	k. A.	k. A.
Non-GC	49 (42,6)	52,9	k. A.	k. A.	k. A.
Mutationsstatus – %					
BCL2-positiv		22,8	k. A.	k. A.	k. A.
BCL2-negativ		71,2	k. A.	k. A.	k. A.
cMyc-positiv		18,5	k. A.	k. A.	k. A.
cMyc-negativ		81,5	k. A.	k. A.	k. A.
Double-/Triple-Hits MYC/BCL2/BCL6	20 (17,4)				
GC: Germinal Center [ <i>Keimzentrum</i> ]; k. A.: keine Angabe; N: Patienten gesamt; n. z.: nicht zutreffend.					

Quellen: Dossier Tisagenlecleucel Modul 4B (17); Eyre 2016 (18).

Tabelle 4: Gesamtüberleben im Vergleich mit historischen Kontrollen (Medianes Gesamtüberleben)

	Tisagenlecleucel <sup>a</sup>	Komparator	Tisagenlecleucel vs. Komparator
Vergleich mit	Median, 95%-KI	Median, 95%-KI	HR [95%-KI] p-Wert
<b>Chemotherapie (verschiedene Regime)</b>			
<b>CORAL</b>	N=115	N=266	
	16,3 [11,5; n. b.] <sup>c</sup>	5,8 [4,7; 7,2]	0,42 [0,32; 0,57] <0,01
<b>SCHOLAR<sup>b</sup></b>	N=91	N=603	
	11,1 [6,0; n. b.]	6,3 [5,9; 7,09]	0,64 [0,47; 0,85] <0,01
<b>SCHOLAR<sup>b,d</sup></b>	N=91	N=424	
	11,1 [6,0; n. b.]	6,0 [5,2; 6,6]	0,59 [0,43; 0,79] <0,001
<b>Pixantron</b>			
<b>Eyre 2016</b>	N=115	N=89	
	11,1 [6,6; n. b.]	3,4 [2,7; 4,5]	0,39 [0,27; 0,56] <0,01

KI: Konfidenzintervall; N: Patienten gesamt; n. b.: nicht bestimmbar; RR: Relatives Risiko

a: In den historischen Vergleich gehen die Ergebnisse des Datenschnitts vom 21. Mai 2018 ein.

b: Analyse mit ausschließlich den Patienten der JULIET-Studie (Datenschnitt 21. Mai 2018) basierend auf der FAS, die den Einschlusskriterien der SCHOLAR-Analyse entsprachen.

c: Definiert als die Zeit von Rezidiv nach der letzten Therapie, von der letzten Dosis der vorherigen Therapie oder nach der letzten SZT (je nachdem was näher am Studieneinschluss lag) bis zum Tod; Datenschnitt 21. Mai 2018).

d: Ausschluss der primär-refraktären Patienten.

Quellen: Zusatzanalysen (16); Analysis Group 2018 (19).

## Literaturverzeichnis

1. van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, Nagler A, Thomson KJ, Vernant JP, Buzyn A, Boogaerts MA, Luan JJ, Maury S, Milpied NJ, Jouet JP, Ossenkoppele GJ, Sureda A. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1342-8.
2. Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Blaise D, Poire X, Nicolas-Virelizier E, Or R, Malladi R, Corby A, Fornecker L, Caballero D, Pohlreich D, Nagler A, Thieblemont C, Finke J, Bachy E, Vincent L, Schroyens W, Schouten H, Dreger P. Autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: efficacy in the rituximab era and comparison to first allogeneic transplants. A report from the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(3):365-71.
3. Kurosawa S, Oshima K, Yamaguchi T, Yanagisawa A, Fukuda T, Kanamori H, Mori T, Takahashi S, Kondo T, Kohno A, Miyamura K, Umemoto Y, Teshima T, Taniguchi S, Yamashita T, Inamoto Y, Kanda Y, Okamoto S, Atsuta Y. Quality of Life after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation According to Affected Organ and Severity of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(10):1749-58.
4. Klyuchnikov E, Bacher U, Kroll T, Shea TC, Lazarus HM, Bredeson C, Fenske TS. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma: who, when and how? *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(1):1-7.
5. ICH Expert Working Group. ICH Harmonised Tripartite Guideline Statistical Principles for Clinical Trials E9. 1998.
6. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Vismodegib Modul 4A (Vorgangsnummer 2016-02-15-D-213). 2016. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1350/2016-02-12\\_Modul4A\\_Vismodegib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1350/2016-02-12_Modul4A_Vismodegib.pdf).
7. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Nivolumab Modul 4F (Vorgangsnummer 2017-01-01-D-267). 2016. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1765/2016-12-16\\_Modul4F\\_Nivolumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1765/2016-12-16_Modul4F_Nivolumab.pdf).
8. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Nivolumab Modul 4H (Vorgangsnummer 2017-07-01-D-293). 2017. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1984/2017-06-30\\_Modul4H\\_Nivolumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1984/2017-06-30_Modul4H_Nivolumab.pdf).
9. MSD Sharp & Dohme GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Pembrolizumab Modul 4A (Vorgangsnummer 2017-06-01-D-288). 2017. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1956/2017-05-26\\_Modul4A\\_Pembrolizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1956/2017-05-26_Modul4A_Pembrolizumab.pdf).
10. Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Daratumumab Modul 4B (Vorgangsnummer 2017-08-15-D-310). 2017. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2045/2017-08-15\\_Modul4B\\_Daratumumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2045/2017-08-15_Modul4B_Daratumumab.pdf).
11. Novartis. Fachinformation Kymriah. 2018.

12. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak O, Brogdon JL, Pruteanu-Malinici I, Bhoj V, Landsburg D, Wasik M, Levine BL, Lacey SF, Melenhorst JJ, Porter DL, June CH. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2545-54.
13. Novartis. The Efficacy of CTL019 and Salvage Therapies for the Treatment of Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma: an Externally Controlled Comparison. Study Report. 2017.
14. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, Milpied N, Radford J, Ketterer N, Shpilberg O, Duhrsen U, Ma D, Briere J, Thieblemont C, Salles G, Moskowitz CH, Glass B, Gisselbrecht C. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(1):51-7.
15. Schuster S, Bishop MR, Tam CS, Borchmann P, Jaeger U, Waller EK, Holte H, McGuirk JP, Jaglowski S, Tobinai K, Andreadis C, Fleury I, Mielke S, Teshima T, Westin J, Bachanova V, Foley SR, Ho PJ, Magenau JM, Wagner-Johnston ND, Kato K, Kersten MJ, Van Besten K, Chu J, Jary A, Anak Ö, Salles G, Maziarz R. Sustained Disease Control for Adult Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: An Updated Analysis of JULIET, a Global, Pivotal, Phase 2 Trial of Tisagenlecleucel. Poster 1684. 60th American Society of Hematology Annual Meeting; December 1-4, 2018; San Diego, California 2018.
16. Novartis. Zusatzauswertungen für die Stellungnahme zum Bewertungsbericht zu Tisagenlecleucel (Indikation DLBCL). 2019.
17. Novartis. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Tisagenlecleucel Modul 4B (Vorgangsnummer 2018-09-15-D-375). 2018. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2573/2018-09-12\\_Modul4B\\_Tisagenlecleucel.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2573/2018-09-12_Modul4B_Tisagenlecleucel.pdf).
18. Eyre TA, Linton KM, Rohman P, Kothari J, Cwynarski K, Ardeshna K, Bailey C, Osborne WL, Rowntree C, Eden D, Shankara P, Eyre DW, Jasani P, Chaidos A, Collins GP, Hatton CS. Results of a multicentre UK-wide retrospective study evaluating the efficacy of pixantrone in relapsed, refractory diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2016;173(6):896-904.
19. Analysis Group. Study Report: Efficacy of Tisagenlecleucel versus Historical Controls for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma - Indirect Treatment Comparisons. Studienbericht. Stand 28. September 2018. 2018.

Datum	1. Februar 2019
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel/Kymriah
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

Am 15.09.2018 hat für Tisagenlecleucel aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V begonnen. Grundlage der Bewertung ist das von der Novartis Pharma GmbH am 14.09.2018 für Tisagenlecleucel eingereichte Dossier zur Nutzenbewertung.

Am 17.12.2018 hat der G-BA den Bericht zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel in den Indikationen pädiatrische rezidierte/refraktäre akute lymphatische Leukämie und rezidiertes/refraktäres diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom veröffentlicht.

Am 4.1.2019 (Vorlage beim GBA 7.1.2019) hat die Novartis Pharma GmbH als pharmazeutischer Unternehmer des bewerteten Produkts gemäß Kap. 5 § 19 VerfO G-BA zu allgemeinen und spezifischen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung genommen.

Am 29.1.2019 fand die Anhörung zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel. Im Nachgang zu der Anhörung reicht die Novartis Pharma GmbH als pharmazeutischer Unternehmer des bewerteten Produkts auf Anfrage des GBAs weitere Informationen ein.

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Weitere Informationen zur JULIET-Studie:</u></b></p> <p>Für das Anwendungsgebiet r/r DLBCL (D-375) wurde im Rahmen der Anhörung weitere Informationen zum Datenschnitt vom 8. März.2017 sowie zum Datenschnitt vom 21. Mai 2018 angefragt.</p> <p>Die vollumfängliche Auswertung der JULIET Studie wurde im CSR berichtet und den Zulassungsbehörden zur Beurteilung in Gänze zur Verfügung gestellt. Die geforderten Zusatzauswertungen und Folgeanalysen wurden anhand der gleichen Systematik berechnet und</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die uns zum jetzigen Zeitpunkt vorliegenden Informationen der globalen Auswertung sind dieser Stellungnahme angefügt.</p> <p>Die internationale, multizentrische Studie JULIET wurde auf 4 Kontinenten in 10 Ländern durchgeführt, darunter waren auch deutsche Prüfzentren. Knapp ein Drittel der infundierten Patienten kamen aus Europa und gut jeder dritte Patient davon kam aus Deutschland.</p> <p>Damit liegt hier die einzige internationale Studie unter Einbeziehung deutscher Patienten in diesem Anwendungsgebiet vor wodurch die Relevanz im deutschen Versorgungskontext unterstrichen wird, da sie die realen Umstände in der Versorgung abbildet.</p> <p><b><u>Datenschnitte:</u></b></p> <p>Die Auswertung auf Basis des aktuellsten Datenschnitts (21. Mai 2018) ist valide und bietet die aussagekräftigste Einschätzung zum Behandlungseffekt von Tisagenlecleucel und wird im Folgenden referiert. Die aktuelle Auswertung hat eine mediane Nachbeobachtungszeit von 19 Monaten und umfasst alle Patienten der Studie, da die Rekrutierung zu diesem Zeitpunkt abgeschlossen war und keine Infusionen mehr ausständig waren. (JULIET: Mai 2018 N=115). Alle Datenschnitte waren Teil des Zulassungsverfahrens und basieren auf dem gleichen Analyseplan wie die Auswertungen, die dem Studienbericht zugrunde liegen. Im Folgenden beruhen alle weiteren Daten auf dem Datenschnitt vom 21. Mai 2018.</p> <p><b><u>Protokolländerungen:</u></b></p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<p>Zwischen dem Datenschnitt vom 8. März 2017 bis zum Datenschnitt vom 21. Mai 2018 wurde eine Protokolländerung vorgenommenen, die den Einschluss von 5 weiteren japanischen Patienten beinhaltet, um eine repräsentative Anzahl von Patienten aus Japan zu gewährleisten. Die Protokolländerung stellt die vergleichbare Internationalität der Studienpopulation sicher, was die Daten valide und robust macht und dem jeweiligen Versorgungskontext gerecht wird. Von einer Auswirkung auf die Interpretation der Studienergebnisse ist nicht auszugehen.</p> <p><b><u>Patientenfluss:</u></b></p> <p>Anbei übermitteln wir weitere Informationen zu Angaben zum Patientenfluss,. Alle Angaben zum Patientenfluss sind vollumfänglich in der Ihnen am 7.1.2019 vorliegenden Stellungnahme in der Tabelle 1 (Patientenfluss der Studie JULIET) dargestellt. Im Folgenden wurden noch die Daten zur Nachverfolgung ergänzt (Tabelle 1).</p> <p>Tabelle 5: Patientenfluss der Studie JULIET</p> <table border="1" data-bbox="152 1034 1021 1391"> <thead> <tr> <th data-bbox="152 1034 779 1145">Studie JULIET</th> <th data-bbox="779 1034 1021 1145">Datenschnitt 21. Mai 2018 N=115 (FAS)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="152 1145 779 1185">Auf Eignung geprüft</td> <td data-bbox="779 1145 1021 1185">238 (100,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1185 779 1225">Eignungsprüfung noch nicht abgeschlossen</td> <td data-bbox="779 1185 1021 1225">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1225 779 1265">Vor Einschluss abgebrochen</td> <td data-bbox="779 1225 1021 1265"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1265 779 1305">    Nicht geeignet</td> <td data-bbox="779 1265 1021 1305">59 (24,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1305 779 1345">    Entscheidung des Patienten/Vormunds</td> <td data-bbox="779 1305 1021 1345">8 (3,4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1345 779 1391">    Unerwünschte Ereignisse</td> <td data-bbox="779 1345 1021 1391">2 (0,8)</td> </tr> </tbody> </table>	Studie JULIET	Datenschnitt 21. Mai 2018 N=115 (FAS)	Auf Eignung geprüft	238 (100,0)	Eignungsprüfung noch nicht abgeschlossen	0	Vor Einschluss abgebrochen		Nicht geeignet	59 (24,8)	Entscheidung des Patienten/Vormunds	8 (3,4)	Unerwünschte Ereignisse	2 (0,8)	
Studie JULIET	Datenschnitt 21. Mai 2018 N=115 (FAS)														
Auf Eignung geprüft	238 (100,0)														
Eignungsprüfung noch nicht abgeschlossen	0														
Vor Einschluss abgebrochen															
Nicht geeignet	59 (24,8)														
Entscheidung des Patienten/Vormunds	8 (3,4)														
Unerwünschte Ereignisse	2 (0,8)														

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Arztentscheidung	1 (0,4)	
Tod	1 (0,4)	
Eingeschlossen	167 (100,0)	
CTL019 infundiert	115 (68,9)	
Infusion ausstehend	0	
Vor Infusion abgebrochen	52 (31,1)	
Tod	16 (9,6)	
Arztentscheidung	16 (9,6)	
Produktbezogene Gründe	13 (7,8)	
Patientenentscheidung	2 (1,2)	
Unerwünschte Ereignisse	4 (2,4)	
Nachverfolgung noch nicht abgeschlossen	43 (25,7)	
Nachverfolgung abgeschlossen	0	
Nachverfolgung abgebrochen	72 (43,1)	
Tod	48 (28,7)	
Krankheitsprogress	12 (7,2)	
Entscheidung des Patienten/Vormunds	6 (3,6)	
Arztentscheidung	5 (3,0)	
Unerwünschte Ereignisse	1 (0,6)	
<p>Insgesamt konnten von den 167 eingeschlossenen Patienten 115 behandelt werden. Gründe für die Nichtbehandlung waren: unzureichende Zellvermehrung bei der Herstellung, unerwünschte Ereignisse, Versterben von Patienten, Protokollverletzungen oder die Patientenentscheidung (Tabelle 1). Sowohl bei den eingeschlossenen</p>		

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>als auch bei den infundierten Patienten handelt es sich um schwerkranke Patienten mit einer Lebenserwartung von weniger als 6 Monaten.</p> <p><b><u>Nachbeobachtung:</u></b></p> <p>Alle Patienten werden nach Abstimmung mit den Zulassungsbehörden wie im Protokoll festgeschrieben bis zu 15 Jahre nach Infusion nachbeobachtet.</p> <p>Die Phase der Nachbeobachtung nach Infusion wurde in eine primäre Phase und eine sekundäre Phase unterteilt. Die primäre Phase umfasst die Dauer ab Infusionszeitpunkt bis 60 Monate (5 Jahre) mit allen geplanten Visiten. Wenn ein Patient vorzeitig aus der primären Nachbeobachtungsphase ausscheidet wird dieser in der sekundären Nachbeobachtungsphase nachverfolgt, um die behördlich geforderten unerwünschten Ereignisse bis zu 5 Jahre nach Infusion zu dokumentieren. Gründe für ein frühzeitiges Ausscheiden aus der primären Nachbeobachtung konnten das Fortschreiten der Grunderkrankung, Versagen der Behandlung, Fortschreiten der Erkrankung nach Remission, sich anschließende Stammzelltransplantation in Remission und auf Entscheidung des Patienten sein.</p> <p>Darüber hinaus wurden für Patienten nach Infusion halbjährlich und jährlich Daten zur Überprüfung der Sicherheit des lentiviralen Vektors in einem weiteren Langzeit-Nachbeobachtungsprotokoll nach behördlichen Auflagen erhoben. Nach Beendigung der Studie oder bei frühzeitigem Verlassen der Studie wurden die Patienten in die Langzeit-Nachbeobachtung überführt.</p>	<p>Im Nachgang zur mündlichen Anhörung legt der pharmazeutische Unternehmer weitere Angaben zum Datenschnitt vom 21. Mai 2018 vor (Protokolländerungen, Protokollverletzungen, mediane Dauer der Nachbeobachtung für unerwünschte Ereignisse). Zum Patientenfluss nach Tisagenlecleucel-Infusion reicht der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich Angaben zur Anzahl der Patienten, die die Nachbeobachtung abgebrochen haben, sowie die Gründe für den Abbruch der Nachbeobachtung ein. Es geht aus den Unterlagen nicht hervor, ob sich die Angaben auf die Gesamtnachbeobachtung oder eine bestimmte Nachbeobachtungsphase (z.B. primär, sekundär) beziehen. Es bleibt somit unklar in welcher Nachbeobachtungsphase sich die Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnittes befanden, wie viele Patienten die jeweilige Nachbeobachtungsphase abgebrochen haben und was die jeweiligen Abbruchgründe waren. Darüber hinaus fehlen weiterhin konkrete Angaben zu verabreichten Begleitmedikationen, zur medianen Zeit zwischen Screening und Tisagenlecleucel-Infusion bzw. zwischen Studieneinschluss und Tisagenlecleucel-Infusion, zur medianen Dauer der Nachbeobachtung ab dem Zeitpunkt der Tisagenlecleucel-Infusion und zur medianen Dauer der verschiedenen Nachbeobachtungsphasen. Zu dem primären Datenschnitt vom 8. März 2017 wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wie im Dossier dargestellt nimmt die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse, auch der Schwerwiegenden, nach den ersten 8 Wochen nach Infusion ab. Die beschriebenen Nebenwirkungen sind mit den existierenden geeigneten Behandlungen besonders bei frühzeitiger Erkennung und Intervention in der Regel therapierbar und gut beherrschbar.</p> <p><b><u>Zensierungen:</u></b></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben sind wie im Protokoll als auch in der Publikation von Schuster et al (1) die folgenden Zensierungsgründe Überleben und das Abbrechen der Nachverfolgung zu listen.</p> <p><b><u>Lebensqualität:</u></b></p> <p>Die Erhebung der Lebensqualität mittels der validierten Fragebögen FACT-Lym und SF-36 wurde zum Zeitpunkt Screening für alle Patienten erhoben und zu Monat 3, 6, 12 und weiterführend nach Infusion (1). Etwa jeder zweite Patient erreichte eine Verbesserung der Lebensqualität.</p>	<p>weiteren Unterlagen nach der mündlichen Anhörung nachgereicht.</p> <p>Da der Studienverlauf und die Studiendurchführung der JULIET-Studie zu den Datenschnitten vom 6. September 2017, 8. Dezember 2017 und 21. Mai 2018 nicht vollständig nachvollzogen werden können, sind diese Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.</p> <p>Zusätzlich zu den großen Unsicherheiten des verwertbaren Datenschnittes vom 8. März 2017 aufgrund der nicht abgeschlossenen Rekrutierung und der sehr kurzen medianen Nachbeobachtungszeit sind im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers für diesen Datenschnitt für das Gesamtüberleben keine Überlebenszeitanalysen unter Berücksichtigung der ITT-Population aufgeführt. Für den Datenschnitt vom 8. Dezember 2017 liegen Auswertungen zum Gesamtüberleben für die ITT-Population im EPAR<sup>39</sup> vor, jedoch ist dieser Datenschnitt aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Zudem reicht der pharmazeutische Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahme Analysen zum Gesamtüberleben der ITT-Population zum Datenschnitt vom 21. Mai 2018 ein. Jedoch fehlen hierzu Angaben zu den Zensierungsgründen sowie deren Häufigkeit und die Anzahl der Todesfälle kann anhand der nachgereichten Unterlagen zum Patientenfluss nach Tisagenlecleucel-Infusion nicht nachvollzogen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Weitere Informationen zu dem indirekten Vergleich gegenüber der CORAL-Extensionsstudie (2):</u></b></p> <p>Die Angabe zum Zeitraum zwischen Rezidiv des Patienten und Einschluss in die JULIET Studie beträgt im Median für die <i>Enrolled</i>-Population 2,37 Monate und für die <i>Infused</i>-Population 2,43 Monate. Dies bestätigt, dass die beiden betrachteten Populationen auch hinsichtlich Ihrer Zeit seit dem letzten Rezidiv vergleichbar sind und es sich um schwerkranke Patienten handelt.</p> <p>Die Analyse für das Gesamtüberleben für die Studie JULIET unter Berücksichtigung der <i>Enrolled</i> und <i>Infused</i>-Population im Vergleich zur historischen Kontrollpopulation CORAL (2) ist in Tabelle 2 dargestellt.</p> <p>Der beobachtete Effekt von Tisagenlecleucel gegenüber den Komparatoren ist also so groß, dass er nicht allein durch Unterschiede in der Patientenpopulation hervorgerufen worden sein kann. Er ist überdies unabhängig davon, ob die <i>Infused</i>- oder die <i>Enrolled</i>-</p>	<p>werden. Im Nachgang zur mündlichen Anhörung verweist der pharmazeutische Unternehmer bezüglich der Zensierungsgründe auf den Studienbericht zum primären Datenschnitt vom 8. März 2017 und auf die Publikation von Schuster et al.<sup>3</sup> Die Publikation von Schuster et al. bezieht sich jedoch auf den Datenschnitt vom 8. Dezember 2017. Somit liegen für die ITT-Population keine Angaben zur Häufigkeit der Zensierungsgründe für den Datenschnitt vom 21. Mai 2018 vor. Überlebenszeitanalysen für die ITT-Population bezogen auf den einzigen für die Nutzenbewertung verwertbaren Datenschnitt vom 8. März 2017 reicht der pharmazeutische Unternehmer nicht nach.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer führt in seiner Stellungnahme aus, dass die Zeit zwischen Rezidiv der Patienten und dem Einschluss in die JULIET-Studie im Median bei etwa 2,3 Monaten liegt. Hierdurch ergibt sich eine erhebliche Verzerrung des indirekten Vergleiches, da in diesem Zeitraum bereits etwa 20 % der Studienpopulation der CORAL-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Population betrachtet wird. Die Ergebnisse des historischen Vergleichs können als robust und aussagekräftig betrachtet werden und sind über alle Datenschnitte und Populationsvergleiche konsistent.</p> <p><b><u>Zusammenfassende Darstellung zu Tisagenlecleucel:</u></b></p> <p>Die Patienten im Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel sind in einer dramatischen, in der Regel ausweglosen, palliativen Therapiesituation. Die Lebenserwartung beträgt nur wenige Monate, der Bedarf an einer Therapie ist lebensnotwendig.</p> <p>Tisagenlecleucel ist eine völlig neuartige Therapieform, die für die hier relevante Therapiesituation einen noch nicht gesehenen Behandlungserfolg erzielt. Für die meisten Patienten ist es die letzte Chance, für refraktäre Patienten sogar die einzige, auf ein langfristiges Überleben und auf Heilung.</p> <p>Alle durchgeführten Analysen inkl. der in der Stellungnahme eingereichten ITT Analysen zeigen ein valides Bild. Die Überlebenskurven bilden ein stabiles Plateau aus, was charakteristisch für kurative Therapien ist.</p> <p>Die vorgelegten Analysen im Vergleich zu historischen Kontrollen wurden umfassend und sorgfältig durchgeführt. Über alle Vergleiche hinweg ist ein konsistenter Effekt deutlich. Es zeigt sich eine frühe, deutliche Trennung der Kurvenverläufe von Tisagenlecleucel und den Vergleichstherapien ab etwa sechs Monaten. Kaplan-Meier-Kurven, die ein deutliches und langanhaltendes Delta aufweisen, gelten als</p>	<p>Studie verstorben waren.</p> <p>Vor dem Hintergrund der oben angemerkten defizitären Datenlage zur Studie JULIET kann deren Vergleichbarkeit mit der für den indirekten Vergleich herangezogenen CORAL-Studie derzeit nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilt werden.</p> <p>Die vorgelegte Datenlage zur JULIET-Studie ist defizitär. Zu den aktuellen Datenschnitten fehlen elementare Informationen zur Studiendurchführung und zum Studienverlauf, sodass diese Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind. Die Daten des für die Nutzenbewertung verwertbaren primären Datenschnittes vom 8. März 2017 sind wegen der nicht abgeschlossenen Rekrutierung der Patienten und der sehr kurzen medianen Nachbeobachtungszeit mit großen Unsicherheiten behaftet. Zudem liegen zu diesem Datenschnitt keine Überlebenszeitanalysen für das Gesamtüberleben unter Berücksichtigung der ITT-Population vor. Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit des Produktes und die damit häufig verbundene Verabreichung einer Brückenchemotherapie als auch die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel im</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>besonders belastbar in der Aussage. Wie oben bereits beschrieben zeigt sich unter Tisagenlecleucel außerdem ein Plateauverlauf, der typisch für kurative Therapien ist. Ein solches Plateau ist in den Vergleichskurven nicht bzw. nur auf sehr niedrigem Niveau zu erkennen. Das bedeutet, dass unter den Vergleichstherapien nur ein sehr geringer Anteil der Patienten eine Heilung erfahren konnte.</p> <p>Der beobachtete Effekt von Tisagenlecleucel gegenüber den Komparatoren ist also so groß, dass er nicht allein durch Unterschiede in der Patientenpopulation hervorgerufen worden sein kann. Er ist überdies unabhängig davon, ob die <i>Infused</i>- oder die <i>Enrolled(ITT)</i>-Population betrachtet wird. Die Ergebnisse des historischen Vergleichs können als robust und aussagekräftig betrachtet werden.</p> <p>Die vorgelegten Daten ermöglichen eine konsistente Bewertung des Zusatznutzens. Zusammenfassend zeigt sich für Tisagenlecleucel beim rezidierten/refraktären DLBCL eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV, insbesondere eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer und eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass es sich um einen potenziell kurativen Behandlungseffekt handelt (Heilung). Dies stellt im Anwendungsgebiet eine Sprunginnovation dar und ist ein Durchbruch in der (ziel)gerichteten Zelltherapie. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels ist der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel im Anwendungsgebiet als erheblich einzustufen.</p>	<p>klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der ITT-Population adäquat abbilden. Insgesamt können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.</p> <p>Für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel legt der pharmazeutische Unternehmer indirekte Vergleiche gegenüber verschiedenen historischen Kontrollen vor.</p> <p>Auf Basis der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche können aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus der JULIET-Studie sowie weiterer Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien, derzeit keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel abgeleitet werden.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel allein aus rechtlicher Sicht auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p>

Tabelle 2: Gesamtüberleben im Vergleich zur historischen Kontrolle CORAL der eingeschlossenen und infundierten Patienten (Medianes Gesamtüberleben)

	<b>Tisagenlecleucel<sup>a</sup></b>	<b>Tisagenlecleucel<sup>a, b</sup></b>	<b>Komparator</b>	<b>Tisagenlecleucel<sup>a</sup> vs. Komparator</b>	<b>Tisagenlecleucel<sup>a, b</sup> vs. Komparator</b>
<b>Vergleich mit</b>	<b>Median, 95%-KI</b>	<b>Median, 95%-KI</b>	<b>Median, 95%-KI</b>	<b>HR [95%-KI] p-Wert</b>	<b>HR [95%-KI] p-Wert</b>
<b>Chemotherapie (verschiedene Regime)</b>					
<b>CORAL</b>	N=115	N=166 <sup>#</sup>	N=266		
	16,3 [11,5; n. b.] <sup>c</sup>	10,6 [8,3; 16,1] <sup>c</sup>	5,8 [4,7; 7,2]	0,42 [0,32; 0,57] <0,01	0,54 [0,42; 0,69] <0,01
<p>KI: Konfidenzintervall; N: Patienten gesamt; n. b.: nicht bestimmbar; RR: Relatives Risiko  a: In den historischen Vergleich gehen die Ergebnisse des Datenschnitts vom 21. Mai 2018 ein.  b: Analyse mit ausschließlich den Patienten der JULIET-Studie (Datenschnitt 21. Mai 2018) basierend auf der FAS, die den Einschlusskriterien der CORAL-Analyse entsprachen.  c: Definiert als die Zeit von Rezidiv nach der letzten Therapie, von der letzten Dosis der vorherigen Therapie oder nach der letzten SZT (je nachdem was näher am Studieneinschluss lag) bis zum Tod; Datenschnitt 21. Mai 2018).  #: ein Patient ohne vorliegenden IPI Status wurde aus der Analyse ausgeschlossen  Quelle: Zusatzanalyse (3)</p>					

Table 16.3 (Page 1 of 2)  
 Protocol deviations  
 Full analysis set

Protocol deviation	Main Cohort Patients in EAS	All patients in FAS
	N=99 n (%)	N=115 n (%)
Any protocol deviation		
-Total	60 (60.6)	68 (59.1)
Any major protocol deviation (Excluded from per-protocol set)		
-Total	1 ( 1.0)	1 ( 0.9)
No confirmation that patient has histologically confirmed DLBCL defined by inclusion criteria	1 ( 1.0)	1 ( 0.9)
Any minor protocol deviation		
-Total	60 (60.6)	68 (59.1)
GCP not followed	24 (24.2)	24 (20.9)
Assessments not repeated before infusion as per protocol requirement	10 (10.1)	11 ( 9.6)
Signed written informed consent not obtained prior to any study procedures	10 (10.1)	10 ( 8.7)
Response assessment not performed as per protocol	8 ( 8.1)	11 ( 9.6)
Not relapsed or refractory after >=2 lines of chemotherapy including rituximab and anthracycline, and either having failed autologous HSCT, or being ineligible for or not consenting to autologous HSCT	7 ( 7.1)	7 ( 6.1)
Influenza testing not done 10 days prior to planned CTL019 infusion (section 6.1.1.2)	7 ( 7.1)	10 ( 8.7)
Adequate bone marrow reserve not met	4 ( 4.0)	6 ( 5.2)
Safety assessments not performed as per protocol	4 ( 4.0)	4 ( 3.5)
Patients WBC are >1000 cells/uL within 1 week of CTL019 infusion but the lymphodepleting chemotherapy was not given to the patient	3 ( 3.0)	3 ( 2.6)

- A patient may have multiple protocol deviations

Table 16.3 (Page 2 of 2)  
 Protocol deviations  
 Full analysis set

Protocol deviation	Main Cohort Patients in EAS	All patients in FAS
	N=99 n (%)	N=115 n (%)
Active hepatitis C per amendment 3	2 ( 2.0)	2 ( 1.7)
Use of antibodies medication within 4 weeks prior to CTL019 infusion or 5 half-lives	2 ( 2.0)	2 ( 1.7)
No measurable disease at time of enrollment		1 ( 0.9)
Patient had chemotherapy other than lymphodepleting chemotherapy within 2 weeks of infusion		1 ( 0.9)
Patient is not eligible or not consenting to autologous HSCT	1 ( 1.0)	1 ( 0.9)
Patient of childbearing potential and all male partners not practicing a medically acceptable birth control per inclusion criteria at study entry	1 ( 1.0)	1 ( 0.9)
Protocol defined CRS toxicity management algorithm not followed.	1 ( 1.0)	1 ( 0.9)
The lymphodepleting chemotherapy was not given in accordance with the protocol (fluda and cyclo or benda)		1 ( 0.9)
Use of an investigational drug within 30 days prior to screening per exclusion criteria at study entry	1 ( 1.0)	2 ( 1.7)
Use of steroid medication within 72 hours prior to CTL019 infusion	1 ( 1.0)	1 ( 0.9)
assessments to confirm eligibility not completed before enrollment	1 ( 1.0)	1 ( 0.9)

- A patient may have multiple protocol deviations

## **DLBCL (Studie JULIET)**

- Die mediane Nachbeobachtungsdauer liegt für die Auswertung der UE bis Woche 8 bei 56 Tagen und für die Auswertung der UE ab Studienwoche 9 bis Monat 12 bei 199 Tagen (DS 21. Mai 2018):

### **AE follow-up time by time periods from study C2201 based on cutoff date of May 21, 2018**

<b>Statistics</b>	<b>Within 8 weeks N=115</b>	<b>&gt;8 weeks to 1 year N=100</b>
AE follow-up time (days)		
n	115	100
Mean (SD)	53.6 (7.71)	191.4 (118.61)
Median	56	199

## Literaturverzeichnis

1. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, Jäger U, Jaglowski S, Andreadis C, Westin JR, Fleury I, Bachanova V, Foley SR, Ho PJ, Mielke S, Magenau JM, Holte H, Pantano S, Pacaud LB, Awasthi R, Chu J, Anak Ö, Salles G, Maziarz RT; JULIET Investigators. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2019 Jan 3;380(1):45-56.
2. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, Milpied N, Radford J, Ketterer N, Shpilberg O, Duhrsen U, Ma D, Briere J, Thieblemont C, Salles G, Moskowitz CH, Glass B, Gisselbrecht C. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(1):51-7.
3. Novartis. Zusatzauswertungen für die Stellungnahme zum Bewertungsbericht zu Tisagenlecleucel (Indikation DLBCL). 2019.

## 5.2 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	20. Dezember 2018
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel (DLBCL)
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der Anwendung von CAR-T Zellen bei bösartigen hämatologischen Erkrankungen ist grundsätzlich von einem kurativen Potenzial auszugehen, auch bei fortgeschrittenem Krankheitsstadium. Siehe auch <a href="https://www.aerzteblatt.de/archiv/196988/Haematologische-Malignome-CAR-T-Zellen-sind-ein-Meilenstein">https://www.aerzteblatt.de/archiv/196988/Haematologische-Malignome-CAR-T-Zellen-sind-ein-Meilenstein</a> [Zugriff 20.12.18]</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach § 35a SGB V.</p>

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 61 Zeile 9	<p>Die vom pU vorgelegten Daten zu indirekten Vergleichen mit der SCHOLAR-1- und der CORAL Studie wurden aufgrund fehlender Vergleichbarkeit mit der Studie JULIET als für die Nutzenbewertung ungeeignet eingeschätzt und nicht herangezogen.</p> <p>Anmerkung: Die vom pU vorgelegten historischen Kontrollpopulationen wurden wegen der mangelnden Übereinstimmung mit der Zulassungspopulation, fehlenden Angaben von relevanten prognostischen Patientencharakteristika bzw. hinreichend großen Unterschieden zwischen den vorgelegten Studien- und Vergleichspopulationen als für die Nutzenbewertung ungeeignet eingeschätzt und nicht herangezogen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der pU wendet die bestverfügbare Evidenz bzgl. historischer Vergleiche der Kontrollpopulationen an. Dieses Vorgehen sollte angesichts des unerfüllten hohen medizinischen Bedarfs in dieser Indikation und der dramatischen Effekte von Tisagenlecleucel hinsichtlich der Verlängerung der Überlebensdauer (Verdopplung !)</p>	<p>Zur SCHOLAR-1 Studie: Entsprechend der vom pharmazeutischen Unternehmer</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sowie dem Erreichen einer kompletten Remission (bis zu fünfmal mehr Patienten mit r/r DLBCL) über alle historischen Vergleiche hinweg, akzeptiert werden.	herangezogenen Kriterien für die Selektion der historischen Vergleichspopulation sind auch Patienten der SCHOLAR-1-Studie mit primär refraktärem DLBCL umfasst (etwa 28 % der Studienpopulation). Diese Patientenpopulation liegt außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes von Tisagenlecleucel. In der SCHOLAR-1 Studie wurden zwar Subgruppenanalysen für das Merkmal „Anzahl der Vortherapien“ durchgeführt, jedoch liegen keine Baseline-Charakteristika für die spezifische Patientenpopulation mit mindestens 2 Vortherapien vor. Der pharmazeutische Unternehmer adressiert in seiner Stellungnahme die Nachreichung des historischen Vergleichs zur SCHOLAR-1-Studie mit Ausschluss der primär rezidierten Patienten, reicht jedoch weiterhin keine Patientencharakteristika für die so selektierte historische Vergleichspopulation ein. Daher bleibt unklar, ob die Patientenpopulation der SCHOLAR-1 Studie ohne Berücksichtigung der Patienten mit primär refraktärem DLBCL mit den Patientencharakteristika der JULIET-Studie hinreichend vergleichbar ist. Bei Betrachtung der Gesamtpopulation der SCHOLAR-1 Studie zeigen sich relevante Unterschiede zu den Patientencharakteristika der JULIET-Studie, beispielsweise bezüglich des ECOG Performance Status, des IPI-Wertes und der Anzahl vorheriger Therapielinien.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Zur CORAL-Studie:</p> <p>In dem vorgelegten historischen Vergleich des pharmazeutischen Unternehmers werden zum einen die Patienten der CORAL-Studie betrachtet, welche nach Durchführung der autologen SZT ein Rezidiv erlitten (n = 71) und somit eine Drittlinientherapie benötigten. Zum anderen werden Patienten berücksichtigt, die im Rahmen der Studie keine autologe SZT erhalten haben und für die Daten bezüglich der Drittlinientherapie verfügbar waren (n = 203). Die Erhebung der Daten für die Drittlinienchemotherapie wurde retrospektiv im Rahmen eines Protokollamendments der CORAL-Studie definiert und separat publiziert. Die Methodik und der Zeitpunkt der retrospektiven Datenerhebung kann anhand der vorliegenden Informationen nicht nachvollzogen werden. Die Publikation der Daten erfolgte erst in den Jahren 2016<sup>40</sup> und 2017<sup>41</sup>. Somit lagen zwischen Studienende und Datenerhebung 8 bzw. 9 Jahre. Es ist unklar, wieviel Zeit zwischen dem Auftreten der Ereignisse und deren Dokumentation lag, welche Bemühungen durchgeführt wurden um Datenvollständigkeit zu erreichen und wie</p>

<sup>40</sup> Van den Neste et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. Bone Marrow Transplant. 2016; 51 (1):51-57.

<sup>41</sup> Van den Neste et al. Outcome of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplant: an analysis of patients included in the CORAL study. Bone Marrow Transplant 2017; 52 (2):216-221.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Zensierungen vorgenommen wurden. Dies führt zu Unsicherheiten bezüglich der Datenvalidität. Zusätzlich bestehen hinsichtlich der Patientencharakteristika (z.B. Vortherapie, IPI-Wert) und der Dauer der Nachbeobachtung (3,71 Monate vs. 32,8 Monate) relevante Unterschiede zwischen den Studien JULIET und CORAL.</p> <p>Unabhängig von der fraglichen Vergleichbarkeit und Datenvalidität der CORAL-Studie bestehen auch methodische Mängel. In den beiden Studien liegen unterschiedliche Definitionen des Endpunktes Gesamtüberleben vor. Während in der CORAL-Studie bereits die Zeit ab Versagen der Salvage-Chemotherapie bzw. ab dem Zeitpunkt des Rezidivs betrachtet wird, zählt gemäß der Operationalisierung in der JULIET-Studie erst die Zeit ab der Infusion von Tisagenlecleucel für die FAS-Population bzw. ab dem Einschluss in die Studie für die ITT-Population. Somit haben die Patienten der JULIET-Studie formal einen Zeitraum in dem das Ereignis Tod bedingt durch die unterschiedliche Definition des Gesamtüberlebens nicht auftreten kann. Der pharmazeutische Unternehmer führt in seiner Stellungnahme aus, dass die Zeit zwischen Rezidiv der Patienten und dem Einschluss in die JULIET-Studie im Median bei etwa 2,3 Monaten liegt. Hierdurch ergibt sich eine erhebliche Verzerrung des indirekten Vergleiches, da in diesem Zeitraum bereits etwa 20 % der Studienpopulation der</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>CORAL-Studie verstorben waren.</p> <p>Vor dem Hintergrund der oben angemerkten defizitären Datenlage zur Studie JULIET kann deren Vergleichbarkeit mit der für den indirekten Vergleich herangezogenen CORAL-Studie derzeit nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilt werden.</p> <p>In der Gesamtschau der vorgelegten indirekten Vergleiche liegen neben den beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der historischen Kontrollpopulationen auch auf der Seite der mit Tisagenlecleucel behandelten Patientenpopulation erhebliche Unsicherheiten aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus der JULIET-Studie vor. Daher können unter Berücksichtigung der derzeit vorliegenden Daten keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel auf Grundlage der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seite 21 Zeile 13</p> <p>Seite 22 Zeile 13</p>	<p>Eine komplette Remission verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant. Die hier vorliegende Operationalisierung basiert auf bildgebenden Verfahren ohne Berücksichtigung der für den Patienten spürbaren Symptomatik und ist daher nicht unmittelbar patientenrelevant</p> <p>Die hier betrachteten Patienten befinden sich in einem fortgeschrittenen rezidivierten oder refraktären Erkrankungsstadium, in dem eine Kuration durch eine Therapie selten erreicht werden kann und ein Wiederauftreten der Erkrankung wahrscheinlich ist. Bei der zu bewertenden Therapie mit Tisagenlecleucel ist unklar, ob tatsächlich ein potentiell kurativer Ansatz vorliegt.</p> <p>Anmerkung: Die nicht-Akzeptanz des Endpunkts komplette Remission als einen patientenrelevanten Endpunkt in dieser Bewertung ist widersprüchlich. Wie der G-BA selbst aufführt ist auch in diesem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium eine Kuration zwar selten – aber möglich.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Unter diesen Gesichtspunkten, einschließlich der für die Patienten zweifelsfrei relevanten (bildgebenden) Diagnose einer Remission, sind wir der Auffassung den Endpunkt komplette Remission in die Bewertung zu Tisagenlecleucel aufzunehmen, zumal es sich eindeutig um einen kurativen Ansatz handelt (siehe auch allgemeine Anmerkung).</p>	<p>Die vorgelegte Datenlage zur JULIET-Studie ist defizitär. Zu den aktuellen Datenschnitten fehlen elementare Informationen zur Studiendurchführung und zum Studienverlauf, sodass diese Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind. Die Daten des für die Nutzenbewertung verwertbaren primären Datenschnittes vom 8. März 2017 sind wegen der nicht abgeschlossenen Rekrutierung der Patienten und der sehr kurzen medianen Nachbeobachtungszeit mit großen Unsicherheiten behaftet. Zudem liegen zu diesem Datenschnitt keine Überlebenszeitanalysen für das Gesamtüberleben unter Berücksichtigung der ITT-Population vor. Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit des Produktes und die damit häufig verbundene Verabreichung einer Brückenchemotherapie als auch die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der ITT-Population adäquat abbilden. Insgesamt können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Zusatznutzens getroffen werden.</p> <p>Für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel legt der pharmazeutische Unternehmer indirekte Vergleiche gegenüber verschiedenen historischen Kontrollen vor.</p> <p>Auf Basis der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche können aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus der JULIET-Studie sowie weiterer Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien, derzeit keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel abgeleitet werden.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel allein aus rechtlicher Sicht auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p>

### 5.3 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	20.12.2018
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel (Kymriah®)
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

*Keine Stellungnahme*

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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 54	<p>Anmerkung: Dossier zur Nutzenbewertung Modul 4: „Aus der Zulassungsstudie werden Ergebnisse zur Wirksamkeit aus allen Datenschnitten präsentiert, die geplant waren bzw. Gegenstand des europäischen Zulassungsverfahrens waren. Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen und zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden für den aktuellsten Datenschnitt präsentiert, um die längste Beobachtungsdauer zu berücksichtigen.“</p> <p>G-BA Nutzenbewertung: „Die Nutzenbewertung stützt sich auf die noch laufende unkontrollierte, offene, multizentrische Phase-II-Studie JULIET. Grundlage dieser Bewertung sind Auswertungen des Datenschnitts vom 8. März 2017. Für die Nutzenbewertung wurden weiterhin Auswertungen von ungeplanten Datenschnitten (06.09.2017, 08.12.2017 und 21.05.2018) mit längerer Nachbeobachtungszeit vorgelegt. Auswertungen mit einer längeren Nachbeobachtung sind generell wünschenswert. Für die vorgelegten Datenschnitte lagen allerdings keine Studienberichte vor und die</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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>durchgeführten Zusatzanalysen waren unvollständig und erlaubten keinen vollständigen Überblick über den Studienverlauf und den Patientenfluss bis zum Datenschnitt.“ (<a href="http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/385/#tab/nutzenbewertung">www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/385/#tab/nutzenbewertung</a>)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Ausschluss des aktuellen Datenschnitts, insbesondere zu den Endpunkten Mortalität und Verträglichkeit, ist im Sinne der Verwendung aktueller Evidenz nicht nachvollziehbar. Gesamtüberleben (OS) ist der maßgebliche Endpunkt in diesem Anwendungsgebiet. Zum vom G-BA bewerteten Zeitpunkt (1. Datenschnitt) waren Daten für das Gesamtüberleben unreif ohne Vorliegen eines Median. Der letztverfügbare Datenschnitt liefert die größtmögliche Evidenz und sollte daher zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden. Zudem zeigen die reiferen Daten des aktuellen Datenschnitts bei Patienten mit Ansprechen langanhaltende Remissionen. Dies ist im Kontext des mehrfach vortherafierten rezidivierten / refraktären DLBCL ebenfalls als werttragend zu betrachten.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt insgesamt vier Datenschnitte der JULIET-Studie vor (8. März 2017, 6. September 2017, 8. Dezember 2017, 21. Mai 2018). Mit Ausnahme der primären Analyse vom 8. März 2017 waren diese nicht a priori geplant. Nach Auskunft des pharmazeutischen Unternehmers erfolgten die Datenschnitte vom 6. September und 8. Dezember 2017 nach Absprache mit der europäischen Zulassungsbehörde und der Datenschnitt vom 21. Mai 2018 für das japanische Zulassungsverfahren. Der Einschluss der Patienten in die JULIET-Studie und die Verabreichung der ausstehenden Infusionen für bereits eingeschlossene Patienten war erst zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes vom 21. Mai 2018 abgeschlossen. In seinem Dossier berichtet der pharmazeutische Unternehmer die drei aktuelleren Datenschnitte als Zusatzanalysen. Jedoch fehlen für diese Datenschnitte wichtige Angaben zum Verlauf und zur Durchführung der JULIET-Studie zum Zeitpunkt des jeweiligen</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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>Datenschnittes. So war anhand der vorgelegten Zusatzanalysen kein ganzheitlicher Überblick über den Studienverlauf und den Patientenfluss zum jeweiligen Datenschnitt möglich. Darüber hinaus fehlen Angaben zur verabreichten Begleitmedikation (z.B. Brückenchemotherapie, Chemotherapie zur Lymphozytendepletion), Angaben zur Nachbeobachtungszeit der unerwünschten Ereignisse sowie eine Übersicht der Protokollverletzungen und Protokolländerungen zum jeweiligen Datenschnitt.</p> <p>Im Rahmen seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer Angaben zum Patientenfluss der Studie vor Verabreichung der Tisagenlecleucel-Infusion für alle Datenschnitte nach. Es sind allerdings für die Datenschnitte vom 6. September 2017, 8. Dezember 2017 und 21. Mai 2018 weiterhin keine Angaben zu Protokolländerungen und Protokollverletzungen, zum Studienverlauf nach Verabreichung von Tisagenlecleucel, zu verabreichten Begleitmedikationen, zur medianen Beobachtungsdauer der verschiedenen Nachbeobachtungsphasen der Studie und zur medianen Beobachtungsdauer der Nachbeobachtung für unerwünschte Ereignisse vorhanden.</p> <p>Im Nachgang zur mündlichen Anhörung legt der pharmazeutische Unternehmer weitere Angaben zum Datenschnitt vom 21. Mai 2018</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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>vor (Protokolländerungen, Protokollverletzungen, mediane Dauer der Nachbeobachtung für unerwünschte Ereignisse). Zum Patientenfluss nach Tisagenlecleucel-Infusion reicht der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich Angaben zur Anzahl der Patienten, die die Nachbeobachtung abgebrochen haben, sowie die Gründe für den Abbruch der Nachbeobachtung ein. Es geht aus den Unterlagen nicht hervor, ob sich die Angaben auf die Gesamtnachbeobachtung oder eine bestimmte Nachbeobachtungsphase (z.B. primär, sekundär) beziehen. Es bleibt somit unklar in welcher Nachbeobachtungsphase sich die Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnittes befanden, wie viele Patienten die jeweilige Nachbeobachtungsphase abgebrochen haben und was die jeweiligen Abbruchgründe waren. Darüber hinaus fehlen weiterhin konkrete Angaben zu verabreichten Begleitmedikationen, zur medianen Zeit zwischen Screening und Tisagenlecleucel-Infusion bzw. zwischen Studieneinschluss und Tisagenlecleucel-Infusion, zur medianen Dauer der Nachbeobachtung ab dem Zeitpunkt der Tisagenlecleucel-Infusion und zur medianen Dauer der verschiedenen Nachbeobachtungsphasen. Zu dem primären Datenschnitt vom 8. März 2017 wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine weiteren Unterlagen nach der mündlichen Anhörung nachgereicht.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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)
		Da der Studienverlauf und die Studiendurchführung der JULIET-Studie zu den Datenschnitten vom 6. September 2017, 8. Dezember 2017 und 21. Mai 2018 nicht vollständig nachvollzogen werden können, sind diese Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

#### 5.4 Stellungnahme der medac GmbH

Datum	21.12.2018
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel/Kymriah/Vorgangs-Nr. 2018-09-15-D-375
Stellungnahme von	medac GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Punkt 1: Bewertung des progressionsfreien Überlebens</b></p> <p>Der G-BA bewertet den Endpunkt der Juliet Studie progressionsfreies Überleben als nicht patientenrelevant. Unter Anderem wird kritisiert, dass das PVS mittels Bildgebung bestimmt wurde. Daraus könnten keine Schlüsse auf eine Patientenrelevanz gezogen werden.</p> <p>Mit Tisagenlecleucel steht ein potenziell kuratives Arzneimittel zur Verfügung. Aus diesem Grund ist das Auftreten eines Progresses als patientenrelevant einzustufen.</p>	<p>Die vorgelegte Datenlage zur JULIET-Studie ist defizitär. Zu den aktuellen Datenschnitten fehlen elementare Informationen zur Studiendurchführung und zum Studienverlauf, sodass diese Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind. Die Daten des für die Nutzenbewertung verwertbaren primären Datenschnittes vom 8. März 2017 sind wegen der nicht abgeschlossenen Rekrutierung der Patienten und der sehr kurzen medianen Nachbeobachtungszeit mit großen Unsicherheiten behaftet. Zudem liegen zu diesem Datenschnitt keine Überlebenszeitanalysen für das Gesamtüberleben unter Berücksichtigung der ITT-Population vor. Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit des Produktes und die damit häufig verbundene Verabreichung einer Brückenchemotherapie als auch die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der ITT-Population adäquat abbilden. Insgesamt können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.</p> <p>Für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel legt der pharmazeutische Unternehmer indirekte Vergleiche gegenüber verschiedenen historischen Kontrollen vor.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Punkt 2:</b> Off Label Behandlung der Nebenwirkung Cytokin-Freisetzungssyndrom</p> <p>In der Juliet Studie wurde bei etwa 58 % der behandelnden Patienten ein Cytokin-Freisetzungssyndrom beschrieben. Von diesen 57 Patienten traten bei 23 Patienten (40% ) ein Schweregrad III/IV an Nebenwirkungen auf. Im Rahmen der Studie wurde bei jedem 4.</p>	<p>Auf Basis der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche können aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus der JULIET-Studie sowie weiterer Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien, derzeit keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel abgeleitet werden.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel allein aus rechtlicher Sicht auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p> <p>Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patienten Tocilizumab Off Label eingesetzt. Wie werden die Kosten für diese Off Label Behandlung in der Kostenkalkulation für das Produkt Tisagenlecleucel berücksichtigt?	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.

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## 5.5 Stellungnahme der Servier Deutschland GmbH

Datum	07.01.2019
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel / Kymriah® – 2018-09-15-D-375
Stellungnahme von	SERVIER Deutschland GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: SERVIER Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß Fachinformation ist Tisagenlecleucel (Kymriah®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie zugelassen.</p> <p>SERVIER entwickelt derzeit bei rezidivierter akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie in Kooperation mit Cellectis in Phase 1 einen allogenen T-Zell Transfer, UCART19. SERVIER nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer im Sinne von § 19 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Tisagenlecleucel (Kymriah®) in der oben genannten Indikation teil.</p>	

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: SERVIER Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA, S. 22f	<p><b>Patientenrelevanz der Endpunkte progressionsfreies Überleben, ereignisfreies Überleben und Remissionsdauer</b></p> <p>Bei der Bewertung der vorgelegten Unterlagen legte der G-BA die Patientenrelevanz der Endpunkte der JULIET-Studie fest. Dabei werden folgende Morbiditätsendpunkte als nicht patientenrelevant eingestuft:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressionsfreies Überleben (PFS)</li> <li>• Ereignisfreies Überleben (EFS)</li> <li>• Remissionsdauer (DOR)</li> </ul> <p>Diese morbiditätsrelevanten Endpunkte wurden als nicht patientenrelevant eingestuft, da die Erhebungsmethodik auf einem bildgebenden Verfahren beruht mit Verweis auf eine fehlende Berücksichtigung von für den Patienten spürbaren Symptomatik.</p> <p><b>Anmerkung:</b> Die Angst vor der Progression des Tumors ist eine starke psychosoziale Belastung für die unheilbar kranken Patienten (Herschbach et al. 2004). Krankheitsprogress bedeutet für die Patienten eine erneute Konfrontation mit der lebensbedrohlichen Diagnose, weitere langwierige und nebenwirkungsreiche Behandlungen sowie schwerwiegende körperliche und seelische Folgen. Unabhängig von der Art der Messung des Progresses einer</p>	

Stellungnehmer: SERVIER Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Krebserkrankung, spürt der Patient die direkten Folgen eines Krankheitsprogresses. Dies trifft auch gerade bei der Indikation von DLBCL zu, da diese zu den aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin Lymphom-Erkrankungen zählt.</p> <p>Progressionsfreies Überleben wird neben dem Gesamtüberleben von der European Medicines Agency (EMA) als eigenständiger und patientenrelevanter primärer Endpunkt anerkannt (EMA 2008). Gemäß Leitlinie ist eine ereignisfreie Periode von mindestens zwei Jahren mit einem Gesamtüberleben in der Allgemeinbevölkerung vergleichbar (Tilly et al. 2015).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Servier ist der Meinung, dass in diesem Fall auch die Endpunkte progressionsfreies Überleben, ereignisfreies Überleben und die Remissionsdauer für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V als patientenrelevant anzusehen sind. Wir halten es für erforderlich, dass derartige Schlussfolgerungen – ob und unter welchen Bedingungen Endpunkte in der Onkologie als valide zu betrachten und daher für die Bewertung zu berücksichtigen sind – indikationsspezifisch und unter Einbeziehung von medizinischen Fachgesellschaften und biometrischen Experten erfolgen sollte.</p>	<p>Die vorgelegte Datenlage zur JULIET-Studie ist defizitär. Zu den aktuellen Datenschnitten fehlen elementare Informationen zur Studiendurchführung und zum Studienverlauf, sodass diese Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind. Die Daten des für die Nutzenbewertung verwertbaren primären Datenschnittes vom 8. März 2017 sind wegen der nicht abgeschlossenen Rekrutierung der Patienten und der sehr kurzen medianen Nachbeobachtungszeit mit großen Unsicherheiten behaftet. Zudem liegen zu diesem Datenschnitt keine Überlebenszeitanalysen für das Gesamtüberleben unter Berücksichtigung der ITT-Population vor. Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit des Produktes und die damit häufig verbundene Verabreichung einer Brückenchemotherapie als auch die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss</p>

Stellungnehmer: SERVIER Deutschland 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 Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der ITT-Population adäquat abbilden. Insgesamt können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.</p> <p>Für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel legt der pharmazeutische Unternehmer indirekte Vergleiche gegenüber verschiedenen historischen Kontrollen vor.</p> <p>Auf Basis der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche können aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus der JULIET-Studie sowie weiterer Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien, derzeit keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel abgeleitet werden.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel allein aus rechtlicher Sicht auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche</p>

Stellungnehmer: SERVIER Deutschland 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)
		Datengrundlage dies nicht zulässt.
G-BA, S.22	<p><b>Patientenrelevanz des Endpunkts Gesamtansprechrates</b></p> <p>Bei der Bewertung der vorgelegten Unterlagen legte der G-BA die Patientenrelevanz der Endpunkte der JULIET-Studie fest. Dabei wird das Gesamtansprechen als nicht unmittelbar patientenrelevant eingestuft, da die Erhebungsmethodik auf einem bildgebenden Verfahren beruht mit Verweis auf eine fehlende Berücksichtigung von für den Patienten spürbaren Symptomatik.</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Die Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR) ist ein Maß für die Remission der Erkrankung und war definiert als eine komplette (CR) oder partielle Remission (PR). Das Tumoransprechen und die Tumorstabilisierung stehen im engen Zusammenhang mit der Progression der Erkrankung.</p> <p>Patienten, die bereits mindestens zwei Therapielinien erhalten, befinden sich überwiegend in einer palliativen Therapiesituation bzw. sollten in klinische Studien eingeschlossen werden (Tilly et al. 2015). Für diese Patienten ist das Erreichen und eine möglichst lange Dauer eines Ansprechens von besonderer Bedeutung.</p> <p>In einer Metaanalyse wurde für die Ansprechrate ein direkter Zusammenhang mit der Lebensqualität der Patienten gezeigt (Victorson et al. 2006).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Servier ist der Meinung, dass in diesem Fall auch die Endpunkte</p>	Die vorgelegte Datenlage zur JULIET-Studie ist defizitär. Zu den aktuellen Datenschnitten fehlen elementare Informationen zur Studiendurchführung und zum Studienverlauf, sodass diese

Stellungnehmer: SERVIER Deutschland 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>Gesamtansprechrage, komplettes Ansprechen und Remission für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V als patientenrelevant anzusehen sind. Wir halten es für erforderlich, dass derartige Schlussfolgerungen – ob und unter welchen Bedingungen Endpunkte in der Onkologie als valide zu betrachten und daher für die Bewertung zu berücksichtigen sind – indikationsspezifisch und unter Einbeziehung von medizinischen Fachgesellschaften und biometrischen Experten erfolgen sollte.</p>	<p>Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind. Die Daten des für die Nutzenbewertung verwertbaren primären Datenschnittes vom 8. März 2017 sind wegen der nicht abgeschlossenen Rekrutierung der Patienten und der sehr kurzen medianen Nachbeobachtungszeit mit großen Unsicherheiten behaftet. Zudem liegen zu diesem Datenschnitt keine Überlebenszeitanalysen für das Gesamtüberleben unter Berücksichtigung der ITT-Population vor. Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit des Produktes und die damit häufig verbundene Verabreichung einer Brückenchemotherapie als auch die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der ITT-Population adäquat abbilden. Insgesamt können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.</p> <p>Für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel legt der pharmazeutische Unternehmer indirekte Vergleiche gegenüber verschiedenen historischen Kontrollen vor.</p> <p>Auf Basis der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche können aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus der JULIET-Studie sowie weiterer Unsicherheiten hinsichtlich der</p>

Stellungnehmer: SERVIER Deutschland 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>Vergleichbarkeit mit den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien, derzeit keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel abgeleitet werden.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel allein aus rechtlicher Sicht auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p>

## Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA) 2008. *Methodological considerations for using progression-free survival (pfs) as primary endpoint in confirmatory trials for registration*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-chmp/ewp/205/95-rev-3-methodological-considerations-using-progression-free-survival-pfs-primary-endpoint\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/other/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-chmp/ewp/205/95-rev-3-methodological-considerations-using-progression-free-survival-pfs-primary-endpoint_en.pdf), abgerufen am: 20.12.2018.
2. Herschbach P., Keller M., Knight L., Brandl T., Huber B., Henrich G. und Marten-Mittag, B. 2004. *Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire*. British journal of cancer 91 (3), S. 504–511.
3. Tilly H., Gomes da Silva M., Vitolo U., Jack A., Meignan M., Lopez-Guillermo A., Walewski J., Andre M., Johnson P. W., Pfreundschuh M. und Ladetto, M. 2015. *Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 26 (Suppl 5), S. v116-25.
4. Victorson D., Soni M. und Cella, David 2006. *Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes*. Cancer 106 (3), S. 494–504.

## 5.6 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	07.01.2019
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel (Kymriah®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.</i> <i>Hausvogteiplatz 13</i> <i>10117 Berlin</i> Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17.12.2018 eine von der Geschäftsstelle des G-BA erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Tisagenlecleucel (Kymriah®) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht. Bei Tisagenlecleucel handelt es um ein Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) mit einem Orphan Drug-Status und zugleich um die erst zugelassene CAR-T-Zell-Therapie.</p> <p>Tisagenlecleucel ist zugelassen zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL). Zudem ist der Wirkstoff zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.</p> <p>Tisagenlecleucel gilt in den medizinischen Fachkreisen als Durchbruch in der Krebstherapie, insbesondere auch in Anbetracht der Seltenheit der Erkrankungen und des großen therapeutischen Bedarfs.</p> <p>Die Nutzenbewertungen der G-BA-Geschäftsstelle zu beiden Anwendungsgebieten wurden auf Grundlage von zwei einarmigen Studien (ELIANA und ENSIGN) für das Anwendungsgebiet ALL</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und auf Basis einer einarmigen Studie (JULIET) für das Anwendungsgebiet DLBCL durchgeführt. In den zusammenfassenden Darstellungen stellt der G-BA die Ergebnisse der Studien zum Gesamtüberleben und zu den Nebenwirkungen deskriptiv dar.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p>	
<p><b>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzentragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</b></p> <p>In ihrer Nutzenbewertung schließt die G-BA-Geschäftsstelle einen Großteil der vorliegenden Evidenz aus. Zum einen ist festzustellen, dass die Ergebnisse aus mehreren historischen Vergleichen gänzlich unberücksichtigt bleiben, was die G-BA-Geschäftsstelle formal mit Abweichungen oder fehlenden Angaben bei Patienteneigenschaften begründet.</p> <p>Zum anderen schließt die G-BA-Geschäftsstelle in ihrer Bewertung eine Reihe an nutzentragenden Studienendpunkten (wie z.B. Rezidivfreies Überleben, Ereignisfreies Überleben, Remissionsdauer, Komplettes Ansprechen oder Gesamtansprechrates) aus, die ebenfalls große positive Effekte aufweisen. Alle diese Endpunkte seien nach Auffassung der G-BA-Geschäftsstelle nicht patientenrelevant.</p> <p>Diese Vorgehensweise ist nach Auffassung des vfa nicht sachgerecht. Die Ergebnisse der <b>historischen Vergleiche</b></p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zwischen Tisagenlecleucel und Behandlungsalternativen zeigen <b>sehr großen positiven Effekte hinsichtlich des Überlebensvorteils</b> (z.B. HR zwischen 0,179 bis HR 0,40 im Anwendungsgebiet ALL). Dies bedeutet eine konsistente und mehrfache Verlängerung der Überlebensdauer über alle historischen Vergleiche hinweg. Die Ergebnisse der historischen Vergleiche sind daher <b>für die Nutzenbewertung relevant</b> und sollten nicht ignoriert werden.</p>	<p>Zur SCHOLAR-1 Studie:</p> <p>Entsprechend der vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Kriterien für die Selektion der historischen Vergleichspopulation sind auch Patienten der SCHOLAR-1-Studie mit primär refraktärem DLBCL umfasst (etwa 28 % der Studienpopulation). Diese Patientenpopulation liegt außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes von Tisagenlecleucel. In der SCHOLAR-1 Studie wurden zwar Subgruppenanalysen für das Merkmal „Anzahl der Vortherapien“ durchgeführt, jedoch liegen keine Baseline-Charakteristika für die spezifische Patientenpopulation mit mindestens 2 Vortherapien vor. Der pharmazeutische Unternehmer adressiert in seiner Stellungnahme die Nachreichung des historischen Vergleichs zur SCHOLAR-1-Studie mit Ausschluss der primär rezidierten Patienten, reicht jedoch weiterhin keine Patientencharakteristika für die so selektierte historische Vergleichspopulation ein. Daher bleibt unklar, ob die Patientenpopulation der SCHOLAR-1 Studie ohne Berücksichtigung der Patienten mit primär refraktärem DLBCL mit den Patientencharakteristika der JULIET-Studie hinreichend vergleichbar ist. Bei Betrachtung der Gesamtpopulation der SCHOLAR-1 Studie zeigen sich relevante Unterschiede zu den Patientencharakteristika der JULIET-Studie, beispielsweise bezüglich des ECOG Performance Status, des IPI-Wertes und der Anzahl vorheriger Therapielinien.</p> <p>Zur CORAL-Studie:</p> <p>In dem vorgelegten historischen Vergleich des pharmazeutischen Unternehmers werden zum einen die Patienten der CORAL-Studie</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>betrachtet, welche nach Durchführung der autologen SZT ein Rezidiv erlitten (n = 71) und somit eine Drittlinientherapie benötigten. Zum anderen werden Patienten berücksichtigt, die im Rahmen der Studie keine autologe SZT erhalten haben und für die Daten bezüglich der Drittlinientherapie verfügbar waren (n = 203). Die Erhebung der Daten für die Drittlinienchemotherapie wurde retrospektiv im Rahmen eines Protokollamendments der CORAL-Studie definiert und separat publiziert. Die Methodik und der Zeitpunkt der retrospektiven Datenerhebung kann anhand der vorliegenden Informationen nicht nachvollzogen werden. Die Publikation der Daten erfolgte erst in den Jahren 2016<sup>42</sup> und 2017<sup>43</sup>. Somit lagen zwischen Studienende und Datenerhebung 8 bzw. 9 Jahre. Es ist unklar, wieviel Zeit zwischen dem Auftreten der Ereignisse und deren Dokumentation lag, welche Bemühungen durchgeführt wurden um Datenvollständigkeit zu erreichen und wie Zensierungen vorgenommen wurden. Dies führt zu Unsicherheiten bezüglich der Datenvalidität. Zusätzlich bestehen hinsichtlich der Patientencharakteristika (z.B. Vortherapie, IPI-Wert) und der Dauer der Nachbeobachtung (3,71 Monate vs. 32,8 Monate) relevante Unterschiede zwischen den Studien JULIET und CORAL.</p> <p>Unabhängig von der fraglichen Vergleichbarkeit und Datenvalidität der CORAL-Studie bestehen auch methodische Mängel. In den beiden Studien liegen unterschiedliche Definitionen des Endpunktes Gesamtüberleben vor. Während in der CORAL-Studie bereits die Zeit</p>

<sup>42</sup> Van den Neste et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. Bone Marrow Transplant. 2016; 51 (1):51-57.

<sup>43</sup> Van den Neste et al. Outcome of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplant: an analysis of patients included in the CORAL study. Bone Marrow Transplant 2017; 52 (2):216-221.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ab Versagen der Salvage-Chemotherapie bzw. ab dem Zeitpunkt des Rezidivs betrachtet wird, zählt gemäß der Operationalisierung in der JULIET-Studie erst die Zeit ab der Infusion von Tisagenlecleucel für die FAS-Population bzw. ab dem Einschluss in die Studie für die ITT-Population. Somit haben die Patienten der JULIET-Studie formal einen Zeitraum in dem das Ereignis Tod bedingt durch die unterschiedliche Definition des Gesamtüberlebens nicht auftreten kann. Der pharmazeutische Unternehmer führt in seiner Stellungnahme aus, dass die Zeit zwischen Rezidiv der Patienten und dem Einschluss in die JULIET-Studie im Median bei etwa 2,3 Monaten liegt. Hierdurch ergibt sich eine erhebliche Verzerrung des indirekten Vergleiches, da in diesem Zeitraum bereits etwa 20 % der Studienpopulation der CORAL-Studie verstorben waren.</p> <p>Vor dem Hintergrund der oben angemerkten defizitären Datenlage zur Studie JULIET kann deren Vergleichbarkeit mit der für den indirekten Vergleich herangezogenen CORAL-Studie derzeit nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilt werden.</p> <p>Zur Eyre-Studie:</p> <p>In seiner Stellungnahme adressiert der pharmazeutische Unternehmer zudem einen indirekten historischen Vergleich mit der Studie von Eyre et al. von 2016<sup>44</sup>. Hierbei handelt es sich um eine in Großbritannien durchgeführte, retrospektive, multizentrische Studie, welche 92</p>

<sup>44</sup> Eyre et al. Results of a multicentre UK-wide retrospective study evaluating the efficacy of pixantrone in relapsed, refractory diffuse large B cell lymphoma. Br J Haematol. 2016 Jun;173(6):896-904.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auch der Ausschluss der o.g. Endpunkte aus der Nutzenbewertung ist nicht sachgerecht. Die ausgeschlossenen <b>Endpunkte</b> sind nach Auffassung des vfa <b>unmittelbar patientenrelevant</b> und daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Die Vorgehensweise in den vorliegenden Nutzenbewertungen widerspricht dabei auch der <b>bestehenden Beschlusspraxis</b> des G-BA, in der bei einem <b>kurativen</b></p>	<p>Patienten umfasst, die zur Behandlung eines r/r DLBCL Pixantron in der dritten oder späteren Therapielinie erhalten haben. Für diese historische Patientenpopulation ist die Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika nicht gegeben bzw. unklar. Die Patienten in der Studie von Eyre et al. sind im Median etwa 10 Jahre älter als die Patienten der JULIET-Studie und es sind prozentual mehr Patienten mit einem ungünstigen IPI-Wert von <math>\geq 2</math> enthalten. Die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen bezüglich prognostisch relevanter Mutationen und des molekularen Subtyps kann aufgrund fehlender Informationen nicht beurteilt werden.</p> <p>In der Gesamtschau der vorgelegten indirekten Vergleiche liegen neben den beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der historischen Kontrollpopulationen auch auf der Seite der mit Tisagenlecleucel behandelten Patientenpopulation erhebliche Unsicherheiten aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus der JULIET-Studie vor. Daher können unter Berücksichtigung der derzeit vorliegenden Daten keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel auf Grundlage der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche abgeleitet werden.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Therapieansatz</b> die <b>Rezidive</b> sowie <b>Krankheitsfreie Überleben (DFS)</b> als Endpunkte für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit der potentiellen Heilung der Erkrankung als patientenrelevant beurteilt wurden. Auch der Endpunkt <b>Komplettremission (CR)</b> wurde vom G-BA bereits als wichtiger und relevanter Endpunkt für die Therapieentscheidung und die Nutzenbewertung eingestuft, da die Komplettremission mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen verbunden ist (siehe Beschlüsse zu Midostaurin vom 05.04.2018 sowie Pertuzumab vom 29.12.2018). Die Vorgehensweise der Nutzenbewertungen steht zudem im <b>Widerspruch</b> zur Bewertungsmethodik des IQWiG. Bei einer Behandlung mit kurativer Intention ist demnach bei Betroffenen davon auszugehen, dass ein Rezidiv oder Progress <i>„eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als „diagnostischer Schock“ erlebt wird.“</i> In solchen Situationen werden die mit einem Rezidiv einhergehenden Endpunkte wie <b>ereignisfreies Überleben (EFS), krankheitsfreies Überleben (DFS) sowie progressionsfreies Überleben (PFS) vom IQWiG als patientenrelevant</b> eingestuft (siehe Vorbericht N17-02 „Allogene Stammzelltransplantation bei aggressivem B-NHL und T-NHL“).</p> <p>Generell ist dabei zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen.</p>	<p>Die vorgelegte Datenlage zur JULIET-Studie ist defizitär. Zu den aktuellen Datenschnitten fehlen elementare Informationen zur Studiendurchführung und zum Studienverlauf, sodass diese Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind. Die Daten des für die Nutzenbewertung verwertbaren primären Datenschnittes vom 8. März 2017 sind wegen der nicht abgeschlossenen Rekrutierung der Patienten und der sehr kurzen medianen Nachbeobachtungszeit mit großen Unsicherheiten behaftet. Zudem liegen zu diesem Datenschnitt keine Überlebenszeitanalysen für das Gesamtüberleben unter Berücksichtigung der ITT-Population vor. Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit des Produktes und die damit häufig verbundene Verabreichung einer Brückenchemotherapie als auch die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der ITT-Population adäquat abbilden. Insgesamt können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.</p> <p>Für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel legt der pharmazeutische Unternehmer indirekte Vergleiche gegenüber verschiedenen historischen Kontrollen vor.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p> <p>Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die vorgelegten indirekten Vergleiche in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen sind. Zudem sind auch die nutzentragenden Studienendpunkten (wie Rezidivfreies Überleben, Ereignisfreies Überleben, Remissionsdauer, Komplettes Ansprechen oder Gesamtansprechrates) in der Nutzenbewertung als patientenrelevant anzuerkennen und zu berücksichtigen.</p>	<p>Auf Basis der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche können aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus der JULIET-Studie sowie weiterer Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien, derzeit keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel abgeleitet werden.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel allein aus rechtlicher Sicht auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p>

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

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## 5.7 Stellungnahme der bluebird bio Germany GmbH

Datum	07.01.2019
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel (DLBCL) - 2018-09-15-D-375
Stellungnahme von	bluebird bio Germany GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 17.12.2018 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für den Wirkstoff Tisagenlecleucel (Kymriah®). Das Insitut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bewertete die Patientenzahlen und Therpiekosten.</p> <p>Tisagenlecleucel ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom- (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.</p> <p>bluebird bio nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des G-BA und der Bewertung des IQWiG zu der Anzahl an Patienten in der vorliegenden Zielpopulation zu Tisagenlecleucel.</p>	
<p>Transparente Datenlage vor der mündlichen Anhörung für alle stellungnahmeberechtigten Teilnehmer.</p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 der Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Insitutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und Stellung zu nehmen. Eine wissenschaftliche Diskussion der verfügbaren Inhalte des Nutzendossiers findet statt.</p> <p>Um eine umfassende Diskussion während der mündlichen Anhörung führen zu können, ist es hilfreich, dass allen</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Teilnehmern die eingereichten Stellungnahmen zugänglich gemacht werden. Somit ist ein umfassender Kenntnisstand innerhalb der mündlichen Anhörung gewährleistet. Alle Teilnehmer könnten sich gleich auf die mündliche Anhörung vorbereiten und eine ausführlichere und bereichsübergreifende Diskussion könnte stattfinden.</p> <p>Wir schlagen vor, dass zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach § 35a SGB V.</p>

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.14	<p><u>Anmerkung:</u> Patientenzahlen sind mit Unsicherheiten behaftet.</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) führt an: „Das Vorgehen des pU zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Es bestehen jedoch methodische Mängel, die einerseits zu Unsicherheiten und andererseits zu einer Unterschätzung führen. Die vom pU angegebene Spanne der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt eine Unterschätzung dar unter der Annahme, dass sie nicht durch die Unsicherheiten aufgewogen wird.“</p> <p><u>Position:</u> bluebird bio stimmt dem IQWiG zu, dass die vom pU vorgelegte Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation nachvollziehbar ist. Weiterhin stimmt bluebird bio dem IQWiG zu, dass die errechneten Patientenzahlen eine potenzielle Unter- oder Überschätzung sein könnten. Die vom pU herangezogene Evidenz für die Herleitung der Patientenzahlen ist mit Unsicherheiten behaftet. Die Ursache dafür könnte sein, dass bisher kein krankheitsspezifisches Krebsregister für das diffus großzellige B-Zell-Lymphom verfügbar ist, aus dem valide und</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>systematisch erfasste Daten für die Herleitung der epidemiologischen Fallzahlen herangezogen werden können. Eine umfassende und systematische Erfassung im Rahmen eines krankheitsspezifischen Registers ist wünschenswert.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es werden keine Änderungen vorgeschlagen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach § 35a SGB V.</p>
	<p><u>Anmerkung:</u> Bewertung des Zusatznutzens auf Grundlage von Studienergebnissen aus einarmigen Studien.</p> <p><u>Position:</u> Das DLBCL ist eine seltene und aggressive Erkrankung, die eher ältere Patienten (im Median 70 Jahre) betrifft und unbehandelt zum schnellen Tod der Patienten führt. Nach Versagen der Erst- und Zweitlinientherapie stehen keine Standardtherapieoptionen mehr zur Verfügung. In dieser Behandlungssituation werden dann Salvage-Chemotherapie-Regimes, autologe- oder allogene Stammzelltransplantation oder Best Supportive Care eingesetzt.</p> <p>Bedingt durch die Seltenheit der Erkrankung, des fortgeschrittenen</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientenalters und des Mangels an Therapiestandards ist eine adäquate randomisierte kontrollierte Studie mit einer ausreichend großen Fallzahl und Beobachtungsdauer in der Realität nicht durchführbar. Eine Stammzelltransplantation ist in diesem Alter eine sehr große Belastung für die Patienten und mit hohen Therapierisiken verbunden. Alle anderen therapeutischen Optionen haben keinen kurativen Therapieansatz, weshalb eine RCT bereits bei der Planung verzerrt wäre.</p> <p>In besonderen Ausnahmefällen wäre es wünschenswert, dass Ergebnisse aus einarmigen Studien für die Nutzenbewertung als adäquat vom G-BA herangezogen werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderungen:</u></p> <p>Aus Sicht von bluebird bio sollten die Ergebnisse aus einarmigen Studien als bewertungsrelevant in der Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>	<p>Die vorgelegte Datenlage zur JULIET-Studie ist defizitär. Zu den aktuellen Datenschnitten fehlen elementare Informationen zur Studiendurchführung und zum Studienverlauf, sodass diese Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind. Die Daten des für die Nutzenbewertung verwertbaren primären Datenschnittes vom 8. März 2017 sind wegen der nicht abgeschlossenen Rekrutierung der Patienten und der sehr kurzen medianen Nachbeobachtungszeit mit großen Unsicherheiten behaftet. Zudem liegen zu diesem Datenschnitt keine Überlebenszeitanalysen für das Gesamtüberleben unter Berücksichtigung der ITT-Population vor. Inhärente Bestandteile</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>der Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit des Produktes und die damit häufig verbundene Verabreichung einer Brückenchemotherapie als auch die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der ITT-Population adäquat abbilden. Insgesamt können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.</p> <p>Für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel legt der pharmazeutische Unternehmer indirekte Vergleiche gegenüber verschiedenen historischen Kontrollen vor.</p> <p>Auf Basis der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche können aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus der JULIET-Studie sowie weiterer Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien, derzeit keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel abgeleitet werden.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Tisagenlecleucel allein aus rechtlicher Sicht auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

## 5.8 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	03.01.2019
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><b>Einleitung</b></p> <p>Bei Tisagenlecleucel (Handelsname: Kymriah®) handelt es sich um einen Vertreter der CAR (Chimeric Antigen Receptor)-T-Zell-Therapien. Dabei handelt es sich um eine mit autologen, genetisch modifizierten Immunzellen durchgeführte Krebstherapie [1]. Am 17.12.2018 sind im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V die Dossierbewertungen des G-BA zu Tisagenlecleucel für die Indikationen akute lymphatische Leukämie (ALL) und diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) veröffentlicht worden [2]. Das in dieser Stellungnahme berücksichtigte Teilanwendungsgebiet lautet: „erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie“. Gilead Sciences hat am 31.10.2018 selbst ein Nutzenbewertungsdossier zu Axicabtagen-Ciloleucel (Handelsname: Yescarta®) unter anderem für diese Indikation eingereicht.</p> <p>Im Folgenden möchte Gilead Sciences zu den unten genannten Punkten Stellung nehmen:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Gesamtüberleben nach 24 Monaten als besser geeigneter Mortalitätsparameter und Potenzial der CAR-T-Zell-Therapien als kurativer Ansatz bei DLBCL-Patienten ab der 3. Therapielinie</li><li>2. Bedeutung von progressionsfreiem Überleben (Progression-Free Survival, PFS) als patientenrelevanter Endpunkt</li><li>3. Empfehlung der Berücksichtigung der Full Analysis Set (FAS)/modified Intention-to-Treat (mITT)-Population</li></ol>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

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

## 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)
G-BA Dossier- bewertun- g S. 22	<p><i>„Zudem werden keine Daten vorgelegt, die entsprechend dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im vorliegenden Fall bei dieser Erkrankung und Therapielinie für einen kurativen Therapieansatz sprechen. Die hier betrachteten Patienten befinden sich in einem fortgeschrittenen rezidierten oder refraktären Erkrankungsstadium, in dem eine Kuration durch eine Therapie selten erreicht werden kann und ein Wiederauftreten der Erkrankung wahrscheinlich ist. Bei der zu bewertenden Therapie mit Tisagenlecleucel ist unklar, ob tatsächlich ein potentiell kurativer Ansatz vorliegt. Es kann aufgrund der Neuartigkeit des Therapieansatzes und der limitierten Datenlage nicht beurteilt werden, ob und mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Kuration bei den hier betrachteten Patienten möglich ist.“</i></p> <p><i>„Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, <u>der Verlängerung des Überlebens</u>, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</i></p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 24	<p><i>Gesamtüberleben ist daher patientenrelevant und wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.“</i></p> <p>Anmerkung Gilead Sciences: Gesamtüberleben nach 24 Monaten als geeigneter Mortalitätsparameter und Potenzial der CAR-T-Zell-Therapien als kurativer Ansatz.</p> <p>Das für diese Stellungnahme relevante zugelassene Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel umfasst Patienten mit DLBCL ab der 3. Therapielinie. Für diese Patienten stehen bisher nur äußerst wenige Therapiemöglichkeiten zur Verfügung, die nachfolgend dargestellt werden.</p> <p>Die deutsche Leitlinie zum DLBCL der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) sieht für junge Patienten ab der 3. Therapielinie die allogene Stammzelltransplantation (allogeneic Stem Cell Transplantation, alloSCT) sowie die CAR-T-Zell-Therapie als potenziell kurative Therapie vor. Für ältere Patienten wird hier lediglich die CAR-T-Zell-Therapie als Therapieoption gesehen. Kommen beide Therapieoptionen für einen Patienten nicht in Frage, bleibt nur der Wechsel von einem kurativen auf ein palliatives Therapiekonzept oder der Einschluss in eine klinische Studie [3].</p> <p>Die Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) berücksichtigt die CAR-T-Zell-Therapie bisher noch nicht, diese waren jedoch zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie auch noch</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht zugelassen. Ansonsten sind die Empfehlungen identisch mit der deutschen Leitlinie [4].</p> <p>In der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) wird für DLBCL-Patienten ab der 3. Therapie neben der alloSCT und den CAR-T-Zell-Therapien Tisagenlecleucel sowie Axicabtagen-Ciloleucel ebenfalls der Einschluss in eine klinische Studie oder der Wechsel auf eine palliative Therapie genannt. Ergänzend wird außerdem noch die Verwendung von im Rahmen der Zweitlinien-Chemotherapie eingesetzten Therapien genannt. Hierzu ist jedoch einschränkend festzuhalten, dass es für Patienten mit einem Rezidiv nach drei aufeinanderfolgenden Therapieregimen unwahrscheinlich ist, von einer der derzeit verwendeten Kombinations-Chemotherapien zu profitieren [5].</p> <p>Die Gemeinsamkeit aller drei Leitlinien liegt neben dem möglichen Einschluss der Patienten in eine klinische Studie oder dem Wechsel auf ein palliatives Therapiekonzept in der Nennung der alloSCT als potenziell kurative Therapie. Eine alloSCT wird bei hierfür geeigneten Patienten nach einer vorbereitenden Chemotherapie durchgeführt. Sie bringt jedoch aufgrund der hohen therapiebedingten Mortalität (Transplant-Related Mortality, TRM), die bis zu 30 % der Patienten betrifft, hohe Risiken mit sich und bleibt wegen ihrer unverändert hohen Morbidität und Mortalität jüngeren, ansonsten körperlich fitten Patienten vorbehalten [3]. Insgesamt zeigt sich für die alloSCT ein medianes 3-Jahres-</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesamtüberleben bei DLBCL-Patienten von 37 – 42 %, wobei sich in den entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven bereits ab 24 Monaten ein Plateau hinsichtlich des Gesamtüberlebens abzuzeichnen beginnt [6-8].</p> <p>Die Ergebnisse der Zulassungsstudie JULIET zu Tisagenlecleucel liegen in einer vergleichbaren Größenordnung mit einem 18-Monats-Gesamtüberleben von 43 % [9]. Dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist für den letzten verfügbaren Datenschnitt ein 24-Monats-Gesamtüberleben von 40 % zu entnehmen [10]. Somit deuten diese Daten ebenfalls auf das Erreichen eines ähnlichen Plateaus hinsichtlich des Gesamtüberlebens wie bei der alloSCT hin. Unterstützend lässt sich hier ergänzen, dass auch für Axicabtagen-Ciloleucel eine vergleichbare Entwicklung des Gesamtüberlebens zu sehen ist. Das 18-Monats-Gesamtüberleben liegt bei ca. 52 %, während für das 24-Monats-Gesamtüberleben ein Wert von ca. 51 % berichtet wird [11; 12].</p> <p>Aus den vorliegenden Daten lässt sich erkennen, dass bei allen drei Therapieansätzen (alloSCT, Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel) kein stetig abfallender „linearer“ Verlauf hinsichtlich des Gesamtüberlebens vorliegt, sondern sich ab einem bestimmten Zeitpunkt ein Plateau bildet. Ein solches Plateau ist ein eindeutiger Hinweis dafür, dass es sich hierbei um potenziell kurative Therapieansätze handelt. Vor diesem Hintergrund ist aus Sicht von</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gilead Sciences die Betrachtung des Gesamtüberlebens nach 24 Monaten ein besser geeigneter Endpunkt für die Nutzenbewertung der CAR-T-Zell-Therapien als das mediane Gesamtüberleben.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Bei der Therapie mit CAR-T-Zellen von DLBCL-Patienten ab der 3. Therapielinie handelt es sich um eine Therapie mit potenziell kurativem Ansatz, für welche eine Betrachtung des Gesamtüberlebens nach 24 Monaten einen wichtigen und geeigneten Mortalitätsparameter für die Nutzenbewertung darstellt.</p>	<p>Da der Studienverlauf und die Studiendurchführung der JULIET-Studie zu den Datenschnitten vom 6. September 2017, 8. Dezember 2017 und 21. Mai 2018 nicht vollständig nachvollzogen werden können, sind diese Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.</p> <p>Für den Datenschnitt vom 8. März 2017 liegt ein Studienbericht vor. Es fehlen Angaben zur medianen Dauer der sekundären Nachbeobachtungsphase und der Überlebensnachbeobachtung sowie die mediane Dauer für die Nachbeobachtung der unerwünschten Ereignisse. Zudem sind diese Daten aufgrund der zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossenen Rekrutierung der Patienten in die JULIET-Studie und der sehr kurzen medianen Nachbeobachtungsdauer von nur 3,71 Monaten mit starken Unsicherheiten behaftet.</p> <p>Zusätzlich zu den großen Unsicherheiten des verwertbaren Datenschnittes vom 8. März 2017 aufgrund der nicht abgeschlossenen Rekrutierung und der sehr kurzen medianen</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Nachbeobachtungszeit sind im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers für diesen Datenschnitt für das Gesamtüberleben keine Überlebenszeitanalysen unter Berücksichtigung der ITT-Population aufgeführt. Für den Datenschnitt vom 8. Dezember 2017 liegen Auswertungen zum Gesamtüberleben für die ITT-Population im EPAR<sup>45</sup> vor, jedoch ist dieser Datenschnitt aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Zudem reicht der pharmazeutische Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahme Analysen zum Gesamtüberleben der ITT-Population zum Datenschnitt vom 21. Mai 2018 ein. Jedoch fehlen hierzu Angaben zu den Zensierungsgründen sowie deren Häufigkeit und die Anzahl der Todesfälle kann anhand der nachgereichten Unterlagen zum Patientenfluss nach Tisagenlecleucel-Infusion nicht nachvollzogen werden. Im Nachgang zur mündlichen Anhörung verweist der pharmazeutische Unternehmer bezüglich der Zensierungsgründe auf den Studienbericht zum primären Datenschnitt vom 8. März 2017 und auf die Publikation von Schuster et al.<sup>3</sup> Die Publikation von Schuster et al. bezieht sich jedoch auf den Datenschnitt vom 8. Dezember 2017. Somit liegen für die ITT-Population keine Angaben zur Häufigkeit der Zensierungsgründe für den Datenschnitt vom 21.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Mai 2018 vor. Überlebenszeitanalysen für die ITT-Population bezogen auf den einzigen für die Nutzenbewertung verwertbaren Datenschnitt vom 8. März 2017 reicht der pharmazeutische Unternehmer nicht nach.</p> <p>Zu beanstanden ist, dass vom pharmazeutischen Unternehmer nicht alle als notwendig erachteten Informationen zu dem aktuellsten Datenschnitt vorgelegt wurden, obschon in der am 17. Dezember 2018 veröffentlichten Nutzenbewertung als auch in der mündlichen Anhörung am 29. Januar 2019 auf die Defizite der vom pharmazeutischen Unternehmer aufbereiteten Datengrundlage hingewiesen worden ist. Insgesamt können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.</p>
S. 22	<p><i>„Ein Progress festgestellt durch bildgebende Verfahren ohne Berücksichtigung der für den Patienten spürbaren Symptomatik wird als nicht patientenrelevant erachtet. Die Zeit bis zum Rezidiv wird ab Infusion gemessen und bezieht damit einen Zeitraum ein, in welchem das kurative Behandlungsergebnis noch nicht erreicht wurde.“</i></p> <p>Anmerkung Gilead Sciences zur Bedeutung von PFS als patientenrelevantem Endpunkt</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>PFS wurde durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in seinem vorläufigen Bericht zu „Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen“ als patientenrelevant anerkannt: <i>„Bei der allo-SZT handelt es sich unabhängig von der Therapielinie, in der sie angewendet wird, um eine Behandlung mit kurativer Intention. Für Patientinnen und Patienten mit den vorliegenden Erkrankungen ist davon auszugehen, dass ein Rezidiv oder Progress nach einer allo-SZT eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als „diagnostischer Schock“ erlebt wird. Daher werden die Operationalisierungen ereignisfreies Überleben (EFS), krankheitsfreies Überleben (DFS) und progressionsfreies Überleben (PFS) als patientenrelevant betrachtet, sofern sie den sicheren Nachweis für ein Rezidiv bedeuten. Die direkte Patientenrelevanz dieser Endpunkte wird anhand der konkreten Operationalisierung in den jeweiligen Studien überprüft.“</i> [13].</p> <p>Da es sich bei den CAR-T-Zell-Therapien um ebenfalls potenziell kurative Therapieansätze bei DLBCL-Patienten ab der 3. Therapielinie handelt, wird die Feststellung des IQWiGs hinsichtlich der Patientenrelevanz des PFS von Gilead Sciences als auf diese Therapien übertragbar angesehen.</p> <p>Hinsichtlich einer Krankheitsprogression ist festzuhalten, dass für Patienten mit onkologischen Erkrankungen die Nachricht über ein</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erneutes Auftreten bzw. einen Progress der Krankheit einen einschneidenden und psychisch belastenden Schritt in ihrem Krankheitsverlauf darstellt. Eine Studie von Herschbach <i>et al.</i> aus dem Jahr 2004 konnte zeigen, dass für Krebspatienten die am häufigsten genannte Angst im Zusammenhang mit ihrer Erkrankung diejenige vor dem Progress darstellt [14].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung von PFS als patientenrelevanter Endpunkt bei DLBCL-Patienten ab der 3. Therapielinie – in Übereinstimmung mit dem o. g. IQWiG-Bericht zu „Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen“ [13].</p>	<p>Die vorgelegte Datenlage zur JULIET-Studie ist defizitär. Zu den aktuellen Datenschnitten fehlen elementare Informationen zur Studiendurchführung und zum Studienverlauf, sodass diese Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind. Die Daten des für die Nutzenbewertung verwertbaren primären Datenschnittes vom 8. März 2017 sind wegen der nicht abgeschlossenen Rekrutierung der Patienten und der sehr kurzen medianen Nachbeobachtungszeit mit großen Unsicherheiten behaftet. Zudem liegen zu diesem Datenschnitt keine Überlebenszeitanalysen für das Gesamtüberleben unter Berücksichtigung der ITT-Population vor. Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit des Produktes und die damit häufig verbundene Verabreichung einer Brückenchemotherapie als auch die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>durch Berücksichtigung der ITT-Population adäquat abbilden. Insgesamt können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.</p> <p>Für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel legt der pharmazeutische Unternehmer indirekte Vergleiche gegenüber verschiedenen historischen Kontrollen vor.</p> <p>Auf Basis der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche können aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus der JULIET-Studie sowie weiterer Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien, derzeit keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel abgeleitet werden.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel allein aus rechtlicher Sicht auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Datengrundlage dies nicht zulässt.
S. 55	<p><i>„Der pU wertet die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte zumeist auf Basis der FAS-Population aus. Dies entspricht nicht dem ITT-Prinzip und ist aufgrund des zuvor beschriebenen Selektionseffekts für die FAS-Population stark verzerrt.“</i></p> <p>Anmerkung Gilead Sciences hinsichtlich der empfohlenen Berücksichtigung der FAS/mITT-Population</p> <p>Bei der Therapie mit CAR-T-Zellen von DLBCL-Patienten ab der 3. Therapielinie ist aus Sicht von Gilead Sciences neben der Auswertung der Intention-to-Treat (ITT)-Population ebenfalls eine Berücksichtigung der Auswertung auf Basis der FAS/mITT-Population notwendig.</p> <p>Dieses begründet sich auf der Besonderheit der CAR-T-Zell-Therapie, dass die Infusion der genetisch veränderten Immunzellen des einzelnen Patienten erst individualisiert hergestellt werden muss. Im Verlauf des Herstellungsprozesses erfolgt eine Umprogrammierung der T-Zellen des Patienten mit Hilfe eines Transgens, das einen chimären Antigenrezeptor kodiert, um CD19-exprimierende Zellen zu erkennen und zu eliminieren. Die patientenindividuelle Herstellung nimmt technologiebedingt einen gewissen Zeitraum in Anspruch, der sich momentan nicht vermeiden lässt. Die Herstellung beginnt am Tag der Entnahme des Apheresematerials und endet mit der Anwendung der</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gebrauchsfertigen Infusion am Patienten.</p> <p>Auch bei Axicabtagen-Ciloleucel gibt es eine entsprechende, wenn gleich etwas kürzere Übergangsperiode zwischen Apherese und Infusion, welche in der Zulassungsstudie ZUMA-1 im Median 17 Tage zwischen Apherese und Beginn der lymphodepletierenden Chemotherapie betrug. In der Fachinformation von Axicabtagen-Ciloleucel finden sich hierzu folgende Angaben: „Die mediane Dauer von der Leukapherese bis zur Lieferung des Arzneimittels betrug 17 Tage (Spanne: 14 bis 51 Tage), und die mediane Dauer von der Leukapherese bis zur Infusion betrug 24 Tage (Spanne: 16 bis 73 Tage).“ [15]. Da die Prognose bei DLBCL-Patienten ab der 3. Therapielinie schlecht ist und der Krankheitsverlauf dementsprechend rasch fortschreitet, findet eventuell in dieser Übergangsphase zwischen Apherese und Infusion der CAR-T-Zellen eine weitere Progression der Erkrankung statt.</p> <p>Unter Berücksichtigung des besonderen Herstellungsprozesses der CAR-T-Zellen erscheint es sinnvoll, dass auch die FAS/mITT-Population für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte Berücksichtigung findet. Bei ausschließlicher Betrachtung der ITT-Population ist tendenziell von einer Unterschätzung des Effektes auszugehen, bei ausschließlicher Betrachtung der FAS/mITT-Population tendenziell eher von einer Überschätzung, da zwischenzeitlich eingetretene krankheitsbedingte Verschlechterungen zwischen den Armen unterschiedlich in die</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auswertung eingehen können. Obwohl bei Axicabtagen-Ciloleucel zwischen den Populationen „nur“ ein Unterschied in Höhe von ca. 10 % hinsichtlich der Patientenzahl besteht, ist möglicherweise die exklusive Betrachtung nur einer der beiden Populationen (hier der ITT) in dieser besonderen Situation nicht hinreichend (weil nicht hinreichend vergleichbar mit anderen Interventionen). Folglich sollten beide Populationen eine entsprechende Berücksichtigung finden.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Neben der Betrachtung der Auswertungen auf Basis der ITT-Population als für die Nutzenbewertung relevant, sollten auch im Krankheitsgebiet DLBCL die auf der FAS/mITT-Population basierenden Auswertungen hinzugezogen werden.</p>	<p>Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit des Produktes und die damit häufig verbundene Verabreichung einer Brückenchemotherapie als auch die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der ITT-Population adäquat abbilden. Die Betrachtung der ITT-Population bezieht zudem die Tatsache mit ein, dass für einen Teil der stark vortherapierten und häufig schnell progredienten Patienten eine möglicherweise schneller verfügbare, alternative Behandlungsoption durch die Wartezeit auf Tisagenlecleucel nicht zur Verfügung stand. Die Problematik des verhältnismäßig langen Zeitraums zwischen Studieneinschluss und Tisagenlecleucel-Infusion wurde auch im Rahmen des europäischen</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Zulassungsverfahrens vor dem Hintergrund des Krankheitszustandes der hier betrachteten Patienten diskutiert. Die Herstellungszeit betrug in der JULIET-Studie zwischen 30 und 357 Tagen (Median 54 Tage). Durch diesen langen Herstellungszeitraum und dem damit verbundenen hohen Anteil an Patienten, die bereits vor Infusion aus der JULIET-Studie ausgeschieden sind (30 % der Studienpopulation), ist es wahrscheinlich, dass die Betrachtung der Studienergebnisse auf Basis der infundierten Patienten (FAS-Population) einem verzerrenden Selektionseffekt unterliegt. So zeigen sich Unterschiede der Patientencharakteristika der FAS-Population im Vergleich zu denen der ITT-Population. Die FAS-Population ist tendenziell jünger, hat einen besseren Performance Status und weniger Patienten mit &gt;5 Vortherapien. Hinsichtlich des IPI sind in der FAS-Population im Vergleich zur ITT-Population etwa 10 % mehr Patienten mit einem günstigeren Risikoscore von &lt; 2 enthalten.</p> <p>Zusätzlich zu den großen Unsicherheiten des verwertbaren Datenschnittes vom 8. März 2017 aufgrund der nicht abgeschlossenen Rekrutierung und der sehr kurzen medianen Nachbeobachtungszeit sind im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers für diesen Datenschnitt für das Gesamtüberleben</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>keine Überlebenszeitanalysen unter Berücksichtigung der ITT-Population aufgeführt. Für den Datenschnitt vom 8. Dezember 2017 liegen Auswertungen zum Gesamtüberleben für die ITT-Population im EPAR<sup>46</sup> vor, jedoch ist dieser Datenschnitt aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Zudem reicht der pharmazeutische Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahme Analysen zum Gesamtüberleben der ITT-Population zum Datenschnitt vom 21. Mai 2018 ein. Jedoch fehlen hierzu Angaben zu den Zensierungsgründen sowie deren Häufigkeit und die Anzahl der Todesfälle kann anhand der nachgereichten Unterlagen zum Patientenfluss nach Tisagenlecleucel-Infusion nicht nachvollzogen werden. Im Nachgang zur mündlichen Anhörung verweist der pharmazeutische Unternehmer bezüglich der Zensierungsgründe auf den Studienbericht zum primären Datenschnitt vom 8. März 2017 und auf die Publikation von Schuster et al.<sup>3</sup> Die Publikation von Schuster et al. bezieht sich jedoch auf den Datenschnitt vom 8. Dezember 2017. Somit liegen für die ITT-Population keine Angaben zur Häufigkeit der Zensierungsgründe für den Datenschnitt vom 21. Mai 2018 vor. Überlebenszeitanalysen für die ITT-Population bezogen auf den einzigen für die Nutzenbewertung verwertbaren</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Datenschnitt vom 8. März 2017 reicht der pharmazeutische Unternehmer nicht nach.</p> <p>Auf Basis der pivotalen einarmigen Phase II-Studie JULIET können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden. Mit der vorliegenden Befristung soll ermöglicht werden eine aussagekräftigere Datenlage, auch hinsichtlich potentiell weitergehender Erkenntnisse zu patientenrelevanten Endpunkten bei der Behandlung mit Tisagenlecleucel, in die Nutzenbewertung einzubeziehen.</p> <p>Für die erneute Nutzenbewertung soll ein Datenschnitt der JULIET-Studie zum 1. Juli 2019 durchgeführt und ein Bericht über die Studienergebnisse zu diesem Datenschnitt vorgelegt werden. Dieser Bericht soll die zum Datenschnitt verfügbaren Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten, zu Patientencharakteristika, zum Patientenfluss und zum Studienverlauf sowohl für die FAS- als auch die ITT-Population vollständig abbilden.</p>

## Referenzliste

1. Novartis Pharma 2018. Fachinformation Kymriah® 1,2 × 10<sup>6</sup> bis 6 × 10<sup>8</sup> Zellen. Stand: September 2018.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Nutzenbewertung - Dossierbewertung für Orphan Drugs, Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2018 - von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Tisagenlecleucel (DLBCL).
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) 2018. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom.
4. Tilly, H., Gomes da Silva, M., Vitolo, U., Jack, A., Meignan, M., Lopez-Guillermo, A., Walewski, J., Andre, M., Johnson, P. W., Pfreundschuh, M., Ladetto, M. & Committee, E. G. 2015. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 26 Suppl 5, v116-25.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018. B-Cell Lymphomas - Version 5.2018 — October 2, 2018.
6. Fenske, T. S., Ahn, K. W., Graff, T. M., DiGilio, A., Bashir, Q., Kamble, R. T., Ayala, E., Bacher, U., Brammer, J. E., Cairo, M., Chen, A., Chen, Y. B., Chhabra, S., D'Souza, A., Farooq, U., Freytes, C., Ganguly, S., Hertzberg, M., Inwards, D., Jaglowski, S., Kharfan-Dabaja, M. A., Lazarus, H. M., Nathan, S., Pawarode, A., Perales, M. A., Reddy, N., Seo, S., Sureda, A., Smith, S. M. & Hamadani, M. 2016. Allogeneic transplantation provides durable remission in a subset of DLBCL patients relapsing after autologous transplantation. *British journal of haematology*, 174, 235-48.
7. Avivi, I., Canals, C., Vernant, J. P., Wulf, G., Nagler, A., Hermine, O., Petersen, E., Yakoub-Agha, I., Craddock, C., Schattenberg, A., Niederwieser, D., Thomson, K., Blaise, D., Attal, M., Pfreundschuh, M., Passweg, J., Russell, N., Dreger, P. & Sureda, A. 2014. Matched unrelated donor allogeneic transplantation provides comparable long-term outcome to HLA-identical sibling transplantation in relapsed diffuse large B-cell lymphoma. *Bone marrow transplantation*, 49, 671-8.
8. Rigacci, L., Puccini, B., Doderio, A., Iacopino, P., Castagna, L., Bramanti, S., Ciceri, F., Fanin, R., Rambaldi, A., Falda, M., Milone, G., Guidi, S., Martelli, M. F., Mazza, P., Oneto, R. & Bosi, A. 2012. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with diffuse large B cell lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation: a GITMO study. *Annals of hematology*, 91, 931-9.
9. Schuster, S. J., Bishop, M. R., Tam, C., Borchmann, P., Jaeger, U., Waller, E. K., Holte, H., McGuirk, J. P., Jaglowski, S. & Tobinai, K. 2018. Sustained disease control for adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-Cell lymphoma: an updated analysis of JULIET, a global pivotal phase 2 trial of tisagenlecleucel. *Am Soc Hematology*.

10. Novartis Pharma 2018. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Tisagenlecleucel (Kymriah®) Modul 4B.
11. Neelapu, S. S., Locke, F. L., Bartlett, N. L., Lekakis, L. J., Miklos, D. B., Jacobson, C. A., Braunschweig, I., Oluwole, O. O., Siddiqi, T., Lin, Y., Timmerman, J. M., Stiff, P. J., Friedberg, J. W., Flinn, I. W., Goy, A., Hill, B. T., Smith, M. R., Deol, A., Farooq, U., McSweeney, P., Munoz, J., Avivi, I., Castro, J. E., Westin, J. R., Chavez, J. C., Ghobadi, A., Komanduri, K. V., Levy, R., Jacobsen, E. D., Witzig, T. E., Reagan, P., Bot, A., Rossi, J., Navale, L., Jiang, Y., Aycock, J., Elias, M., Chang, D., Wieszorek, J. & Go, W. Y. 2017. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *The New England journal of medicine*.
12. Locke, F. L., Ghobadi, A., Jacobson, C. A., Miklos, D. B., Lekakis, L. J., Oluwole, O. O., Lin, Y., Braunschweig, I., Hill, B. T., Timmerman, J. M., Deol, A., Reagan, P. M., Stiff, P., Flinn, I. W., Farooq, U., Goy, A., McSweeney, P. A., Munoz, J., Siddiqi, T., Chavez, J. C., Herrera, A. F., Bartlett, N. L., Wieszorek, J. S., Navale, L., Xue, A., Jiang, Y., Bot, A., Rossi, J. M., Kim, J. J., Go, W. Y. & Neelapu, S. S. 2018. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *The Lancet. Oncology*.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2018. Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen - Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung).
14. Herschbach, P., Keller, M., Knight, L., Brandl, T., Huber, B., Henrich, G. & Marten-Mittag, B. 2004. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer*, 91, 504-11.
15. Kite Pharma EU B.V. 2018. Fachinformation YESCARTA®. Stand: August 2018.

## 5.9 Stellungnahme der Celgene GmbH

Datum	07.01.2019
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel / Kymriah® (Vorgangsnummer 2018-09-15-D-375) und Tisagenlecleucel / Kymriah® (Vorgangsnummer 2018-09-15-D-376)
Stellungnahme von	Celgene GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Präambel</b></p> <p>Die chimäre Antigen-Rezeptor-T-(CAR T)-Zell-Therapie stellt einen der großen medizinischen Durchbrüche im Kampf gegen Krebs dar. Dementsprechend wurde sie von der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in 2018 als „Advance of the Year“ gekürt (ASCO 2018). Die CAR T-Zell-Therapie zielt, wie alle Formen der Immuntherapie für Krebspatienten, darauf ab, die dem Immunsystem innewohnenden Kräfte, die geeignet sind das Krebsleiden zu bekämpfen, zu aktivieren. Im Rahmen der CAR T-Zell-Therapie werden patienteneigene T-Zellen ex vivo, d. h. außerhalb des Körpers, auf genetischer Ebene mit chimären Antigen Rezeptoren (CARs) ausgestattet. Dies geschieht mit Hilfe viraler Gentransfervektoren, welche die genetische Information für den CAR auf die T-Zellen übertragen und stabil in das Genom der T-Zellen inserieren. So wird auch bei Aktivierung und Teilung der T-Zellen die genetische Information für den CAR an die Tochterzellen weitergegeben (BfArM 2017).</p> <p>Die Immuntherapie hat bei einigen klinischen Anwendungen zu spektakulären Therapieerfolgen bei Krebspatienten mit fortgeschrittener Erkrankung geführt (Buchholz 2018). Diese Einschätzung wird auch von BfArM und PEI geteilt, die im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit im Dezember 2017 feststellen, dass mehr als 300 klinische Studien mit CAR T-Zellen durchgeführt wurden (BfArM 2017). Nachdem in den ersten Jahren der klinischen Anwendung die Zahl der Studien nur geringfügig zunahm, stieg sie in den letzten Jahren exponentiell an. Allein 2017 wurden bisher weltweit 87 weitere Studien initiiert. Noch überwiegen Indikationen im Bereich der hämatologischen Krebsentitäten (BfArM 2017). Hier wurden auch die bisher größten therapeutischen Erfolge mit CAR T-Zellen erzielt, nämlich bei Patienten, die an B-Zell-Leukämien leiden. Bis zu 90% der Patienten zeigten in unterschiedlichen Studien ein positives Ansprechen auf die Ausstattung ihrer T-Zellen mit CD19-spezifischen CARs (BfArM 2017). Mit der Verfügbarkeit von CAR T-Zell-Therapien wird eine Versorgungslücke bei seltenen Erkrankungen oder schwerwiegenden Erkrankungen ohne ausreichende Therapieoptionen geschlossen.</p> <p>Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf die Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel (Kymriah®) in der Indikation rezidiviertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (rrDLBCL). Die Aspekte zur Patientenrelevanz der Endpunkte bezieht sich gleichermaßen auf die Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel (Kymriah®) in der Indikation rezidivierte oder refraktäre pädiatrische akute lymphatische B-Zell-Leukämie (ALL).</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Allgemeine Anmerkungen zur Indikation DLBCL</b></p> <p>Das rrDLBCL gehört zu den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL), deren Häufigkeit in den letzten drei Jahrzehnten zugenommen hat. Das NHL umfasst eine Gruppe von klinisch und biologisch vielfältigen malignen Erkrankungen aus dem lymphatischen Formenkreis, die von langsamen bis hin zu aggressiven klinischen Verläufen reichen. Zu den aggressiven Subtypen gehören das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL), das periphere T-Zell-Lymphom (PTCL) und das Mantel-Zell-Lymphom (MCL). Unter den aggressiven Subtypen des NHL ist das DLBCL am weitesten verbreitet und stellt etwa 30% aller NHL-Diagnosen bei Erwachsenen dar (DGHO 2018). Trotz Behandlungsfortschritten in den letzten drei Jahrzehnten mit Hilfe der kombinierten Immuntherapie ist ein Teil der Patienten rückfällig oder refraktär gegenüber diesen Behandlungen. Unter den vielen Behandlungsschwierigkeiten beim NHL stellen die Resistenz von Rituximab und die Behandlung der rezidivierten bzw. refraktären Erkrankung aktuelle und neue Herausforderungen dar (Miyazaki 2016).</p> <p>Bei aggressiven B-Zell-Lymphomen richtet sich die Therapieentscheidung in der rezidivierten bzw. refraktären Situation danach, ob die Patienten für eine Stammzelltransplantation geeignet sind (DGHO 2018). Patienten, die dafür keine Kandidaten sind – aufgrund von Alter, schlechtem Allgemeinzustand oder erheblichen Komorbiditäten – können teilweise nur noch einer Chemotherapie unterzogen werden, deren Zielsetzung oft nicht mehr kurativ ist. Die Prognose ist bei diesen Patienten deutlich reduziert, mit einem erwarteten Überleben von weniger als einem Jahr (ASCO 2018; DGHO 2018).</p> <p>Der bisher einzige kurative Therapieansatz für DLBCL-Patienten nach mindestens zwei vorherigen Therapielinien ist eine allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) (DGHO 2018). Wie vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) beschrieben, kommt eine alloSZT allerdings bei den allerwenigsten Patienten in diesem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung überhaupt noch in Frage (Novartis Pharma GmbH 2018a). Die alloSZT ist mit massiver Morbidität und Mortalität assoziiert. Die akute und chronische Transplant-gegen-Wirt Reaktion tritt bei 51% bzw. 42% der Patienten auf (Klyuchnikov 2013). Die nicht Rezidiv-assoziierte Mortalität beträgt etwa 20% bis 29% (Robinson 2016; van Kampen 2011). Erschwerend kommt hinzu, dass oftmals kein geeigneter Spender gefunden werden kann. In Summe führt dies dazu, dass lediglich 3% der Patienten mit einem rrDLBCL eine alloSZT erhalten. Bei über 95% der Patienten stand somit vor der Erforschung der CAR T-Zell-Therapie ein Wechsel von einem kurativen zu einem palliativen Therapiekonzept an (Klyuchnikov 2013; Robinson 2016; van Kampen 2011).</p> <p>Die drastischen und endgültigen Konsequenzen für den betroffenen Patienten, die in einem palliativen</p>	<p>Die Ausführungen haben</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapieregime einen deterministischen Verlauf der Erkrankung bedeuten, gegenüber den dramatischen Verbesserungen, die die CAR T-Zell-Therapien in diesem Anwendungsgebiet gezeigt haben, sollten im Rahmen der Nutzenbewertung gewürdigt werden.	keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach § 35a SGB V.

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA S. 35	<p><b>Historischer Vergleich</b></p> <p>Der pU legt einen historischen Vergleich mit der SCHOLAR-1- und der CORAL-Studie vor (Novartis Pharma GmbH 2018b). Der G-BA führt aus, dass aufgrund der dargelegten Unsicherheiten dieser Vergleich als hochgradig verzerrt und als nicht valide eingestuft und in der Darstellung der Ergebnisse nicht berücksichtigt wird.</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Nach Überzeugung von Celgene ist ein historischer Vergleich auf Basis der pivotalen Studie JULIET (CTL019C2201) grundsätzlich geeignet, um einen Zusatznutzen für Kymriah® im angestrebten Anwendungsgebiet abzuleiten.</p> <p>Bei Fehlen einer direkt vergleichenden Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, kann im besonderen Fall, der hier durch die schwerwiegende, seltene Erkrankung und fehlende Etablierung eines klaren Therapiestandards gegeben ist, ein historischer Vergleich genutzt werden, um einen Zusatznutzen für Kymriah® im angestrebten Anwendungsgebiet abzuleiten. Anhand der bisherigen Entscheidungen des G-BA kann man erkennen, dass historische Vergleiche insbesondere bei Wirkstoffen mit einer <i>orphan drug designation</i> und bei Wirkstoffen, die einen dramatischen Effekt gegenüber der im Anwendungsgebiet üblichen Standardtherapie nachweisen</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>konnten, eine wesentliche Rolle in der Nutzenbewertung spielten. Beide Aspekte treffen auf die Situation von Kymriah® zu, da für beide zur Bewertung vorgelegten Anwendungsgebiete eine <i>orphan drug designation</i> von der EMA anerkannt wurde und da es bei beiden Anwendungsgebieten keine Standardtherapie gibt und damit die Einführung einer zielgerichteten und explizit zugelassenen Therapie einen dramatischen Fortschritt für die Patienten darstellt.</p> <p>Bei Wirkstoffen, bei denen die <i>orphan drug designation</i> durch die EMA anerkannt wurde, liegt eine grundsätzlich herausfordernde Konstellation vor, die zu einer Limitation in der Durchführbarkeit von großangelegten, direkt vergleichenden Studien führt.</p> <p>Die Rolle der Transplantation ist in anderen, weniger verbreiteten NHL-Subtypen, darunter T-Zell-Lymphome und MCL, weniger gut beschrieben, was hauptsächlich auf Schwierigkeiten bei der Patientengewinnung für große prospektive Studien zurückzuführen ist. Angesichts der vielversprechenden Wirksamkeit neuartiger Antikörper und anderer gezielter Therapien für diese NHL-Subtypen ist es möglich, dass die SZT in Zukunft eine geringere Rolle spielen wird.</p> <p>Dies zeichnet sich auch durch aktuelle Leitlinien ab, in welchen die CAR T-Zell-Therapie neben der alloSZT in der dritten Linie für Patienten mit rrDLBCL positioniert wird, wobei aus den Leitlinien nicht hervorgeht, dass jeder Patient in der dritten Therapielinie auch grundsätzlich für beide Behandlungen geeignet ist. Somit war es zielführend und ethisch vertretbar, die JULIET-Studie so aufzusetzen, dass keine Patienten eingeschlossen wurden, für die</p>	<p>Zur SCHOLAR-1 Studie:</p> <p>Entsprechend der vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Kriterien für die Selektion der historischen Vergleichspopulation sind auch Patienten der SCHOLAR-1-Studie mit primär refraktärem DLBCL umfasst (etwa 28 % der Studienpopulation). Diese Patientenpopulation liegt außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes von Tisagenlecleucel. In der SCHOLAR-1 Studie wurden zwar Subgruppenanalysen für das Merkmal „Anzahl der Vortherapien“ durchgeführt, jedoch liegen keine Baseline-Charakteristika für die spezifische Patientenpopulation mit mindestens 2 Vortherapien vor. Der pharmazeutische Unternehmer adressiert in seiner Stellungnahme die Nachreichung des historischen</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eine alloSZT möglich war, insbesondere da die Voraussetzungen für eine alloSZT sich im Verlauf der Erkrankung ändern können.</p> <p>Für all jene Patienten, die aufgrund des Allgemeinzustandes oder wegen eines fehlenden Spenders nicht für eine alloSZT in Frage kommen, bleibt aktuell nur noch der Wechsel auf ein palliatives Therapieregime. Da die CAR T-Zell-Therapie einen potenziell kurativen Therapieansatz verfolgt, wäre eine vergleichende Studie zu einem palliativen Therapieansatz ethisch nicht vertretbar und somit auch nicht zielführend. Damit ist die einarmige JULIET-Studie mit Kymriah® in diesen Patienten die beste im Anwendungsgebiet unter der gegenwärtigen Situation erzielbare Evidenz und sollte daher auch bei der Ableitung des Zusatznutzens entsprechend gewürdigt werden.</p> <p>Der zweite Aspekt, der in ähnlich gelagerten Fällen zu einer Anerkennung von Evidenz aus historischen Vergleichen geführt hat, ist die Anerkennung des dramatischen Effekts der Behandlung. Das IQWiG hält dazu in seinem Methodenpapier Version 5 Folgendes fest:</p> <p>„Ist der Verlauf einer Erkrankung sicher oder nahezu sicher vorhersagbar und bestehen keine Behandlungsoptionen zur Beeinflussung dieses Verlaufs, so kann der Nutzen einer medizinischen Intervention auch durch die Beobachtung einer Umkehr des (quasi-)deterministischen Verlaufs bei einer gut dokumentierten Serie von Patientinnen und Patienten belegt werden. Wenn z. B. von einer Erkrankung bekannt ist, dass sie nach Diagnosestellung innerhalb kurzer Zeit mit hoher Wahrscheinlichkeit zum Tode führt, und in Fallserien beschrieben wird, dass nach Anwendung einer bestimmten Maßnahme die meisten Betroffenen eine längere Zeitspanne überlebt haben, so wird ein</p>	<p>Vergleichs zur SCHOLAR-1-Studie mit Ausschluss der primär rezidierten Patienten, reicht jedoch weiterhin keine Patientencharakteristika für die so selektierte historische Vergleichspopulation ein. Daher bleibt unklar, ob die Patientenpopulation der SCHOLAR-1 Studie ohne Berücksichtigung der Patienten mit primär refraktärem DLBCL mit den Patientencharakteristika der JULIET-Studie hinreichend vergleichbar ist. Bei Betrachtung der Gesamtpopulation der SCHOLAR-1 Studie zeigen sich relevante Unterschiede zu den Patientencharakteristika der JULIET-Studie, beispielsweise bezüglich des ECOG Performance Status, des IPI-Wertes und der Anzahl vorheriger Therapielinien.</p> <p>Zur CORAL-Studie:</p> <p>In dem vorgelegten historischen Vergleich des pharmazeutischen Unternehmers werden zum einen die Patienten der CORAL-Studie betrachtet, welche nach Durchführung der autologen SZT ein Rezidiv erlitten (n = 71) und somit eine Drittlinientherapie benötigten. Zum anderen werden Patienten berücksichtigt, die im Rahmen der Studie keine autologe SZT erhalten haben</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>solcher dramatischer Effekt ausreichend für einen Nutzenbeleg sein können. Beispielhaft sei hier die Substitution lebenswichtiger Hormone bei Erkrankungen mit Ausfall der Produktion dieser Hormone (z. B. Gabe von Insulin bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1) genannt. Wesentliche Voraussetzung für die Einordnung als dramatischer Effekt ist die ausreichend sichere Dokumentation des schicksalhaften Verlaufs der Erkrankung in der Literatur und der Diagnosestellung bei den Patientinnen und Patienten in der zu bewertenden Studie.“</p> <p>Wie bereits oben beschrieben ist der weitere Therapieverlauf für die Patienten, die für eine alloSZT nicht in Frage kommen, eine palliative Therapie, die „nahezu sicher vorhersagbar“ ist und „mit hoher Wahrscheinlichkeit zum Tode führt“. Auch die Forderung, dass die deterministischen Konsequenzen innerhalb von sehr kurzer Zeit eintreten sollen, trifft auf beide Anwendungsgebiete zu. Bei Patienten mit rrDLBCL gilt die Prognose als schlecht, mit einem erwarteten Überleben von weniger als einem Jahr. Bei Patienten mit einer rezidierten ALL ist die Prognose sogar noch ungünstiger, das erwartete Überleben für Erwachsene beträgt hier weniger als sechs Monate und bei krebskranken Kindern ist die rezidierte ALL eine der häufigsten Ursachen für krebsbedingte Todesfälle (Bhojwani 2013; Maude 2015).</p>	<p>und für die Daten bezüglich der Drittlinietherapie verfügbar waren (n = 203). Die Erhebung der Daten für die Drittlinietherapie wurde retrospektiv im Rahmen eines Protokollamendments der CORAL-Studie definiert und separat publiziert. Die Methodik und der Zeitpunkt der retrospektiven Datenerhebung kann anhand der vorliegenden Informationen nicht nachvollzogen werden. Die Publikation der Daten erfolgte erst in den Jahren 2016<sup>47</sup> und 2017<sup>48</sup>. Somit lagen zwischen Studienende und Datenerhebung 8 bzw. 9 Jahre. Es ist unklar, wieviel Zeit zwischen dem Auftreten der Ereignisse und deren Dokumentation lag, welche Bemühungen durchgeführt wurden um Datenvollständigkeit zu erreichen und wie Zensierungen vorgenommen wurden. Dies führt zu Unsicherheiten bezüglich der Datenvalidität. Zusätzlich bestehen hinsichtlich der Patientencharakteristika (z.B. Vortherapie, IPI-Wert) und der Dauer der Nachbeobachtung (3,71 Monate vs. 32,8 Monate)</p>

<sup>47</sup> Van den Neste et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. Bone Marrow Transplant. 2016; 51 (1):51-57.

<sup>48</sup> Van den Neste et al. Outcome of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplant: an analysis of patients included in the CORAL study. Bone Marrow Transplant 2017; 52 (2):216-221.

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wie oben beschrieben, erachtet das IQWiG in diesen Fällen auch Fallserien, die mit entsprechender Gründlichkeit den Behandlungserfolg dokumentieren, als relevante Evidenz. Anhand der Ergebnisse der JULIET-Studie, die geeignet ist die Behandlungserfolge entsprechend zu dokumentieren, sollte sich daher ein dramatischer Effekt ableiten lassen.</p> <p>Um die vom IQWiG geforderte „ausreichend sichere Dokumentation des schicksalhaften Verlaufs der Erkrankung in der Literatur und der Diagnosestellung bei den Patientinnen und Patienten“ zu gewährleisten, werden vom pU zwei publizierte Studien, die grundsätzlich im Anwendungsgebiet liegen, herangezogen. Das sind zum einen die SCHOLAR-1 Metaanalyse, die Patienten mit DLBCL, die refraktär auf die Erstlinientherapie oder eine spätere Therapielinie waren und Patienten, die ein Rezidiv auf eine autologe Stammzelltransplantation (autoSZT) innerhalb der ersten 12 Monate aufwiesen, einschließt. Auch wenn die Studie 28% der Patienten nach Primärtherapie umfasst, welche nicht zum Anwendungsgebiet gehören, so können die Ergebnisse der SCHOLAR-1 Studie dennoch zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Die Verzerrung, die durch den Einschluss von Patienten nach einer Primärtherapie, die nicht Teil des Anwendungsgebiets von Kymriah® und nicht Teil der Studienpopulation der JULIET-Studie sind, sollte zu einer einseitigen Verzerrung zu Ungunsten von Kymriah® führen. Dass die Ergebnisse des nicht adjustierten indirekten Vergleichs, trotz des Einschlusses von Patienten, für die noch kurative Therapieoptionen in Frage kamen, eindeutig zu Gunsten von Kymriah® liegt, demonstriert nur umso deutlicher den dramatischen Effekt, den Kymriah® auf die Behandlung von Patienten mit rrDLBCL aufweist. Auch die Unterschiede im</p>	<p>relevante Unterschiede zwischen den Studien JULIET und CORAL.</p> <p>Unabhängig von der fraglichen Vergleichbarkeit und Datenvalidität der CORAL-Studie bestehen auch methodische Mängel. In den beiden Studien liegen unterschiedliche Definitionen des Endpunktes Gesamtüberleben vor. Während in der CORAL-Studie bereits die Zeit ab Versagen der Salvage-Chemotherapie bzw. ab dem Zeitpunkt des Rezidivs betrachtet wird, zählt gemäß der Operationalisierung in der JULIET-Studie erst die Zeit ab der Infusion von Tisagenlecleucel für die FAS-Population bzw. ab dem Einschluss in die Studie für die ITT-Population. Somit haben die Patienten der JULIET-Studie formal einen Zeitraum in dem das Ereignis Tod bedingt durch die unterschiedliche Definition des Gesamtüberlebens nicht auftreten kann. Der pharmazeutische Unternehmer führt in seiner Stellungnahme aus, dass die Zeit zwischen Rezidiv der Patienten und dem Einschluss in die JULIET-Studie im Median bei etwa 2,3 Monaten liegt. Hierdurch ergibt sich eine erhebliche Verzerrung des indirekten Vergleiches, da in diesem Zeitraum bereits etwa 20 % der Studienpopulation der CORAL-Studie</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG)-Status sollten nicht so hoch bewertet werden, als dass diese die Aussagekraft des indirekten Vergleichs wesentlich limitiert ist. Insbesondere da der Anteil an Patienten mit einem eindeutig höheren ECOG Status bei lediglich 14% lag und somit deutlich unter der 20% Grenze liegt, welche das IQWiG bei der Übertragbarkeit von Studienergebnissen trotz Einschluss von nicht im Label liegenden Patientengruppen akzeptiert.</p> <p>Bei der zweiten zum historischen Vergleich herangezogenen Studie handelt es sich um die CORAL-Studie, eine Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit zweier unterschiedlicher Zweitlinienchemotherapien für das DLBCL und der Wirksamkeit und Sicherheit einer Rituximab-Erhaltungstherapie nach autoSZT im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Als einer der wesentlichen Gründe, dafür, dass die zur Bewertung herangezogene Subpopulation der CORAL-Studie nicht mit der JULIET-Studie übereinstimmt, wird vom G-BA die fehlende Abklärung der Eignung zu einer SZT bei Patienten der JULIET-Studie angeführt. Angesichts der kurativen Natur der autoSZT ist es aber extrem unwahrscheinlich, dass diese potentiell lebensrettende Therapieoption bei Patienten der JULIET-Studie in einer vorangegangenen Therapielinie nicht berücksichtigt wurde. Es ist vielmehr davon auszugehen, dass die Patienten keine geeigneten Kandidaten für eine autoSZT waren, sofern sie nicht ohnehin eine erfolglose autoSZT in der Vortherapie hatten, bevor sie in die JULIET-Studie</p>	<p>verstorben waren.</p> <p>Vor dem Hintergrund der oben angemerkten defizitären Datenlage zur Studie JULIET kann deren Vergleichbarkeit mit der für den indirekten Vergleich herangezogenen CORAL-Studie derzeit nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilt werden.</p> <p>Zur Eyre-Studie</p> <p>In seiner Stellungnahme adressiert der pharmazeutische Unternehmer zudem einen indirekten historischen Vergleich mit der Studie von Eyre et al. von 2016<sup>49</sup>. Hierbei handelt es sich um eine in Großbritannien durchgeführte, retrospektive, multizentrische Studie, welche 92 Patienten umfasst, die zur Behandlung eines r/r DLBCL Pixantron in der dritten oder späteren Therapielinie erhalten haben. Für diese historische Patientenpopulation ist die Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika nicht gegeben bzw. unklar. Die Patienten in der Studie von Eyre et al. sind im</p>

<sup>49</sup> Eyre et al. Results of a multicentre UK-wide retrospective study evaluating the efficacy of pixantrone in relapsed, refractory diffuse large B cell lymphoma. Br J Haematol. 2016 Jun;173(6):896-904.

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eingeschlossen wurden. Selbst in dem seltenen Fall, dass ein Patient erst in der dritten Therapielinie für eine autoSZT in Frage kommt, ist davon auszugehen, dass dieser Patient mit dem potentiell kurativen Therapieregime behandelt wird. Auch die Unterschiede in der Erhebungsmethodik und der Nachbeobachtungszeit sind nicht geeignet die Aussagekraft des indirekten Vergleichs wesentlich zu schmälern.</p> <p>Unter diesen Gesichtspunkten sollte das eindeutige Ergebnis der beiden historischen Vergleiche in die Bewertung mit einfließen, zumal beide historische Vergleiche konsistent dieselbe Schlussfolgerung nahelegen. Das mediane Überleben von Patienten unter Kymriah® hat sich gegenüber den Patienten, die in SCHOLAR und CORAL dokumentiert wurden, verdoppelt. 90% der Patienten, die auf die Behandlung mit Kymriah® angesprochen haben, sind nach 12 Monaten immer noch am Leben. Wobei unter diesen Patienten auch solche sind, die noch immer eine anhaltende komplette Remission aufweisen. Das bedeutet nichts anderes, als dass die Erkrankung seit einem Jahr bei diesen Patienten nicht mehr nachweisbar ist. Somit besteht die im Wirkmechanismus begründete Hoffnung, dass die CAR T-Zell-Therapie bei diesen Patienten kurativ war. Aus der Sicht von Celgene ergibt sich damit ein eindeutiger dramatischer Effekt der CAR T-Zell-Therapien gegenüber den palliativen Therapieoptionen, die bei den Patienten zum Einsatz kommen, die nicht für eine alloSZT in Frage kommen. Die Ableitung des Zusatznutzens sollte den historischen Vergleich berücksichtigen.</p>	<p>Median etwa 10 Jahre älter als die Patienten der JULIET-Studie und es sind prozentual mehr Patienten mit einem ungünstigen IPI-Wert von <math>\geq 2</math> enthalten. Die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen bezüglich prognostisch relevanter Mutationen und des molekularen Subtyps kann aufgrund fehlender Informationen nicht beurteilt werden.</p> <p>In der Gesamtschau der vorgelegten indirekten Vergleiche liegen neben den beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der historischen Kontrollpopulationen auch auf der Seite der mit Tisagenlecleucel behandelten Patientenpopulation erhebliche Unsicherheiten aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus der JULIET-Studie vor. Daher können unter Berücksichtigung der derzeit vorliegenden Daten keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel auf Grundlage der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche abgeleitet werden.</p>
G-BA	<b>Patientenrelevanz der Endpunkte ORR, Remissionsdauer, CR, PR, PFS</b>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 21 ff (DLBCL) S. 26 ff (ALL)</p>	<p>Mit dem Nutzendossier zu Tisagenlecleucel legt der pU Unterlagen für Endpunkte vor, die vom G-BA in der Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant eingeschätzt werden.</p> <p><b>Anmerkung:</b> Celgene stimmt den Ausführungen des pU zur Patientenrelevanz der Endpunkte ORR, CR, PR und PFS zu. Im Vorbericht zur Bewertung der alloSZT bei aggressivem B-NHL und T-NHL stellt das IQWiG aufgrund des kurativen Ansatzes der Therapie fest, dass „für Patientinnen und Patienten mit der vorliegenden Erkrankung davon auszugehen ist, dass ein Rezidiv oder Progress eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als ‚diagnostischer Schock‘ erlebt wird“ (IQWiG 2018). Die damit verbundenen Endpunkte (Ansprechrate, Remissionsdauer, Progressionsfreies Überleben, Ereignisfreies Überleben) werden daher als patientenrelevant betrachtet.</p>	<p>Die vorgelegte Datenlage zur JULIET-Studie ist defizitär. Zu den aktuellen Datenschnitten fehlen elementare Informationen zur Studiendurchführung und zum Studienverlauf, sodass diese Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind. Die Daten des für die Nutzenbewertung verwertbaren primären Datenschnittes vom 8. März 2017 sind wegen der nicht abgeschlossenen Rekrutierung der Patienten und der sehr kurzen medianen Nachbeobachtungszeit mit großen Unsicherheiten behaftet. Zudem liegen zu diesem Datenschnitt keine Überlebenszeitanalysen für das Gesamtüberleben unter Berücksichtigung der ITT-Population vor. Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit des Produktes und die damit häufig verbundene Verabreichung einer Brückenchemotherapie als auch die</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der ITT-Population adäquat abbilden. Insgesamt können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.</p> <p>Für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel legt der pharmazeutische Unternehmer indirekte Vergleiche gegenüber verschiedenen historischen Kontrollen vor.</p> <p>Auf Basis der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche können aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus der JULIET-Studie sowie weiterer Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien, derzeit keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel abgeleitet werden.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Zusatznutzens von Tisagenlecleucel allein aus rechtlicher Sicht auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.
G-BA S. 21 ff (DLBCL) S. 26 ff (ALL)	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p><b>Endpunkt Gesamtansprechrates (overall response rate, ORR):</b></p> <p>Die Gesamtansprechrates ist definiert als die Häufigkeit des Erreichens einer kompletten (CR) oder partiellen Remission (PR) zwischen der Infusion und dem Fortschreiten der Erkrankung oder einer neuen Behandlung, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt. Der Endpunkt komplette Remission (CR) ist bezogen auf die vorliegenden Anwendungsgebiete ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung.</p> <p>Die Gesamtansprechrates ist demnach aufgrund ihrer Relevanz für den Therapieablauf patientenrelevant.</p>	Siehe Ausführungen auf S. 190 ff.
G-BA	<b>Anmerkung:</b>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 21 ff (DLBCL) S. 26 ff (ALL)	<p><b>Endpunkt komplette Remission (complete remission, CR):</b></p> <p>Eine komplette Remission, verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen, ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant. Der Endpunkt komplette Remission (CR) ist bezogen auf die vorliegenden Anwendungsgebiete ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung.</p> <p>Ansprechen wird vor autologer Transplantation auf ein induzierendes Salvageregime vorausgesetzt: Im Rezidiv oder nach Progress wird – wie in der DGHO-Leitlinie und den NCCN-Guidelines – ein platinbasiertes Regime als Salvagetherapie empfohlen z. B. R-ICE, R-DHAP. Weiterhin wird wie in den NCCN-Guidelines (R-)-GDP aufgeführt (DGHO 2018; NCCN 2016). Ausschließlich bei Patienten, die ein Ansprechen auf die Salvagetherapie zeigen, soll mit einer anschließenden Hochdosistherapie (BEAM-Protokoll) und autoSZT konsolidiert werden. Für die Patienten, die sich nicht für eine autoSZT eignen, wird eine Kombinationstherapie mit R-GemOx oder R-ICE, R-DHAP empfohlen (DGHO 2018; NCCN 2016; Tilly 2015).</p> <p>Ab der dritten Therapielinie kann jedoch aus den beschriebenen Leitlinien keine eindeutige Standardtherapie abgeleitet werden. In Europa (ESMO-Guidelines) ist eine alloSZT als Therapieoption möglich, wobei auch dabei ein vorheriges Ansprechen auf eine Salvage-Chemotherapie gewünscht ist, da es sich positiv auf das Überleben nach der Transplantation auswirkt. Weitere Therapieoptionen mit</p>	Siehe Ausführungen auf S. 190 ff.

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kurativer Intention werden nicht angegeben (Tilly 2015).	
G-BA S. 21 ff (DLBCL) S. 26 ff (ALL)	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p><b>Endpunkt Remissionsdauer</b></p> <p>Die Remissionsdauer umfasst die Zeit vom Erreichen eines Therapieansprechens (CR oder PR) bis zur Progression oder bis zum DLBCL-bedingten Tod. Rezidive stellen bei kurativen Therapieansätzen in Abhängigkeit von der Operationalisierung einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Rezidive und mögliche Kuration setzen eine krankheitsfreie Zeit voraus. Patienten mit einem kompletten Ansprechen weisen zwar gemäß der hier verwendeten Kriterien keine klinisch pathologischen Krankheitsparameter auf. Jedoch kann gemäß der herangezogenen Lugano-Kriterien auch bei Feststellung einer CR eine Krankheitssymptomatik fortbestehen. Zudem ist durch die Einbeziehung von Patienten mit PR für einen Teil der Patienten kein potentiell kuratives Behandlungsziel gegeben. Außerdem werden keine Daten vorgelegt, die entsprechend dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im vorliegenden Fall bei dieser Erkrankung und Therapielinie für einen kurativen Therapieansatz sprechen.</p>	Siehe Ausführungen auf S. 190 ff.

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA S. 21 ff (DLBCL) S. 26 ff (ALL)	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p><b>Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS)</b></p> <p>Celgene ist der Meinung, dass insbesondere im besonderen Fall eines potentiell kurativen Therapieansatzes einer Erkrankung auch der Endpunkt PFS als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt werden sollte, um einen Zusatznutzen abzuleiten.</p> <p>Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und des tödlichen Verlaufs der Erkrankung, besonders in der Rezidivsituation, ist das Gesamtüberleben einer der wichtigsten Parameter, der über die Wirksamkeit und den Zusatznutzen eines Präparates entscheidet. Bei den CAR T-Zell-Therapien handelt es sich um einen vollständig neuen therapeutischen Ansatz im Vergleich zu den bisherigen in der täglichen Praxis eingesetzten Therapien.</p> <p>Der potenziell kurative Ansatz von CAR T-Zellen kann den Einsatz von anderen Therapien, inklusive der alloSZT mit erhöhter therapiebedingter Mortalität, verzögern/ersetzen. Als Konsequenz bietet die CAR T-Zell-Therapie die Möglichkeit, die Remissionsraten und die Remissionsdauer bzw. damit einhergehend auch das Überleben für eine Patientenpopulation mit einer infausten Prognose in Richtung Heilung zu verändern. Daran schließt sich auch, dass das progressionsfreie Überleben verbessert werden kann. PFS und das Ansprechen auf eine onkologische Behandlung stellen per se patientenrelevante Endpunkte dar. Allerdings gibt es unterschiedliche Auffassungen im G-BA zur Patientenrelevanz dieser beiden Endpunkte (G-BA 2018). Jedoch gab es bei vergleichbaren Verfahren, die eine Erkrankung durch</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Behandlung in Richtung Heilung steuern, Konstellationen, bei denen Endpunkte, die das Ansprechen einer Therapie messen, vom G-BA anerkannt wurden. Auch in onkologischen Verfahren wurden PFS-Daten unterstützend zu qualitativen Ableitungen des Zusatznutzens herangezogen, da Daten zum Gesamtüberleben als unreif anzusehen waren und dies, obwohl kein Pfad in Richtung Heilung beschrieben werden konnte. Zudem wurden die Ergebnisse zum PFS für Patienten einer gewissen Subgruppe als besonders versorgungsrelevant eingestuft (G-BA 2015).</p> <p>Im Hinblick auf die Entwicklung des Nutzenbewertungsverfahrens, den Umgang mit Endpunkten innerhalb des Verfahrens und der therapeutischen Bedeutung in der Situation der Neuartigkeit der Therapie mit CAR T-Zellen sieht Celgene die Ableitung eines Zusatznutzens über die response-gesteuerten Endpunkte als gerechtfertigt und möglich an. Wie in der SEAL Datenauswertung beschrieben, zeigen Patienten eine deutlich reduzierte Prognose, wenn sie innerhalb der ersten zwei Jahre progredient auf die initiale Therapie sind.</p> <p>Die per se patientenrelevanten Endpunkte PFS und CR sind besonders im Setting der möglichen Heilung einer Erkrankung von besonderer Relevanz und sind geeignet, um einen Zusatznutzen für Kymriah® abzuleiten.</p>	<p>Siehe Ausführungen auf S. 190 ff.</p>

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

## Literaturverzeichnis

1. American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018. *Clinical Cancer Advances 2018: ASCO'S Annual report on progress against cancer*. Verfügbar unter: <https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/research-and-progress/documents/CCA-2018-Report.pdf>, abgerufen am: 02.01.2019.
2. Bhojwani D. und Pui C.-H. 2013. *Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia*. The Lancet Oncology 14 (6), S. e205-e217.
3. Buchholz C., Hartmann J., Schüßler-Lenz M. et al. 2018. *CAR T-Zell-Therapie: Aussichten und Risiken*. Perspektiven der Onkologie. Deutsches Ärzteblatt 1, S. 38-40.
4. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und Paul-Ehrlich Institut (PEI) 2017. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit: Informationen aus BfArM und PEI*. Ausgabe 4. Verfügbar unter: [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/bulletin-einzelartikel/2017-CAR-T-zelltherapie.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=5](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/bulletin-einzelartikel/2017-CAR-T-zelltherapie.pdf?__blob=publicationFile&v=5), abgerufen am: 03.01.2019.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2018. *Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom: Leitlinie Stand: November 2018*. ICD10: C83.3. Verfügbar unter: [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@\\_@view/pdf/index.pdf](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@_@view/pdf/index.pdf), abgerufen am: 03.01.2019.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Idelalisib*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3157/2015-03-19\\_AM-RL-XII\\_Idelalisib\\_2014-10-01-D-135\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3157/2015-03-19_AM-RL-XII_Idelalisib_2014-10-01-D-135_TrG.pdf), abgerufen am: 03.01.2019.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Atezolizumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4876/2018-03-16\\_AM-RL-XII\\_Atezolizumab\\_D-313\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4876/2018-03-16_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-313_TrG.pdf), abgerufen am: 03.01.2019.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2018. *N17-02 - Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-NHL und T-NHL - Vorbericht - Version 1.0: Stand 10.07.2018*. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte-301/nichtmedikamentoese-verfahren/n-projekte/n17-02-allogene-stammzelltransplantation-bei-aggressiven-b-zell-non-hodgkin-lymphomen-und-bei-t-zell-non-hodgkin-lymphomen.7810.html>, abgerufen am: 03.01.2019.
9. Klyuchnikov E., Bacher U., Kroll T. et al. 2013. *Allogeneic hematopoietic cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma: who, when and how?* Bone Marrow Transplantation 49 (2014), S. 1-7.

10. Maude S. L., Teachey D. T., Porter D. L. et al. 2015. *CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia*. *Blood* 125 (26), S. 4017–4023.
11. Miyazaki K. 2016. *Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Review Artikel*. *J Clin Exp Hematop* 56 (2), S. 79–88.
12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2016. *Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Version 1.2016*. *Clinical Practice Guidelines in Oncology*. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 14 (2), S. 196–231.
13. Novartis Pharma GmbH 2018a. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V - Tisagenlecleucel (Kymriah®): Modul 3 B*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2572/2018-09-12\\_Modul3B\\_Tisagenlecleucel.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2572/2018-09-12_Modul3B_Tisagenlecleucel.pdf), abgerufen am: 03.01.2019.
14. Novartis Pharma GmbH 2018b. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V - Tisagenlecleucel (Kymriah®): Modul 4 B*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2572/2018-09-12\\_Modul4B\\_Tisagenlecleucel.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2572/2018-09-12_Modul4B_Tisagenlecleucel.pdf), abgerufen am: 03.01.2019.
15. Robinson S. P., Boumendil A., Finel H. et al. 2016. *Autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: efficacy in the rituximab era and comparison to first allogeneic transplants. A report from the EBMT Lymphoma Working Party*. *Bone Marrow Transplantation* 51 (3), S. 365–371.
16. Tilly H., Gomes da Silva M., Vitolo U. et al. 2015. *Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 26 (Suppl 5), S. v116-125.
17. van Kampen R. J. W., Canals C., Schouten H. C. et al. 2011. *Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: An analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 29 (10), S. 1342–1348.

#### 5.10 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	07. Januar 2019
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel (diffus großzelliges B-Zell- Lymphom) / Kymriah®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Besondere Fallkonstellation</b></p> <p>Der Indikationsbereich von Tisagenlecleucel umfasst Patienten mit einer Lebenserwartung von nur wenigen Monaten und einem großen therapeutischen Bedarf.</p> <p>Der Wirkstoff ist ein Gentherapeutikum und stellt damit ein neuartiges Therapiekonzept für die Behandlung des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) dar. Die Behandlungserfolge sind in dem vorliegenden Erkrankungsstadium für die meisten Patienten durchschlagend. Die besondere Patientenpopulation und die Neuartigkeit des Therapieansatzes führen bezogen auf das Studiendesign und die vorliegenden Daten zu einer besonderen Fallkonstellation, die vom G-BA adäquat zu würdigen ist.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Dossier vorgelegten Daten sind in der vorliegenden Behandlungssituation angemessen. So liegt in der Indikation des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms die einarmige Studie JULIET mit Auswertungen zu mehreren Datenschnitten vor. Zudem wurden Daten zu indirekten Vergleichen mit den Studien SCHOLAR-1 und CORAL eingebracht.</p>	<p>Die vorgelegte Datenlage zur JULIET-Studie ist defizitär. Zu den aktuellen Datenschnitten fehlen elementare Informationen zur Studiendurchführung und zum Studienverlauf, sodass diese Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind. Die Daten des für die Nutzenbewertung verwertbaren primären Datenschnittes vom 8. März 2017 sind wegen der nicht abgeschlossenen Rekrutierung der Patienten und der sehr kurzen medianen Nachbeobachtungszeit mit großen Unsicherheiten behaftet. Zudem liegen zu diesem Datenschnitt keine Überlebenszeitanalysen für das Gesamtüberleben unter Berücksichtigung der ITT-Population vor. Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit des Produktes und die damit häufig verbundene Verabreichung einer Brückenchemotherapie als auch die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der ITT-Population adäquat abbilden. Insgesamt können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.</p> <p>Für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel legt der pharmazeutische Unternehmer indirekte Vergleiche gegenüber verschiedenen historischen Kontrollen vor.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auf Basis der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche können aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus der JULIET-Studie sowie weiterer Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien, derzeit keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel abgeleitet werden.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel allein aus rechtlicher Sicht auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p>
<p><b>Verwendung neuer Datenschnitte</b></p> <p>Die Auswertung des aktuellsten Datenschnitts ermöglicht die aussagekräftigste Einschätzung zum Behandlungseffekt. In der aktuellsten Auswertung der Studie JULIET zum Gesamtüberleben (Datenschnitt vom 08. März 2017) zeigt sich eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt insgesamt vier Datenschnitte der JULIET-Studie vor (8. März 2017, 6. September 2017, 8. Dezember 2017, 21. Mai 2018). Mit Ausnahme der primären Analyse vom 8. März 2017 waren diese nicht a priori geplant. Nach Auskunft des pharmazeutischen Unternehmers erfolgten die Datenschnitte vom 6. September und 8. Dezember 2017 nach Absprache mit der europäischen Zulassungsbehörde und der Datenschnitt vom 21. Mai 2018 für das japanische Zulassungsverfahren. Der Einschluss der Patienten in die JULIET-Studie und die Verabreichung der ausstehenden Infusionen für bereits eingeschlossene Patienten war erst zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes vom 21. Mai 2018</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>abgeschlossen. In seinem Dossier berichtet der pharmazeutische Unternehmer die drei aktuelleren Datenschnitte als Zusatzanalysen. Jedoch fehlen für diese Datenschnitte wichtige Angaben zum Verlauf und zur Durchführung der JULIET-Studie zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnittes. So war anhand der vorgelegten Zusatzanalysen kein ganzheitlicher Überblick über den Studienverlauf und den Patientenfluss zum jeweiligen Datenschnitt möglich. Darüber hinaus fehlen Angaben zur verabreichten Begleitmedikation (z.B. Brückenchemotherapie, Chemotherapie zur Lymphozytendepletion), Angaben zur Nachbeobachtungszeit der unerwünschten Ereignisse sowie eine Übersicht der Protokollverletzungen und Protokolländerungen zum jeweiligen Datenschnitt.</p> <p>Im Rahmen seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer Angaben zum Patientenfluss der Studie vor Verabreichung der Tisagenlecleucel-Infusion für alle Datenschnitte nach. Es sind allerdings für die Datenschnitte vom 6. September 2017, 8. Dezember 2017 und 21. Mai 2018 weiterhin keine Angaben zu Protokolländerungen und Protokollverletzungen, zum Studienverlauf nach Verabreichung von Tisagenlecleucel, zu verabreichten Begleitmedikationen, zur medianen Beobachtungsdauer der verschiedenen Nachbeobachtungsphasen der Studie und zur medianen Beobachtungsdauer der Nachbeobachtung für unerwünschte Ereignisse vorhanden.</p> <p>Im Nachgang zur mündlichen Anhörung legt der pharmazeutische Unternehmer weitere Angaben zum Datenschnitt vom 21. Mai 2018 vor (Protokolländerungen, Protokollverletzungen, mediane Dauer der</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nachbeobachtung für unerwünschte Ereignisse). Zum Patientenfluss nach Tisagenlecleucel-Infusion reicht der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich Angaben zur Anzahl der Patienten, die die Nachbeobachtung abgebrochen haben, sowie die Gründe für den Abbruch der Nachbeobachtung ein. Es geht aus den Unterlagen nicht hervor, ob sich die Angaben auf die Gesamtnachbeobachtung oder eine bestimmte Nachbeobachtungsphase (z.B. primär, sekundär) beziehen. Es bleibt somit unklar in welcher Nachbeobachtungsphase sich die Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnittes befanden, wie viele Patienten die jeweilige Nachbeobachtungsphase abgebrochen haben und was die jeweiligen Abbruchgründe waren. Darüber hinaus fehlen weiterhin konkrete Angaben zu verabreichten Begleitmedikationen, zur medianen Zeit zwischen Screening und Tisagenlecleucel-Infusion bzw. zwischen Studieneinschluss und Tisagenlecleucel-Infusion, zur medianen Dauer der Nachbeobachtung ab dem Zeitpunkt der Tisagenlecleucel-Infusion und zur medianen Dauer der verschiedenen Nachbeobachtungsphasen. Zu dem primären Datenschnitt vom 8. März 2017 wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine weiteren Unterlagen nach der mündlichen Anhörung nachgereicht.</p> <p>Da der Studienverlauf und die Studiendurchführung der JULIET-Studie zu den Datenschnitten vom 6. September 2017, 8. Dezember 2017 und 21. Mai 2018 nicht vollständig nachvollzogen werden können, sind diese Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.</p>
<b>Beherrschbares Sicherheitsprofil</b> Mit Tisagenlecleucel liegt im Indikationsgebiet erstmals eine	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>potentiell kurative Behandlungsoption vor. Einsetzbare Chemotherapien sind selbst nicht kurativ, sondern können bestenfalls eine allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) ermöglichen. Eine adäquate Bewertung von Tisagenlecleucel muss daher auch die bis dato bestehenden Therapiealternativen berücksichtigen.</p> <p>Während eine alloSZT mit schweren, teils langanhaltenden Nebenwirkungen und einer hohen behandlungsbedingten Sterblichkeitsrate assoziiert ist, ist eine behandlungsassoziierte Mortalität bei Tisagenlecleucel praktisch nicht gegeben.</p> <p>Während die mit der alloSZT assoziierten Nebenwirkungen nicht nur eine akute Beeinträchtigung der Lebensqualität, sondern auch möglicherweise lebenslange Einschränkungen mit sich bringen, sind Nebenwirkungen von Tisagenlecleucel wie hämatologische Veränderungen und Infektionen in der Regel von begrenzter Dauer, reversibel und von den Fachärzten beherrschbar. Bei für Tisagenlecleucel spezifischen Vorkommnissen wie bspw. dem Zytokinfreisetzungssyndrom enthält die Fachinformation klare Behandlungsvorgaben.</p>	<p>Siehe Ausführungen auf S. 200 ff.</p>
<p><b>Historischer Vergleich</b></p> <p>Eine vergleichende Studie ist in der vorliegenden</p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapiesituation ethisch nicht vertretbar. Da bereits in der frühen Phase IIa Hinweise auf eine dramatische Wirksamkeit gegeben waren, hätte man Patienten in einem Vergleichsarm eine potenziell aussichtsreichere Therapie mit allen Konsequenzen bewusst vorenthalten müssen. Die Wirksamkeit und Sicherheit wurde daher in einarmigen Studien untersucht.</p> <p>Ein Vergleich von Tisagenlecleucel mit einer historischen Kontrolle wurde im Zulassungsverfahren von der EMA akzeptiert. Nach einer vom pU durchgeführten breiten Recherche diente die Selektion der historischen Kontrollen dem Ziel, Studien mit Patienten innerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets zu identifizieren, deren Behandlungsregime dem bis dato gültigen Therapiestandard entsprechen. Die Selektionskriterien sollten Unterschiede in den Studienbedingungen und -populationen minimieren. Auch bezüglich des Alterssegments und des Krankheitsstatus sind die für die historische Kontrolle berücksichtigten Studien im Versorgungskontext relevant.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass eine adäquate Auswahl der Kontrollen erfolgt ist und diese vom G-BA berücksichtigt werden sollten.</p>	<p>Zur SCHOLAR-1 Studie:</p> <p>Entsprechend der vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Kriterien für die Selektion der historischen Vergleichspopulation sind auch Patienten der SCHOLAR-1-Studie mit primär refraktärem DLBCL umfasst (etwa 28 % der Studienpopulation). Diese Patientenpopulation liegt außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes von Tisagenlecleucel. In der SCHOLAR-1 Studie wurden zwar Subgruppenanalysen für das Merkmal „Anzahl der Vortherapien“ durchgeführt, jedoch liegen keine Baseline-Charakteristika für die spezifische Patientenpopulation mit mindestens 2 Vortherapien vor. Der pharmazeutische Unternehmer adressiert in seiner Stellungnahme die Nachreichung des historischen Vergleichs zur SCHOLAR-1-Studie mit Ausschluss der primär rezidierten Patienten, reicht jedoch weiterhin keine Patientencharakteristika für die so selektierte historische Vergleichspopulation ein. Daher bleibt unklar, ob die Patientenpopulation der SCHOLAR-1 Studie ohne Berücksichtigung der Patienten mit primär refraktärem DLBCL mit den Patientencharakteristika der JULIET-Studie hinreichend vergleichbar ist. Bei Betrachtung der Gesamtpopulation der SCHOLAR-1 Studie zeigen sich relevante Unterschiede zu den Patientencharakteristika der JULIET-Studie, beispielsweise bezüglich des ECOG Performance Status, des IPI-Wertes und der Anzahl vorheriger Therapielinien.</p> <p>Zur CORAL-Studie:</p> <p>In dem vorgelegten historischen Vergleich des pharmazeutischen Unternehmers werden zum einen die Patienten der CORAL-Studie</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>betrachtet, welche nach Durchführung der autologen SZT ein Rezidiv erlitten (n = 71) und somit eine Drittlinientherapie benötigten. Zum anderen werden Patienten berücksichtigt, die im Rahmen der Studie keine autologe SZT erhalten haben und für die Daten bezüglich der Drittlinientherapie verfügbar waren (n = 203). Die Erhebung der Daten für die Drittlinienchemotherapie wurde retrospektiv im Rahmen eines Protokollamendments der CORAL-Studie definiert und separat publiziert. Die Methodik und der Zeitpunkt der retrospektiven Datenerhebung kann anhand der vorliegenden Informationen nicht nachvollzogen werden. Die Publikation der Daten erfolgte erst in den Jahren 2016<sup>50</sup> und 2017<sup>51</sup>. Somit lagen zwischen Studienende und Datenerhebung 8 bzw. 9 Jahre. Es ist unklar, wieviel Zeit zwischen dem Auftreten der Ereignisse und deren Dokumentation lag, welche Bemühungen durchgeführt wurden um Datenvollständigkeit zu erreichen und wie Zensierungen vorgenommen wurden. Dies führt zu Unsicherheiten bezüglich der Datenvalidität. Zusätzlich bestehen hinsichtlich der Patientencharakteristika (z.B. Vortherapie, IPI-Wert) und der Dauer der Nachbeobachtung (3,71 Monate vs. 32,8 Monate) relevante Unterschiede zwischen den Studien JULIET und CORAL.</p> <p>Unabhängig von der fraglichen Vergleichbarkeit und Datenvalidität der CORAL-Studie bestehen auch methodische Mängel. In den beiden Studien liegen unterschiedliche Definitionen des Endpunktes Gesamtüberleben vor. Während in der CORAL-Studie bereits die Zeit</p>

<sup>50</sup> Van den Neste et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. Bone Marrow Transplant. 2016; 51 (1):51-57.

<sup>51</sup> Van den Neste et al. Outcome of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplant: an analysis of patients included in the CORAL study. Bone Marrow Transplant 2017; 52 (2):216-221.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ab Versagen der Salvage-Chemotherapie bzw. ab dem Zeitpunkt des Rezidivs betrachtet wird, zählt gemäß der Operationalisierung in der JULIET-Studie erst die Zeit ab der Infusion von Tisagenlecleucel für die FAS-Population bzw. ab dem Einschluss in die Studie für die ITT-Population. Somit haben die Patienten der JULIET-Studie formal einen Zeitraum in dem das Ereignis Tod bedingt durch die unterschiedliche Definition des Gesamtüberlebens nicht auftreten kann. Der pharmazeutische Unternehmer führt in seiner Stellungnahme aus, dass die Zeit zwischen Rezidiv der Patienten und dem Einschluss in die JULIET-Studie im Median bei etwa 2,3 Monaten liegt. Hierdurch ergibt sich eine erhebliche Verzerrung des indirekten Vergleiches, da in diesem Zeitraum bereits etwa 20 % der Studienpopulation der CORAL-Studie verstorben waren.</p> <p>Vor dem Hintergrund der oben angemerkten defizitären Datenlage zur Studie JULIET kann deren Vergleichbarkeit mit der für den indirekten Vergleich herangezogenen CORAL-Studie derzeit nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilt werden.</p> <p>Zur Eyre-Studie</p> <p>In seiner Stellungnahme adressiert der pharmazeutische Unternehmer zudem einen indirekten historischen Vergleich mit der Studie von Eyre et al. von 2016<sup>52</sup>. Hierbei handelt es sich um eine in Großbritannien durchgeführte, retrospektive, multizentrische Studie, welche 92</p>

<sup>52</sup> Eyre et al. Results of a multicentre UK-wide retrospective study evaluating the efficacy of pixantrone in relapsed, refractory diffuse large B cell lymphoma. Br J Haematol. 2016 Jun;173(6):896-904.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten umfasst, die zur Behandlung eines r/r DLBCL Pixantron in der dritten oder späteren Therapielinie erhalten haben. Für diese historische Patientenpopulation ist die Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika nicht gegeben bzw. unklar. Die Patienten in der Studie von Eyre et al. sind im Median etwa 10 Jahre älter als die Patienten der JULIET-Studie und es sind prozentual mehr Patienten mit einem ungünstigen IPI-Wert von <math>\geq 2</math> enthalten. Die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen bezüglich prognostisch relevanter Mutationen und des molekularen Subtyps kann aufgrund fehlender Informationen nicht beurteilt werden.</p> <p>In der Gesamtschau der vorgelegten indirekten Vergleiche liegen neben den beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der historischen Kontrollpopulationen auch auf der Seite der mit Tisagenlecleucel behandelten Patientenpopulation erhebliche Unsicherheiten aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus der JULIET-Studie vor. Daher können unter Berücksichtigung der derzeit vorliegenden Daten keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel auf Grundlage der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche abgeleitet werden.</p>

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

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

### 5.11 Stellungnahme der Miltenyi Biotec GmbH

Datum	07. Januar 2019
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel, Kymriah (DLBCL)
Stellungnahme von	Miltenyi Biotec GmbH

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Laut GBA-Nutzenbewertung (s. 61) vom 17. Dezember 2018 werden die Daten zu indirekten Vergleichen mit der SCHOLAR-1<sup>1</sup> und CORAL-Studie <sup>2,3</sup> aufgrund fehlender Vergleichbarkeit mit der Studie JULIET als für die Nutzenbewertung ungeeignet eingeschätzt und nicht herangezogen.</p> <p>Miltenyi Biotec ist dem gegenüber dennoch der Meinung, dass die o.g. Studien die Patientengruppen hinreichend abbilden, welche unter die Indikation für die Therapie mit Tisagenlecleucel fallen und deshalb berücksichtigt werden sollten.</p> <p>Begründung:</p> <p>Unserer Meinung nach ist dabei insbesondere zu beachten, dass beide Untersuchungen die neuesten publizierten Daten von großen Patientenkohorten enthalten, die somit den gleichen Standard an medizinischer Behandlung erhalten konnten, wie die Patienten in der JULIET-Studie vor der Behandlung mit Tisagenlecleucel. Das fortgeschrittene Erkrankungsstadium macht es erforderlich diese wichtigen Daten in der vom pU vorgelegten Form in die Bewertung aufzunehmen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Beide o.g. Studien sollten für die Nutzenbewertung nicht nur deskriptiv, sondern auch vergleichend herangezogen werden.</p>	<p>Zur SCHOLAR-1 Studie:</p> <p>Entsprechend der vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Kriterien für die Selektion der historischen Vergleichspopulation sind auch Patienten der SCHOLAR-1-Studie mit primär refraktärem DLBCL umfasst (etwa 28 % der Studienpopulation). Diese Patientenpopulation liegt außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes von Tisagenlecleucel. In der SCHOLAR-1 Studie wurden zwar Subgruppenanalysen für das Merkmal „Anzahl der Vortherapien“ durchgeführt, jedoch liegen keine Baseline-Charakteristika für die spezifische Patientenpopulation mit mindestens 2 Vortherapien vor. Der pharmazeutische Unternehmer adressiert in seiner Stellungnahme die Nachreichung des historischen Vergleichs zur SCHOLAR-1-Studie mit Ausschluss der primär rezidierten Patienten, reicht jedoch weiterhin keine Patientencharakteristika für die so selektierte historische Vergleichspopulation ein. Daher bleibt unklar, ob die Patientenpopulation der SCHOLAR-1 Studie ohne Berücksichtigung der Patienten mit primär refraktärem DLBCL mit den Patientencharakteristika der JULIET-Studie hinreichend vergleichbar ist. Bei Betrachtung der Gesamtpopulation der SCHOLAR-1 Studie zeigen sich relevante Unterschiede zu den Patientencharakteristika der JULIET-Studie, beispielsweise</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>bezüglich des ECOG Performance Status, des IPI-Wertes und der Anzahl vorheriger Therapielinien.</p> <p>Zur CORAL-Studie:</p> <p>In dem vorgelegten historischen Vergleich des pharmazeutischen Unternehmers werden zum einen die Patienten der CORAL-Studie betrachtet, welche nach Durchführung der autologen SZT ein Rezidiv erlitten (n = 71) und somit eine Drittlinientherapie benötigten. Zum anderen werden Patienten berücksichtigt, die im Rahmen der Studie keine autologe SZT erhalten haben und für die Daten bezüglich der Drittlinientherapie verfügbar waren (n = 203). Die Erhebung der Daten für die Drittlinienchemotherapie wurde retrospektiv im Rahmen eines Protokollamendments der CORAL-Studie definiert und separat publiziert. Die Methodik und der Zeitpunkt der retrospektiven Datenerhebung kann anhand der vorliegenden Informationen nicht nachvollzogen werden. Die Publikation der Daten erfolgte erst in den Jahren 2016<sup>53</sup> und 2017<sup>54</sup>. Somit lagen zwischen Studienende und Datenerhebung 8 bzw. 9 Jahre. Es ist unklar, wieviel Zeit zwischen dem Auftreten der</p>

<sup>53</sup> Van den Neste et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. Bone Marrow Transplant. 2016; 51 (1):51-57.

<sup>54</sup> Van den Neste et al. Outcome of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplant: an analysis of patients included in the CORAL study. Bone Marrow Transplant 2017; 52 (2):216-221.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Ereignisse und deren Dokumentation lag, welche Bemühungen durchgeführt wurden um Datenvollständigkeit zu erreichen und wie Zensierungen vorgenommen wurden. Dies führt zu Unsicherheiten bezüglich der Datenvalidität. Zusätzlich bestehen hinsichtlich der Patientencharakteristika (z.B. Vortherapie, IPI-Wert) und der Dauer der Nachbeobachtung (3,71 Monate vs. 32,8 Monate) relevante Unterschiede zwischen den Studien JULIET und CORAL.</p> <p>Unabhängig von der fraglichen Vergleichbarkeit und Datenvalidität der CORAL-Studie bestehen auch methodische Mängel. In den beiden Studien liegen unterschiedliche Definitionen des Endpunktes Gesamtüberleben vor. Während in der CORAL-Studie bereits die Zeit ab Versagen der Salvage-Chemotherapie bzw. ab dem Zeitpunkt des Rezidivs betrachtet wird, zählt gemäß der Operationalisierung in der JULIET-Studie erst die Zeit ab der Infusion von Tisagenlecleucel für die FAS-Population bzw. ab dem Einschluss in die Studie für die ITT-Population. Somit haben die Patienten der JULIET-Studie formal einen Zeitraum in dem das Ereignis Tod bedingt durch die unterschiedliche Definition des Gesamtüberlebens nicht auftreten kann. Der pharmazeutische Unternehmer führt in seiner Stellungnahme aus, dass die Zeit zwischen Rezidiv der Patienten und dem Einschluss in die JULIET-Studie im Median bei etwa 2,3 Monaten liegt. Hierdurch ergibt sich eine erhebliche Verzerrung des indirekten Vergleiches, da in</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>diesem Zeitraum bereits etwa 20 % der Studienpopulation der CORAL-Studie verstorben waren.</p> <p>Vor dem Hintergrund der oben angemerkten defizitären Datenlage zur Studie JULIET kann deren Vergleichbarkeit mit der für den indirekten Vergleich herangezogenen CORAL-Studie derzeit nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilt werden.</p> <p>In der Gesamtschau der vorgelegten indirekten Vergleiche liegen neben den beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der historischen Kontrollpopulationen auch auf der Seite der mit Tisagenlecleucel behandelten Patientenpopulation erhebliche Unsicherheiten aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus der JULIET-Studie vor. Daher können unter Berücksichtigung der derzeit vorliegenden Daten keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel auf Grundlage der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche abgeleitet werden.</p>

## **Literaturverzeichnis**

1. Crump et al; Blood. 2017;130(16):1800-1808
2. Van den Neste et al. Bone Marrow Transplantation (2016) 51, 51–57
3. Van den Neste et al. Bone Marrow Transplantation (2017) 52, 216–221

**5.12 Stellungnahme der DGHO (Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie), DAG-KBT (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation) und GLA (German Lymphoma Alliance)**

Datum	7. Januar 2019
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel
Stellungnahme von	<i>DGHO, DAG-KBT, GLA</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Mit dem Verfahren zu Tisagenlecleucel (Kymriah®) für das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) wird nach Pixantron und Brentuximab Vedotin ein drittes neues Arzneimittel bei aggressiven Lymphomen bewertet, das erste Verfahren explizit für das DLBCL. Tisagenlecleucel gehört mit dem fast zeitgleich zugelassenen Axicabtagen-Ciloleucel zu den ersten, in Deutschland eingeführten Arzneimitteln aus der Gruppe der CAR-T Zellen (Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen). Tisagenlecleucel ist zugelassen als Monotherapie für Patienten* mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens zwei Vortherapien. Das Verfahren wird im Rahmen seines Status als Medikament für seltene Erkrankungen (Orphan Drug Status) durchgeführt. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens. Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Kategorisierung des Zusatznutzens. Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Für die frühe Nutzenbewertung liegen Daten einer einarmigen Studie vor.</li><li>• Tisagenlecleucel führt bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL nach mindestens zwei Vortherapien zu Remissionsraten &gt;50% sowie zu einer Gesamtüberlebensrate nach 27 Monaten von etwa 40%.</li><li>• Besondere, schwere Nebenwirkungen sind das Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine-Release-Syndrom), ein Tumorlysesyndrom und das CAR-T-Cell-Related Encephalopathy Syndrom (CRES).</li></ul>	

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>Die Gesamtüberlebensraten mit Tisagenlecleucel liegen etwa im Bereich der allogenen Stammzelltransplantation, die Patientenkollektive sind jedoch nicht identisch. Daten direkt vergleichender Studien liegen nicht vor. Bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL nach mindestens zwei Vortherapien ist eine sorgfältige, patientenindividuelle Abwägung der Therapieoptionen mit Unterstützung fachspezifischer Tumorboards erforderlich.</li></ul> <p>Tisagenlecleucel ist eine neue vielversprechende Therapieoption mit kurativem Potenzial.</p> <p>Zum Management von qualifizierter Indikationsstellung, Therapiedurchführung und Nebenwirkungen schlagen wir die Festlegung qualitätssichernder Maßnahmen vor. Im Anhang zu dieser Stellungnahme haben wir Vorschläge entwickelt für</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Strukturkriterien von CAR-T-Zellzentren (Anhang A)<ul style="list-style-type: none"><li>Fachspezifische Kompetenz in der Behandlung von Patienten mit der jeweiligen malignen Grundkrankheit</li><li>Zelltherapeutische Kompetenz im Umgang mit genmodifizierten, autologen Zellen</li><li>Intensivmedizinische Kompetenz in der Behandlung schwerer Komplikationen</li></ul></li><li>Indikationskriterien zur Auswahl der geeigneten Patienten (Anhang B)</li></ul> <p>Mit diesen Vorschlägen soll eine flächendeckende, qualifizierte Versorgung von Patienten mit CAR-T-Zellen gesichert werden.</p> <p>* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.</p>	

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

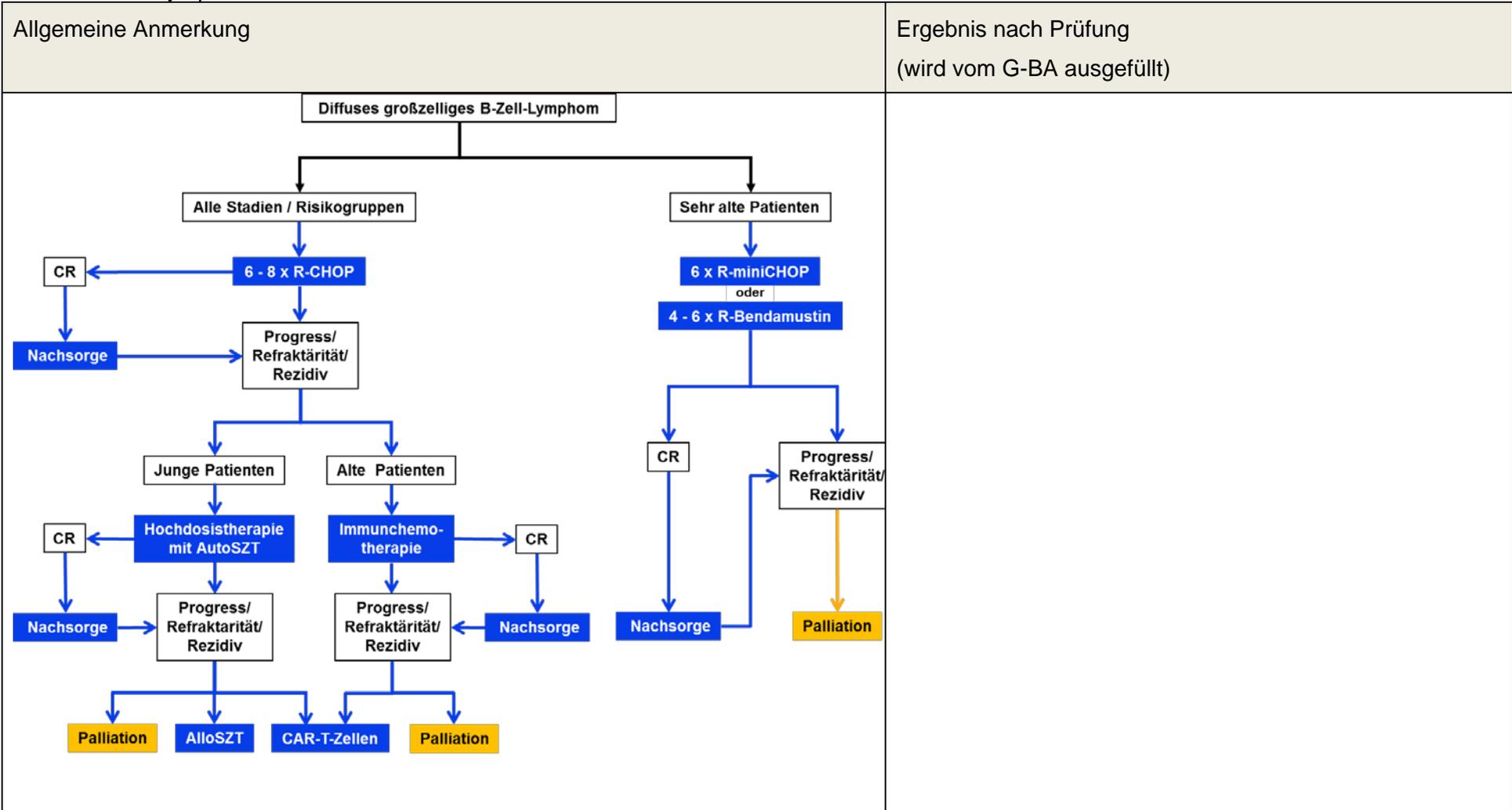
GLA German Lymphoma Alliance

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt rasch zum Tode. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik). Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden.</p> <p>Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Erstlinientherapie erfolgt mit 6 Zyklen des R-CHOP-Protokolls. In frühen Stadien ist eine Reduktion der Therapiezyklen möglich. Der Stellenwert der Bestrahlung ist nicht endgültig geklärt. Weitere ungeklärte Fragen wie Prognose- oder Response-gesteuerte Therapie, der Wert intensiverer Therapieprotokolle oder die Wirksamkeit neuer Substanzen sind Gegenstand prospektiver klinischer Studien.</p> <p>Die Heilungsrate von Patienten mit neu diagnostiziertem DLBCL liegt bei 60 - 70% [1, 2].</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach § 35a SGB V.</p>
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Als Standardtherapie für Rezidive gilt bei Patienten unterhalb des 60. bis 70. Lebensjahres ohne Therapie-limitierende Komorbidität eine konventionelle Salvage-Therapie gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation [1], siehe Abbildung 1.</p> <p><b>Abbildung 1: Therapiealgorithmus beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) [1]</b></p>	

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance



Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Befriedigende Behandlungsergebnisse sind allerdings nur dann zu erwarten, wenn das Rezidiv auf die konventionell dosierte Induktionstherapie anspricht. Bei einem Intervall zwischen Primärdiagnose und Rezidiv &lt;12 Monate ist dies nur selten der Fall [3]. Als Induktionstherapie erwiesen sich 3 Zyklen des R-DHAP- bzw. R-ICE-Protokolls als gleichwertig [4]. Für die Hochdosistherapie wird meist das BEAM-Protokoll verwendet [1]. Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab ist nicht indiziert [5]. Patienten mit zweitem Rezidiv und Ansprechen auf eine erneute Induktionstherapie sind Kandidaten für eine allogene Stammzelltransplantation [6, 7].</p> <p>Mit der Verfügbarkeit von CAR-T-Zellen zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL nach mindestens zwei systemischen Vortherapien steht eine erfolgversprechende therapeutische Alternative zur Verfügung [8, 9, 10, 11]. Bei Kontraindikationen gegen eine allogene Transplantation oder CAR-T-Zellen bietet sich neben experimentellen Therapieansätzen ein Wechsel von einem kurativen auf ein palliatives Therapiekonzept an.</p> <p>Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen) sind eine neue Form der Immuntherapie von Krebspatienten. Sie beruhen auf der gentechnischen Veränderung von Immunzellen des Patienten*. Die Zellen des Patienten (autologe T-Zellen) werden zunächst mittels Leukapherese gewonnen. Dann werden sie im Labor mit dem Gen eines spezifischen Rezeptors transduziert, expandiert und nach entsprechender Vorbereitung dem Patienten retransfundiert. Die auf diese Weise Gen-modifizierten T-Zellen können jetzt HLA-unabhängig Antigene auf der Oberfläche von malignen Zellen im Körper des Patienten erkennen und abtöten. Diese neue Technologie hat Potenzial bei unterschiedlichen Krebserkrankungen [12]. Tisagenlecleucel ist ein Anti-CD19-CAR-T-Zellprodukt. Daten zur Wirksamkeit beim DLBCL sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p>	

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																							
<p><b>Tabelle 1: CAR-T-Zellen bei Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Patienten</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>CR<sup>2</sup></th> <th>EFÜ<sup>3</sup></th> <th>ÜL<sup>4</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>JULIET [10, 11], Dossier</td> <td>DLBCL</td> <td>-</td> <td>Tisagenlecleucel</td> <td>115</td> <td>37,4<sup>6</sup></td> <td>26,7<sup>7</sup></td> <td>39,6<sup>6</sup></td> </tr> <tr> <td>ZUMA-1 [8, 9]</td> <td>DLBCL, PMBCL, tFL<sup>5</sup></td> <td>-</td> <td>Axicabtagen-Ciloleucel</td> <td>108</td> <td>58</td> <td></td> <td>58,9<sup>9</sup></td> </tr> <tr> <td>Nastoupil et al., [13]</td> <td>DLBCL, PMBCL, tFL, HGBCL<sup>5</sup></td> <td>-</td> <td>Axicabtagen-Ciloleucel</td> <td>165</td> <td>50</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> CR – Rate kompletter Remissionen, in %; <sup>3</sup> EFÜ – ereignisfreie Überlebensrate, in %; <sup>4</sup> ÜL – Gesamtüberlebensrate in %; <sup>5</sup> DLBCL – diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; HGBCL – High-Grade B Cell Lymphoma, PMBCL - primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom, tFL – transformiertes follikuläres Lymphom; <sup>6</sup> <b>Ergebnis für neue Therapie</b>, bezogen auf die behandelten Patienten (n = 93); <sup>7</sup> Rate nach 21 Monaten; <sup>8</sup> Rate nach 27 Monaten; <sup>9</sup> Rate nach 12 Monaten;</p> <p>Tisagenlecleucel wurde im Juli 2017 von der FDA und am 22. August 2018 von der European Medicines Agency (EMA) für die Behandlung von Patienten mit diffusem</p>																Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	CR <sup>2</sup>	EFÜ <sup>3</sup>	ÜL <sup>4</sup>	JULIET [10, 11], Dossier	DLBCL	-	Tisagenlecleucel	115	37,4 <sup>6</sup>	26,7 <sup>7</sup>	39,6 <sup>6</sup>	ZUMA-1 [8, 9]	DLBCL, PMBCL, tFL <sup>5</sup>	-	Axicabtagen-Ciloleucel	108	58		58,9 <sup>9</sup>	Nastoupil et al., [13]	DLBCL, PMBCL, tFL, HGBCL <sup>5</sup>	-	Axicabtagen-Ciloleucel	165	50		
Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	CR <sup>2</sup>	EFÜ <sup>3</sup>	ÜL <sup>4</sup>																																								
JULIET [10, 11], Dossier	DLBCL	-	Tisagenlecleucel	115	37,4 <sup>6</sup>	26,7 <sup>7</sup>	39,6 <sup>6</sup>																																								
ZUMA-1 [8, 9]	DLBCL, PMBCL, tFL <sup>5</sup>	-	Axicabtagen-Ciloleucel	108	58		58,9 <sup>9</sup>																																								
Nastoupil et al., [13]	DLBCL, PMBCL, tFL, HGBCL <sup>5</sup>	-	Axicabtagen-Ciloleucel	165	50																																										

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) zugelassen. Ein weiteres CAR-T-Zell-Produkt, Axicabtagen Ciloleucel (Yescarta®), wurde im Oktober 2017 von der FDA und 23. August 2018 von der EMA für Patienten mit DLBCL, primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) oder transformiertem follikulärem Lymphom (tFL) zugelassen. Die Zulassungen sind jeweils beschränkt auf Patienten mit rezidivierter bzw. refraktärer Erkrankung nach mindestens zwei systemischen Standardtherapien.	Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach § 35a SGB V.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Tisagenlecleucel</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Geeignet zum Vergleich ist eine patientenindividuelle Therapie, die vor allem die bisher durchgeführten Therapien und das Ansprechen berücksichtigt. Zu den etablierten Therapieoptionen im wiederholten Rezidiv bzw. bei Refraktärität gehören die Polychemotherapie, Pixantron, sowie die konsolidierende allogene Stammzelltransplantation.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach § 35a SGB V.</p>
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Basis der Nutzenbewertung ist die einarmige Zulassungsstudie JULIET. Die Studie wurde in den USA durchgeführt. Primärer Endpunkt war die Ansprechrate.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [10, 11].</p>	

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität</b></p> <p>Heilung und lange Überlebenszeit sind die entscheidenden, patientenrelevanten Endpunkte bei Patienten mit DLBCL. Die Verlängerung der medianen Überlebenszeit ist nur eingeschränkt relevant, von weitaus größerer Bedeutung ist die langfristige Überlebensrate mit Erreichen eines stabilen Plateaus in der Überlebenskurve.</p> <p>Die 27- Monats-Überlebensrate lag unter Tisagenlecleucel bei etwa 40%.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach § 35a SGB V.</p>
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben</b></p> <p>Das ereignisfreie Überleben bezieht das Rezidiv bzw. die Progression, die Einleitung einer neuen Lymphomtherapie und den Tod z. B. aufgrund von Komplikationen, ein. Die ereignisfreie Überlebensrate nach 21 Monaten lag unter Tisagenlecleucel bei etwa 27%.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 2. Remissionsrate/Remissiondauer</b></p> <p>Die Raten kompletter Remissionen lag unter Tisagenlecleucel in JULIET bei 39,6%, die gesamte Remissionsrate unter Einbeziehung der partiellen Remissionen bei 53,1%.</p> <p>Die mediane Remissionsdauer kann nicht berechnet werden, die Rate von Patienten in dauernder Remission lag nach 21 Monaten bei 62,7%.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach § 35a SGB V.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Die Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in JULIET mittels des FACT-Lym-und des SF-36-Fragebogens erhoben. Nach 12 Monaten zeigte sich im intraindividuellen Vergleich eine Verbesserung der physischen Symptomatik bei 46,7% der antwortenden Patienten.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach § 35a SGB V.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</b></p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag in JULIET bei 90,5%. Charakteristische Nebenwirkungen von Tisagenlecleucel sind</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zytokinfreisetzungsyndrom: der Schweregrad reicht von milden Verläufen bis zu fulminanten Krankheitsbildern mit</li> </ul>	

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Multiorganversagen.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Neurologische Symptome, vor allem das CAR-T-Cell-Related Encephalopathy Syndrome (CRES): Auch dieses Krankheitsbild ist individuell variabel, Verläufe reichen von milden neurologischen Symptomen bis zu schwerem Hirnödem und einem Status epilepticus.</li></ul> <p>Weitere häufige Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 sind Thrombozytopenie, Anämie und Neutropenie, auch febrile Neutropenie.</p> <p>Einschränkend muss angemerkt werden, dass die Bewertung insbesondere der hämatologischen Toxizität schwierig ist. Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem DLBCL haben therapiebedingt häufig schon vor Therapie eine relevante Zytopenie, z. B. nach autologer SZT.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach § 35a SGB V.</p>
	<p><b>4. 4. Bericht des G-BA</b></p> <p>Der Bericht des G-BA setzt sich sorgfältig mit dieser neuen Therapieform auseinander. Er geht von der initialen Patientenpopulation (ITT – Intent to treat) und bezieht auch Patienten mit ein, bei denen keine CAR-T-Zell-Therapie durchgeführt wurde.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Mit Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel stehen die ersten beiden CAR-T-Zellprodukte für die Therapie von Patienten mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL nach mindestens zwei Vortherapien zur Verfügung. Die Remissionsraten liegen über 50%, die Überlebensraten nach 27 Monaten bei etwa 40%. Ebenfalls hoch ist die Rate schwerer, spezifischer Nebenwirkungen. Daraus ergeben sich für die Therapieindikation, die Therapiedurchführung und für die frühe Nutzenbewertung folgende Überlegungen:</p> <p>a.) Indikationskriterien</p> <p>Die optimale Positionierung für CAR-T-Zellen im Therapiealgorithmus von Patienten mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL ist unklar. Für einen kurativen Ansatz ist die allogene Stammzelltransplantation eine Alternative [14], die jedoch durch eine hohe therapiebedingte Mortalität belastet ist und bei chemorefraktären Patienten häufig versagt. Die betroffenen wissenschaftlichen Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und Studiengruppen schlagen vor, die Kriterien für Chemorefraktärität des DLBCL vor dem Hintergrund des deutschen</p>	<p>C. <u>Zulassungsrechtliche Anforderungen</u></p> <p>Die Vorgaben der Fachinformation und des im Rahmen der Zulassung vereinbarten Risk Management Plans (RMP) sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation sowie die im Rahmen der Zulassung vereinbarten Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung von Kymriah® (Wirkstoff: Tisagenlecleucel) unter folgendem Link</p>

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Versorgungskontextes zu definieren, siehe Anhang B.</p> <p>b.) Strukturkriterien</p> <p>Aufgrund der hohen Rate spezifischer Nebenwirkungen von Anti-CD19-CAR-T-Zellen, des hohen logistischen Aufwands und der hohen Kosten schlagen wir vor, die CAR-T-Zelltherapie zunächst an einer begrenzten Anzahl von qualifizierten Institutionen durchzuführen. Wir haben deshalb einen Kriterienkatalog erarbeitet. Dieser Kriterienkatalog basiert auf Vorschlägen von Experten (in alphabetischer Reihenfolge) aus DAG-KBT, DGHO, GKV-SV, GPOH, KCO, MDK u.a. Er wurde im Anschluss an einen Workshop der DGHO vom 2. Juli 2018 in Berlin erarbeitet, an dem u. a. Vertreter der medizinischen Wissenschaft, der regulatorischen Behörden, der Kostenträger, der Krankenhäuser und der pharmazeutischen Industrie teilgenommen haben. Basis dieser Vorschläge sind auch die ersten Erfahrungen in der Anwendung von CAR-T-Zellen in Deutschland.</p> <p>Ziel dieses Papiers ist die Beschreibung von Voraussetzungen für eine qualitätsgesicherte Durchführung der CAR-T-Zelltherapie in Deutschland. Dazu müssen unterschiedliche Kompetenzen gebündelt werden:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Fachspezifische Kompetenz in der Behandlung von Patienten mit der jeweiligen malignen Grundkrankheit</li></ol>	<p>frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. Januar 2019):</p> <p><a href="https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_de.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_de.pdf</a></p> <p>Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und eine Patienten-Notfallkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für sämtliches medizinisches Fachpersonal, welches Tisagenlecleucel verschreiben, abgeben und verabreichen soll, enthält Anweisungen zur Identifizierung, Behandlung und Überwachung des Zytokin-Freisetzungssyndroms und neurologischer Nebenwirkungen. Darüber hinaus beinhaltet es Anweisungen zum Auftauvorgang der Zellen, zur Verfügbarkeit von 4 Dosen Tocilizumab am Behandlungsort, zur Bereitstellung relevanter Informationen für die Patienten und zur vollständigen und angemessenen Berichterstattung von Nebenwirkungen.</p> <p>Das Schulungsprogramm für Patienten soll über die Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen aufklären sowie die Notwendigkeit</p>

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2. Zelltherapeutische Kompetenz im Umgang mit genmodifizierten, autologen Zellen</p> <p>3. Intensivmedizinische Kompetenz in der Behandlung schwerer Komplikationen</p> <p>Die folgenden Vorschläge sind ein Kompromiss zwischen den Anforderungen an eine flächendeckende Versorgung und dem Ziel einer möglichst steilen Lernkurve im Umgang mit dieser innovativen Therapie. Hierfür sollen in der Einführungsphase CAR-T-Zellzentren etabliert werden, in denen alle oben skizzierten und unten detailliert dargestellten, inhaltlichen und strukturellen Voraussetzungen erfüllt sein müssen.</p>	<p>erklären, die Symptome sofort dem behandelnden Arzt zu melden, für mindestens 4 Wochen nach der Infusion von Tisagenlecleucel in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.</p> <p>D. <u>Weitere Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Tisagenlecleucel in qualifizierten Behandlungseinrichtungen</u></p> <p>Vor dem Hintergrund der hoch malignen und weit fortgeschrittenen Erkrankung der hier betrachteten Patienten, der notwendigen immunsupprimierenden Maßnahmen für die Anwendung von Tisagenlecleucel als auch der möglichen sehr schweren CAR-T-Zellspezifischen Nebenwirkungen wie CRS<sup>55</sup> und CRES<sup>56</sup> stellt die Behandlung mit Tisagenlecleucel eine hochspezialisierte und komplexe medizinische Leistung dar.</p>

<sup>55</sup> Zytokin-Freisetzungssyndrom

<sup>56</sup> CAR-T-bezogenes Enzephalopathie-Syndrom

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Entsprechend den Angaben der Fachinformation muss das Arzneimittel an einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden. Die Therapie sollte unter der Leitung und Aufsicht von medizinischen Fachpersonal begonnen und überwacht werden, das Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Malignomen besitzt und für die Anwendung von Tisagenlecleucel und das Management von Patienten, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, geschult ist.</p> <p>Für eine optimale Nutzen-Risiko-Abwägung für den jeweiligen Patienten und für die Gewährleistung der Patientensicherheit durch eine schnelle und sachgerechte Versorgung unter anderem bei einem Auftreten der Car-T-Zell-spezifischen Nebenwirkungen wie CRS<sup>55</sup> und CRES<sup>56</sup> ist eine optimale Struktur- und Prozessqualität der Behandlungseinrichtung erforderlich. Darüber hinaus muss die Infrastruktur der Behandlungseinrichtung einen adäquaten Umgang mit dem finalen Zellprodukt gewährleisten, da eine falsche Handhabung die Viabilität der CAR-T-Zellen und damit die Wahrscheinlichkeit auf einen möglichen Therapieerfolg relevant</p>

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>einschränken kann.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist es zur Gewährleistung einer in der Qualität gesicherten zweckmäßigen Versorgung mit dem Arzneimittel, insbesondere unter dem Gesichtspunkt der Gewährleistung hinreichender Patientensicherheit, sachgerecht, aber auch erforderlich nähergehende Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung des Arzneimittels, insbesondere im Hinblick auf die hinreichende Qualifikation einer Behandlungseinrichtung festzustellen.</p> <p>Unter Berücksichtigung der übereinstimmenden Empfehlungen der sachverständigen Organisationen und Personen der medizinischen Wissenschaft und Praxis im Rahmen der Nutzenbewertung geht der G-BA davon aus, dass eine qualitätsgesicherte Versorgung mit dem Arzneimittel Tisagenlecleucel nach Maßgabe der nachfolgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung erfolgen kann. Danach darf Tisagenlecleucel nur an einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden, welches mindestens folgende Kriterien erfüllen muss.</p>

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><b>1. Anforderungen an die Qualifikation der Behandlungseinrichtung</b></p> <p>3.1 Umfangreiche Erfahrung in der Behandlung der jeweiligen malignen Grunderkrankung</p> <p>3.1.1 Bei großzelligen B-Zell-Lymphomen der Erwachsenen dokumentiert durch die Behandlung von <math>\geq 50</math> Fällen mit dieser Diagnose (C83.3 oder C85.1 nach ICD-10-GM-2018) in der Behandlungseinrichtung innerhalb von 3 Jahren, und die Teilnahme an Studien der German Lymphoma Alliance (GLA) oder einer vergleichbaren Studiengruppe.</p> <p>Begründung:</p> <p>Die Festlegung einer Mindestmenge in Form von Krankheitsfallzahlen als Nachweis für eine hinreichende Erfahrung zur Versorgung mit dem Arzneimittel ist sachgerecht und begründet. Die Befugnis zur Festlegung von Mindestmengen findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 6 i.V.m Abs. 3 SGB V. Danach soll der</p>

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>G-BA mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung auch Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung mit dem Arzneimittel festlegen. Aus der allgemein gehaltenen Befugnis ist zu schließen, dass der Gesetzgeber den Gestaltungsspielraum des G-BA nicht von vornherein auf einen abschließenden Katalog von Maßnahmen zur qualitätsgesicherten Anwendung beschränken wollte. Daraus, dass die Bestimmung von Mindestmengen in § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 6 i.V.m. Abs. 3 SGB V nicht ausdrücklich als Maßnahme zur qualitätsgesicherten Anwendung von Arzneimitteln erwähnt wird, kann daher nicht gefolgert werden, dass diese von der Befugnis nicht erfasst ist. Dem entspricht, dass nach der Rechtsprechung des BSG als Maßnahme der Qualitätssicherung generell auch geeignete Vorgaben zu Mindestmengen (z.B. in Form von Mindestpatientenzahlen) in Betracht kommen. Dass Mindestmengen grundsätzlich ein Instrument der Qualitätssicherung sein können, unterliege keinem Zweifel (BSG, Urt. vom 29.11.2017 – B 6 KA 32/16 R, zit.</p>

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>nach juris, Rn.37 ff.). Ausgehend von der grundsätzlichen Eignung und sozialrechtlichen Anerkennung von Mindestmengen als Instrument der Qualitätssicherung kann daher aus im SGB V getroffenen speziellen Regelungen zu Mindestmengen als Voraussetzung für die Erbringung bestimmter Leistungen durch Krankenhäuser nicht gefolgert werden, dass Mindestmengen in allen anderen Bereichen als Instrument der Qualitätssicherung vollständig ausgeschlossen wären (Vgl. BSG, Urt. vom 29.11.2017 – B 6 KA 32/16 R, zit. nach juris, Rn.38). Im Lichte dieser Betrachtung eröffnen die Regelungen in § 35a Abs.1 Satz 3 Nr.6 i.V.m. Abs. 3 SGB V dem G-BA einen entsprechend hinreichend weiten Gestaltungsspielraum zur Festlegung von Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Arzneimitteln, der auch die Bestimmung von Mindestmengen miteinschließt.</p> <p>Das r/r DLBCL ist ein seltenes Leiden, welches in Deutschland jährlich weniger als 1.000 Patienten betrifft.</p>

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die Behandlung des r/r DLBCL stellt eine hochspezialisierte und komplexe Leistung dar, welche ein besonderes Maß an Übung und Erfahrung voraussetzt. Für eine medizinisch adäquate Indikationsstellung ist mangels vergleichender Studiendaten die individuelle Abwägung zwischen den verfügbaren Therapiealternativen notwendig. Eine hinreichende therapeutische Erfahrung in der Behandlung des DLBCL ist daher unerlässlich, um bei multiple vorbehandelten Patienten das Nutzen-Risiko-Verhältnis für den Einsatz von Tisagenlecleucel gegenüber anderen möglichen Therapiealternativen patientenindividuell adäquat abschätzen zu können. Studiendaten für den Zusammenhang zwischen Behandlungsmenge und Mortalität konkret für die Indikation r/r DLBCL liegen zwar nicht vor, allerdings konnte für die Erkrankung akute myeloische Leukämie (AML), welche hinsichtlich ihrer Krankheitscharakteristika und des Therapieverlaufs eine ähnliche Komplexität aufweist, ein Zusammenhang zwischen Behandlungsmenge und Mortalität</p>

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>nachgewiesen werden<sup>57</sup>. Aus diesen Gesichtspunkten besteht die begründete Wahrscheinlichkeit, dass durch eine Mindestmenge für Krankheitsfallzahlen erhebliche Qualitätsvorteile im Hinblick auf die hier vorliegende hochspezialisierte und komplexe medizinische Leistung zu erwarten sind.</p> <p>Die Dokumentation der Behandlungsfälle erfolgt nach Maßgabe der vom G-BA auf dem Gebiet der Qualitätssicherung beschlossenen Regelungen. Die Anwendung der vom G-BA beschlossenen Regelungen auf dem Gebiet der Qualitätssicherung bleibt nach Ziffer 3 der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung unberührt.</p> <p>3.2 Umfangreiche Erfahrung in der Zelltherapie</p> <p>3.2.1 Dokumentiert durch die Meldung von &gt;120 allogenen Ersttransplantationen an das Deutsche Register für</p>

<sup>57</sup> Giri et al. Impact of hospital volume on outcomes of patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia: a matched cohort study. Blood 2015 125:3359-3360

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Stammzelltransplantationen/European Bone Marrow Transplantation Registry (DRST/EBMTR) innerhalb der 3 letzten ausgewerteten Jahre.</p> <p>Begründung:</p> <p>Die Anwendung von Tisagenlecleucel stellt unter anderem aufgrund der dafür im überwiegenden Fall notwendigen immunsupprimierenden Maßnahmen und der möglichen schweren Nebenwirkungen einen hochkomplexen Behandlungsansatz dar. Aufgrund der Neuartigkeit des Therapieansatzes kann ein Zusammenhang zwischen Behandlungsmenge und Behandlungsqualität konkret für Tisagenlecleucel bzw. CAR-T-Zellen derzeit im Rahmen von Studien nicht nachgewiesen werden. Daher wird im vorliegenden Fall das medizinisch nächstliegende und für die vorliegende Indikation und Behandlungssituation etablierte Therapiekonzept der allogenen Stammzelltransplantation herangezogen. Analog zu den CAR-T-Zellen bedarf es</p>

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>bei einer allogenen Stammzelltransplantation die Gabe einer hochintensiven, konditionierenden Chemotherapie, die das Immunsystem des Patienten stark kompromittiert. Der Umgang mit stark immunsupprimierten Patienten einschließlich der frühzeitigen Diagnose und Behandlung schwerwiegender Infektionen ist daher für beide Therapieansätze entscheidend für die Rate schwerwiegender oder tödlicher Komplikationen. Zudem basieren die CAR-T-Zellen als auch die allogene Stammzelltransplantation auf immunogenen Eigenschaften menschlicher Zellen, die zur Auslösung einer Immunreaktion führen. Somit kann es bei beiden Therapieansätzen zu schwerwiegenden immunvermittelten Komplikationen kommen, welche multiple Organe betreffen und schlimmstenfalls zum Tod führen können. Für eine möglichst geringe Mortalität und Morbidität aufgrund akuter Therapiekomplikationen ist eine schnelle und qualifizierte Früherkennung der Komplikationen und eine sachgerechte Intervention maßgeblich. In Behandlungseinrichtungen mit einer</p>

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>ausreichenden Erfahrung in der allogenen Stammzelltransplantation ist gewährleistet, dass eine persönliche Erfahrung mit solchen Komplikationen vorliegt, die Schnittstelle zur Intensivmedizin adäquat definiert ist, Arbeitsabläufe standardisiert sind und hämato-onkologische Expertise auch im Bereich der Intensivmedizin einfließt. Hinzu kommt der Umgang mit langfristigen Komplikationen und der Nachsorge der Patienten. Während für die allogene Stammzelltransplantation die chronische Graft-versus-Host-Disease die weithin bekannte morbiditätsbestimmende langfristige Komplikation darstellt, sind mögliche langfristige Folgeschäden durch die Behandlung mit Tisagenlecleucel weitgehend ungeklärt. Seitens der europäischen Zulassungsbehörde werden als potentielle langfristige Komplikationen eine anhaltende Immunschwäche bzw. B-Zell-Depletion, Sekundärtumore und Autoimmunerkrankungen aufgeführt. In Behandlungseinrichtungen mit einer ausreichenden Erfahrung in der allogenen</p>

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Stammzelltransplantation oder bei den mit diesen Behandlungseinrichtungen zusammenarbeitenden ambulanten Fachärzten ist eine strukturierte Nachsorge zur Identifikation langfristiger Folgeschäden in der Regel implementiert. Für die allogene Stammzelltransplantation lässt sich aus Studiendaten ein Beleg für einen Kausalzusammenhang zwischen Behandlungsmenge und Mortalität als auch für den Therapieerfolg (Leukämiefreiheit, Rezidivfreiheit) ableiten<sup>58,59</sup>. Da die beschriebenen gemeinsamen Charakteristika zwischen CAR-T-Zellen und der allogenen Stammzelltransplantation maßgeblich die Qualität und die Risiken der medizinischen Leistung bestimmen, sind auch für die CAR-T-Zellen durch die festgelegten Mindestmengen für die Durchführung bzw. den Nachweis allogener Stammzelltransplantation erhebliche</p>

<sup>58</sup> Giebel et al. The impact of center experience on results of reduced intensity: allogeneic hematopoietic SCT for AML. An analysis from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2013 Feb;48(2):238-42.

<sup>59</sup> Loberiza et al. Transplant center characteristics and clinical outcomes after hematopoietic stem cell transplantation: what do we know. Bone Marrow Transplantation volume 31, pages 417–421 (2003)

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Qualitätsvorteile zu erwarten. Die vorliegende Festsetzung der Mindestmengen über 3 Jahre gerechnet erlaubt zufällige Schwankung aus personellen oder organisatorischen Aspekten auszugleichen und verhindert zusätzlich, dass eine Behandlungseinrichtung durch eine medizinisch nicht begründete Mengenausweitung die Schwelle kurzfristig erreichen kann.</p> <p>Die Dokumentation erfolgt durch die Meldung von &gt;120 allogenen Ersttransplantationen an das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen /European Bone Marrow Transplantation Registry (DRST/EBMTR) innerhalb der 3 letzten ausgewerteten Jahre. Insoweit handelt es sich um eine spezielle Regelung, die abschließend die Dokumentationsanforderungen im Verhältnis zu anderen Regelungen des G-BA festlegt (vgl. Ziffer 3 der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung).</p>

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>3.3 Personelle und fachliche Anforderungen</p> <p>3.3.1 Die für die Behandlungen von Erwachsenen mit Tisagenlecleucel ärztlich verantwortliche Leitung und ihre Stellvertretung müssen Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sein. Die ärztlich verantwortliche Leitung oder ihre Stellvertretung muss über eine mindestens zweijährige Berufserfahrung in einer Behandlungseinrichtung verfügen, in der allogene Stammzelltransplantationen nach den hier aufgeführten Kriterien unter Punkt 1.1 und 1.2 durchgeführt werden. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die auf der Station durchgeführten allogenen Stammzelltransplantationen anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.</p> <p>3.3.2 Anforderungen an die Qualifikation des Pflegedienstes:</p> <p>3.3.2.1 Die Leitung und ihre Vertretung auf der Station für die Versorgung von Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt werden, sind Gesundheits- und Krankenpfleger mit onkologischer Fachweiterbildung oder sind mindestens 36 Monate in Vollzeit auf einer</p>

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Station mit hämatologisch-onkologischem Schwerpunkt tätig gewesen, und haben an der einrichtungsinternen Schulung für die Behandlung von Patienten mit Tisagenlecleucel teilgenommen. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die entsprechenden Arbeitszeiten anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.</p> <p>3.3.2.2 Jede Schicht wird geleitet von Gesundheits- und Krankenpflegern, die oder der mindestens 12 Monate in Vollzeit auf einer Station mit hämatologisch-onkologischem Schwerpunkt tätig gewesen ist, Erfahrungen in der intensiven Chemotherapie von Leukämie-/Lymphompatienten hat und an der einrichtungsinternen Schulung für die Behandlung von Patienten mit Tisagenlecleucel teilgenommen hat. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die entsprechenden Arbeitszeiten anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.</p> <p>3.3.3 Ein ausreichendes Training und dokumentierte Erfahrung des beteiligten medizinischen Personals (Ärztenschaft, Pflegende) in der Behandlung mit zytotoxischen und</p>

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>immunsuppressiven Substanzen sowie kryokonservierten Zellen sind nachzuweisen.</p> <p><b>4. Anforderungen an Infrastruktur und Organisation</b></p> <p>4.1 Einrichtung eines Tumorboards:</p> <p>4.1.1 Die Indikation für die Behandlung mit Tisagenlecleucel bei Erwachsenen muss im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz gestellt werden, an der mindestens Ärzte mit folgenden Qualifikationen teilnehmen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie</li><li>▪ Strahlentherapie</li><li>▪ Pathologie</li><li>▪ diagnostische Radiologie</li></ul> <p>4.1.2 Datum, Teilnehmer und Beratungsergebnisse der Tumorkonferenz sind schriftlich zu dokumentieren.</p> <p>4.2 Die zuständige Apotheke muss in der Behandlungseinrichtung durch verbindliche Regelungen</p>

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zur zeitgerechten Erfüllung der behördlichen Auflagen integriert sein.</p> <p>4.3 Die Räumlichkeiten für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Tisagenlecleucel befinden sich in räumlicher Nachbarschaft zur Intensivstation. Die Behandlungseinrichtung verfügt über die erforderliche Ausstattung mit der jederzeitigen Möglichkeit zur Endoskopie einschließlich Bronchoskopie, invasiven Beatmung und Nierenersatztherapie, und über spezifische SOPs<sup>60</sup> zum Umgang mit Komplikationen der CAR-T-Zelltherapie einschließlich des Einsatzes und der jederzeit ausreichenden Verfügbarkeit von Tocilizumab vor Ort entsprechend der Fachinformation, und über eine verbindlich geregelte Festlegung der raschen und ungehinderten Aufnahme von intensivpflichtigen Patienten auf die Intensivstation.</p> <p>4.4 Es bestehen SOPs<sup>60</sup> für die klinische, apparative und laborchemische Überwachung zur Früherkennung von CRS<sup>55</sup> und CRES<sup>56</sup> sowie für den Ablauf zur Verlegung des</p>

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patienten auf die Intensivstation (Entscheidungsbefugnis, beteiligte Personen etc.).</p> <p>4.5 Eine ärztliche Betreuung gemäß Facharztstandard (Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie) muss ununterbrochen für die stationäre Betreuung der Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, verfügbar sein, außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten ist mindestens eine Rufbereitschaft vorzuhalten. Die Rufbereitschaft bedeutet, dass ein angestellter Facharzt der Behandlungseinrichtung mit den entsprechenden Qualifikationsnachweisen jederzeit (24 Stunden an 7 Tagen pro Woche) innerhalb von maximal 30 Minuten am Patienten verfügbar ist.</p> <p>4.6 Bei der Verlegung auf die Intensivstation muss sichergestellt sein, dass täglich eine Visite durch einen Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie auf der Intensivstation durchgeführt wird. Dieser Arzt muss über eigene Erfahrung in der Behandlung mit CAR-T-Zellen verfügen. Mit diesem Arzt ist das Behandlungskonzept auf Intensivstation abzusprechen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>4.7 Zusätzlich müssen folgende Fachdisziplinen gemäß Facharztstandard ständig verfügbar sein, wobei die erforderlichen Untersuchungen und Behandlungen ohne Transport der Patienten möglich sein sollten (in alphabetischer Reihenfolge):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Augenheilkunde</li><li>▪ Gastroenterologie (Endoskopie des Gastrointestinaltraktes)</li><li>▪ Gefäßchirurgie</li><li>▪ HNO-Heilkunde</li><li>▪ Kardiologie</li><li>▪ Labormedizin</li><li>▪ Mikrobiologie (Verfügbarkeit innerhalb von 24 Stunden ausreichend)</li><li>▪ Nephrologie (Dialyse)</li><li>▪ Neurochirurgie</li><li>▪ Neurologie (mit Nachweis der Teilnahme am einrichtungsinternen Schulungsprogramm)</li><li>▪ Pneumologie (Bronchoskopie)</li><li>▪ Psychiatrie</li><li>▪ Radiologie (mit CT und MRT)</li><li>▪ Thoraxchirurgie</li><li>▪ Urologie</li></ul>

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten ist mindestens eine Rufbereitschaft vorzuhalten. Die Rufbereitschaft bedeutet, dass ein angestellter Facharzt der Behandlungseinrichtung mit den entsprechenden Qualifikationsnachweisen jederzeit (24 Stunden an 7 Tagen pro Woche) innerhalb von maximal 30 Minuten am Patienten verfügbar ist.</p> <p>4.8 Eine Unterbringung in spezifischen Räumlichkeiten für Patienten der Risikogruppen 2 oder 3 entsprechend den Richtlinien des Robert Koch-Institutes<sup>61</sup> ist in der Regel nicht erforderlich. Allerdings muss gewährleistet sein, dass eine solche Unterbringung jederzeit möglich ist.</p> <p>4.9 Ambulante Nachsorge</p> <p>4.9.1 Eine ärztliche Betreuung gemäß Facharztstandard (Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie) muss jederzeit für die ambulante Nachsorge der Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, verfügbar sein.</p>

<sup>61</sup> Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut (RKI). Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten. Bundesgesundheitsbl 2010 53:357-388.

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>4.9.2 Die räumliche Ausstattung muss die ambulante Versorgung immunsupprimierter Patienten ermöglichen.</p> <p>4.9.3 Die räumliche Ausstattung muss es ermöglichen, Patienten mit ansteckenden Infektionen getrennt zu untersuchen und zu behandeln. Eine geeignete Infrastruktur für die Behandlung mit Infusionen und die Transfusion von Blutprodukten muss verfügbar sein.</p> <p>4.10 Weitere Maßnahmen zur Qualitätssicherung</p> <p>Die Behandlungseinrichtung nimmt an einrichtungsübergreifenden Maßnahmen zur Qualitätssicherung und wissensgenerierenden Versorgung (Register, Qualitätszirkel, Analyse von Qualitätsindikatoren) teil, die von Fachorganisationen, pharmazeutischer Industrie und Aufsichtsbehörden national oder international angeboten werden.</p> <p>4.11 Dokumentation</p> <p>Die Dokumentation ist Bestandteil der Auflagen der</p>

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>europäischen Zulassungsbehörde an den pharmazeutischen Unternehmer. Die Behandlungseinrichtung muss die personellen und strukturellen Voraussetzungen für den Anschluss an die geplanten Registermodule für CAR-T-Zellen im Deutschen Register für Stammzelltransplantation (DRST), im Pädiatrischen Register für Stammzelltransplantation (PRST) oder im Register der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) und für die zeitnahe Dokumentation vorhalten. Insbesondere sind zu dokumentieren:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Vortherapien</li><li>▪ Unerwünschte Arzneimittelwirkungen</li><li>▪ Art und Dauer des Ansprechens</li><li>▪ Folgetherapien</li><li>▪ Gesamtüberleben</li></ul> <p>5. Die Feststellungen nach Ziffer 1. und 2. regeln Mindestanforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Tisagenlecleucel. Die Geltung anderer Regelungen des G-BA bleibt unberührt, sofern diese den</p>

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>c.) Vergleich mit anderen Arzneimitteln</p> <p>Tisagenlecleucel ist beim mehrfach rezidierten bzw. refraktären DLBCL hoch wirksam mit potentiell kurativen Potential. Die kompletten Remissionsraten liegen deutlich höher als unter Polychemotherapie. Möglicherweise ist Tisagenlecleucel bei einigen Patienten eine Alternative zur allogenen Stammzelltransplantation und in bestimmten Krankheitssituationen (Refraktärität, ältere Patienten) überlegen. Zur Beantwortung dieser Fragen sind indirekte und direkte Vergleiche mit weiteren innovativen Therapieansätzen sowie längere Nachbeobachtungszeiten auf dem deutschen Versorgungskontext erforderlich. Die in der Zulassung vorgesehene Dokumentation in einem europäischen Register muss auch die Möglichkeit zur Extraktion von</p>	<p>Mindestanforderungen nicht entgegenstehen.</p> <p>Die vorgelegte Datenlage zur JULIET-Studie ist defizitär. Zu den aktuellen Datenschnitten fehlen elementare Informationen zur Studiendurchführung und zum Studienverlauf, sodass diese Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind. Die Daten des für die Nutzenbewertung verwertbaren primären Datenschnittes vom 8. März 2017 sind wegen der nicht abgeschlossenen Rekrutierung der Patienten und der sehr kurzen medianen Nachbeobachtungszeit mit großen Unsicherheiten behaftet. Zudem liegen zu diesem Datenschnitt keine Überlebenszeitanalysen für das Gesamtüberleben unter Berücksichtigung der ITT-Population vor. Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit des Produktes und die damit häufig</p>

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Daten für die Anwendung in Deutschland beinhalten.	<p>verbundene Verabreichung einer Brückenchemotherapie als auch die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der ITT-Population adäquat abbilden. Insgesamt können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.</p> <p>Für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel legt der pharmazeutische Unternehmer indirekte Vergleiche gegenüber verschiedenen historischen Kontrollen vor.</p> <p>Auf Basis der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche können aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus der JULIET-Studie sowie weiterer Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien, derzeit keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel allein aus rechtlicher Sicht auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p> <p>Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:</p> <p>Auf Basis der pivotalen einarmigen Phase II-Studie JULIET können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden. Mit der vorliegenden Befristung soll ermöglicht werden eine aussagekräftigere Datenlage, auch hinsichtlich potentiell</p>

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>weitergehender Erkenntnisse zu patientenrelevanten Endpunkten bei der Behandlung mit Tisagenlecleucel, in die Nutzenbewertung einzubeziehen.</p> <p><u>Auflagen der Befristung</u></p> <p>Für die erneute Nutzenbewertung soll ein Datenschnitt der JULIET-Studie zum 1. Juli 2019 durchgeführt und ein Bericht über die Studienergebnisse zu diesem Datenschnitt vorgelegt werden. Dieser Bericht soll die zum Datenschnitt verfügbaren Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten, zu Patientencharakteristika, zum Patientenfluss und zum Studienverlauf sowohl für die FAS- als auch die ITT-Population vollständig abbilden.</p> <p>Darüber hinaus sollte geprüft und dargelegt werden, inwieweit für die erneute Nutzenbewertung eine über die zulassungsbegründende Studie hinausgehende Evidenz vorliegt, z.B. auch aus Beobachtungsstudien, die zu einem relevanten weitergehenden Erkenntnisgewinn für die Nutzenbewertung beitragen könnte.</p> <p>Hinsichtlich eines indirekten Vergleiches sollte geprüft und</p>

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>dargelegt werden, inwieweit eine sich gegebenenfalls zwischenzeitlich weiterentwickelte Daten- und Informationslage für einen indirekten Vergleich herangezogen werden kann, unter Berücksichtigung der in der vorliegenden Bewertung angebrachten Kritikpunkte zum vorgelegten indirekten Vergleich.</p> <p>Hierfür erachtet der G-BA eine Befristung des Beschlusses bis zum 15. März 2020 als angemessen.</p> <p>Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für Tisagenlecleucel erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).</p> <p>Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für Tisagenlecleucel aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 6 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Dührsen U et al.: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, November 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@view/html/index.html>
2. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A et al.: Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 381:1817-1826, 2013. DOI: [10.1016/S0140-6736\(13\)60313-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60313-X)
3. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333:1540-1545. PMID: [7477169](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7477169/)
4. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28:4184-4190. DOI: [10.1200/JCO.2010.28.1618](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.1618)
5. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30:4462-4469. DOI: [10.1200/JCO.2012.41.9416](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.41.9416)
6. Van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol* 2011; 29:1342-1348. DOI: [10.1200/JCO.2010.30.2596](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.2596)
7. Glass B, Hasenkamp J, Wulf G et al. Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation in relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:757-766. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70161-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70161-5)
8. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 377:2531-2544, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1707447](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707447)
9. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA et al.: Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2018 Nov 30 (Epub ahead of print). DOI: [10.1016/S1470-2045\(18\)30864-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30864-7)
10. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 377:2545-2554, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1708566](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708566)
11. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS et al.: Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-Cell lymphoma. *N Engl J Med* 380:45-56, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1804980](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804980)
12. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU et al.: CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science* 359:1361-1365, 2018. DOI: [10.1126/science.aar6711](https://doi.org/10.1126/science.aar6711)
13. Nastoupil L, Jain MD, Spiegel JY et al.: Axicabtagene Ciloleucel (Axi-cel) CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma: Real World Experience. American Society of Hematology, Annual Meeting 2018, Abstract 91, 2018. <https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper114152.html>
14. Glass B, Hasenkamp J, Wulf G et al.: Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma

(DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol 15 :757-766, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70161-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70161-5)

## **Anhänge**

<b>Anhang</b>	<b>A</b>	<b>Strukturkriterien</b>
	<b>B</b>	<b>Indikationskriterien Tisagenlecleucel DLBCL</b>

## CAR-T-Zelltherapie

### Qualitätsgesicherte Durchführung in Deutschland

#### Präambel

Die Immuntherapie mit chimären Antigen-Rezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen) eröffnet neue Perspektiven für eine gezielte Immuntherapie maligner Erkrankungen mit kurativem Potenzial. Wie jede neue Therapieform in der Onkologie trifft auch diese Substanzklasse auf hohe Erwartungen seitens der betroffenen Patienten, ihrer Angehörigen und der behandelnden Ärzte. Die besondere Herausforderung bei der CAR-T-Zelltherapie liegt in ihrer Komplexität. Vor der Anwendung müssen administrative und regulatorische Hürden überwunden sowie umfangreiche Schulungen des gesamten Teams auf allen Ebenen von der Indikationsstellung über die Gewinnung der autologen Lymphozyten, die Herstellung des CAR-T-Zellproduktes, die Retransfusion, das Management der Nebenwirkungen bis zur Nachsorge durchgeführt werden.

Unser Ziel ist, möglichst schnell allen bedürftigen Patienten den Zugang zu CAR-T-Zellen zu ermöglichen, gleichzeitig ein Höchstmaß an Sicherheit zu gewährleisten. Dazu wurde für die Einführungsphase ein Kriterienkatalog erarbeitet. Er enthält Vorschläge für

- Strukturkriterien
- Indikationskriterien

Der Kriterienkatalog basiert auf Vorschlägen von Experten (in alphabetischer Reihenfolge) aus DAG-KBT, DGHO, GKV-SV, GPOH, KCO, MDK\*\* u.a. Er wurde im Anschluss an einen Workshop der DGHO vom 2. Juli 2018 in Berlin erarbeitet, an dem u. a. Vertreter der medizinischen Wissenschaft, der regulatorischen Behörden, der Kostenträger, der Krankenhäuser und der pharmazeutischen Industrie teilgenommen haben. Basis dieser Vorschläge sind auch die ersten Erfahrungen in der Anwendung von CAR-T-Zellen in Deutschland.

Erfahrungen sollen zunächst an einer begrenzten Anzahl von qualifizierten Institutionen gewonnen und regelmäßig ausgewertet werden. Diese Auswertungen sind Basis von Anpassungen des Kriterienkatalogs und Voraussetzung für die stufenweise Erweiterung der Zahl qualifizierter Zentren.

<b>Inhalt</b>	<b>Seite</b>
Strukturkriterien	2
1. Einleitung	2
2. CAR-T-Zellzentrum	3
1. Strukturkriterien, fachlich	3
2. Strukturkriterien, weitere	4
3. Personalkriterien	4
4. Prozesskriterien	5
3. Referenzen	7
Indikationskriterien	8
1. Axicabtagen-Ciloleucel	8
2. Tisagenlecleucel	10

## Strukturkriterien

### 1. Einleitung

Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen) sind eine neue Form der Immuntherapie von Krebspatienten. Sie beruhen auf der gentechnischen Veränderung von Immunzellen des Patienten\*. Die Zellen des Patienten (autologe T-Zellen) werden zunächst mittels Leukapherese gewonnen. Dann werden sie im Labor mit dem Gen eines spezifischen Rezeptors mithilfe eines retroviralen Vektors transduziert und nach entsprechender Vorbereitung dem Patienten retransfundierte. Die auf diese Weise Gen-modifizierten T-Zellen können jetzt Antigene auf der Oberfläche von malignen Zellen im Körper des Patienten erkennen und abtöten. Diese neue Technologie stellt eine weitere Form der zellulären Immuntherapie dar und hat Potenzial bei unterschiedlichen Krebserkrankungen [1].

Die ersten beiden kommerziellen CAR-T-Zellprodukte enthalten chimäre Antigen-Rezeptoren gegen CD19, ein Oberflächenmolekül von B-Lymphozyten, und wurden im August 2018 von der European Medicines Agency (EMA) zugelassen: Tisagenlecleucel (Kymriah®) für die Behandlung von Kindern und Erwachsenen (bis 25 Jahre) mit Akuter Lymphatischer Leukämie (ALL) der B-Zellreihe und für Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), Axicabtagen Ciloleucel (Yescarta®) für Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und für Patienten mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL), jeweils beschränkt auf Patienten mit rezidivierter bzw. refraktärer Erkrankung nach Standardtherapien. Basis der Zulassungen waren Phase-II-Studien. Die Ergebnisse der in die Studien aufgenommenen und der behandelten Patienten wurden in Peer-Review-Journals publiziert und im European Public Assessment Report (EPAR) der European Medicines Agency (EMA) zusammengefasst [2, 3].

Die Nebenwirkungen der beiden bisher zugelassenen Präparate sind individuell unterschiedlich. Sie können dramatisch und sogar tödlich sein. Das Spektrum der Nebenwirkungen ist jeweils Präparate-spezifisch, einzelne Nebenwirkungen treten auch bei anderen Formen der Immuntherapie auf. Am häufigsten ist ein „Cytokine-Release-Syndrom“ (CRS). Der Schweregrad reicht von milden Verläufen bis zu fulminanten Krankheitsbildern mit Multiorganversagen. Die zweithäufigste Nebenwirkung ist neurologisch und wird als CAR-T-Cell-Related Encephalopathy Syndrome (CRES) bezeichnet. Auch dieses Krankheitsbild ist individuell variabel, Verläufe reichen von milden neurologischen Symptomen bis zu schwerem Hirnödem und einem Status epilepticus. Weitere Nebenwirkungen sind u. a. Fieber, Neutropenie und Anämie. Erste Erfahrungen aus Phase-I-Studien mit CAR-T-Zellen gegen andere Antigene als CD19 und bei anderen Malignomen deuten darauf hin, dass die jeweiligen Nebenwirkungen produkt- und möglicherweise krankheitsspezifisch ausgeprägt sind.

Kymriah® und Yescarta® werden in Deutschland im Rahmen der frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel nach dem AMNOG bewertet werden. Die von den pharmazeutischen Unternehmen aktuell geforderten Preise für beide Präparate liegen derzeit über 320.000 €.

Ziel dieses Papiers ist die Beschreibung von Voraussetzungen für eine qualitätsgesicherte Durchführung der CAR-T-Zelltherapie in Deutschland. Dazu müssen unterschiedliche Kompetenzen gebündelt werden:

1. Fachspezifische Kompetenz in der Behandlung von Patienten mit der jeweiligen malignen Grundkrankheit
2. Zelltherapeutische Kompetenz im Umgang mit genmodifizierten, autologen Zellen
3. Intensivmedizinische Kompetenz in der Behandlung schwerer Komplikationen

Wir schlagen vor, die CAR-T-Zelltherapie zunächst nur an einer begrenzten Anzahl von qualifizierten Institutionen durchzuführen. Dies ist ein Kompromiss zwischen den Anforderungen an eine flächendeckende Versorgung und dem Ziel einer möglichst steilen Lernkurve im Umgang mit dieser innovativen Therapie. Hierfür sollen CAR-T-Zellzentren etabliert werden, in denen alle oben skizzierten und unten detailliert dargestellten, inhaltlichen und strukturellen Voraussetzungen erfüllt sein müssen.

Nachfolgend werden Kriterien für eine qualitätsgesicherte Anwendung von CAR-T-Zelltherapien aufgeführt. Eine fortlaufende jährliche bzw. anlassbezogene Überprüfung und Aktualisierung des Kriterienkatalogs ist vorgesehen.

Der Kriterienkatalog bezieht sich auf die Anwendung der derzeit zugelassenen CAR-T-Zell Arzneimitteln in ihrem jeweiligen Anwendungsgebiet. In den Anhängen sind die Indikationskriterien für Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®, Anhang A) und für Tisagenlecleucel (Kymriah®, Anhang B) tabellarisch zusammengefasst, einschl. Empfehlungen zur Definition von Therapierefraktärität im deutschen Versorgungskontext.

Die Vorgaben der Zulassungsbehörde sind zu beachten. Insbesondere müssen die Qualitätsanforderungen (einschließlich der Qualifizierung), die im Rahmen der Zulassung jeweils gefordert werden, erfüllt sein.

Sollte im Einzelfall eine rezepturmäßige Herstellung der CAR-T Zell-Therapien eingesetzt werden, muss eine Herstellungserlaubnis vorhanden sein. Für die Anwendung gelten die gleichen Strukturkriterien wie für die zugelassenen Produkte.

## **2. CAR-T-Zellzentrum**

Für die Durchführung dieser innovativen Therapie werden CAR-T-Zellzentren etabliert. Diese müssen die unten aufgeführten Struktur-, Personal- und Prozesskriterien erfüllen. Verantwortlich für Koordination und Durchführung sind die ärztliche Leitung und ihre Stellvertretung. Die Besetzung dieser Positionen wird innerhalb der Institutionen geregelt. Die Therapie mit CAR-T-Zellen innerhalb der Zentren erfordert eine verbindlich geregelte, inter- und multiprofessionelle Kooperation.

### **2.1. Strukturkriterien, fachlich**

#### **2.1.1. Umfangreiche Erfahrungen in der Behandlung der jeweiligen malignen Grundkrankheit**

- Bei großzelligen B-Zell-Lymphomen der Erwachsenen dokumentiert durch Behandlung von  $\geq 50$  Fällen mit dieser Diagnose (C83.2 oder C85.1 nach ICD-10-GM-2018) in der behandelnden Klinik innerhalb von 3 Jahren, und Teilnahme an Studien der German Lymphoma Alliance (GLA) oder einer vergleichbaren Studiengruppe
- Bei akuter lymphatischer Leukämie der B-Zellreihe der Erwachsenen dokumentiert durch Behandlung von  $\geq 20$  Fällen mit dieser Diagnose (C91.0 nach ICD-10-GM-2018) in der Institution innerhalb von 3 Jahren und Teilnahme an Studien der German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) oder einer vergleichbaren multizentrischen Studiengruppe
- Bei Kindern und Jugendlichen bis zum Alter von 17 Jahren mit aggressiven B-Zell-Lymphomen oder Akuter Lymphatischer Leukämie der B-Zellreihe: Erfüllung der Anforderungen der Vereinbarung zur Kinderonkologie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA).

#### **2.1.2. Umfangreiche Erfahrungen in der Zelltherapie**

- Bei Erwachsenen als Surrogatparameter für Erfahrungen in der Zelltherapie dokumentiert durch Meldung von  $\geq 120$  allogenen Ersttransplantationen an das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen/European Bone Marrow Transplantation Registry (DRST/EBMTR) innerhalb der 3 letzten ausgewerteten Jahre.
- Bei Kindern und Jugendlichen bis zum Alter von 17 Jahren als Surrogatparameter für Erfahrungen in der Zelltherapie dokumentiert durch Nachweis von allogenen Transplantationen in dieser Altersgruppe durch Meldung an DRST/EBMTR innerhalb der 3 letzten ausgewerteten Jahre.

#### **2.1.3. Umfangreiche Erfahrungen in der intensivmedizinischen Behandlung von Patienten mit hämatologischer bzw. onkologischer Grundkrankheit**

dokumentiert durch räumliche Nachbarschaft zur Intensivstation im selben Gebäudekomplex und durch die erforderliche Ausstattung mit der jederzeitigen Möglichkeit zur Endoskopie einschl. Bronchoskopie, invasiven Beatmung und Nierenersatztherapie, und durch spezifische SOPs zum Umgang mit Komplikationen der CAR-T-Zelltherapie einschl. des Einsatzes und der jederzeit ausreichenden Verfügbarkeit von Tocilizumab vor Ort entsprechend der Fachinformation, und durch verbindlich geregelte Festlegung der raschen und ungehinderten Aufnahme von intensivpflichtigen Patienten auf die Intensivstation.

## **2.2. Strukturkriterien, weitere**

### **2.2.1. Hygiene**

Die Immunsuppression bei der CAR-T-Zell-Therapie besteht in einer Lymphozytendepletion mit Arzneimitteln, die auch im Rahmen anderer Therapieverfahren bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen oder akuten Leukämien eingesetzt werden. Die Richtlinien des Robert-Koch-Instituts (RKI) sind zu beachten. Eine Unterbringung in spezifischen Räumlichkeiten der Risikogruppen 2 oder 3 ist in der Regel nicht erforderlich. Allerdings muss gewährleistet sein, dass eine solche Unterbringung jederzeit möglich ist.

### **2.2.2. Apotheke**

Die zuständige Apotheke muss in das CAR-T-Zellzentrum durch verbindliche Regelungen zur zeitgerechten Erfüllung der behördlichen Auflagen integriert sein.

### **2.2.3. Abfälle**

Für nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterialien sind die lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit entsprechend der Fachinformation des eingesetzten Präparates zu beachten. Alle Materialien, die mit einem CAR-T-Zell-Produkt in Berührung gekommen sind (feste und flüssige Abfallmaterialien), sind gemäß den lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit als potenziell infektiöse Abfallmaterialien zu handhaben und zu beseitigen.

### **2.2.4. Ambulante Betreuung**

Zur ambulanten Betreuung, Nachbetreuung bzw. Nachsorge muss eine Ärztin/ein Arzt (gemäß Abschnitt 2.3.3.) aus dem CAR-T-Zellzentrum jederzeit zur Verfügung stehen. Eine Versorgung in spezifischen Räumlichkeiten ist in der Regel nicht erforderlich. Allerdings muss gewährleistet sein, dass eine Versorgung in solchen Räumlichkeiten, wie sie für die ambulante Versorgung immunsupprimierter Patienten z. B. nach allogener Stammzelltransplantation vorgesehen ist, jederzeit möglich ist. Die räumliche Ausstattung muss es ermöglichen, Patienten mit ansteckenden Infektionen getrennt zu untersuchen und zu behandeln. Eine geeignete Infrastruktur für die Behandlung mit Infusionen und die Transfusion von Blutprodukten muss verfügbar sein.

## **2.3. Personalkriterien**

### **2.3.1. Training und Erfahrung**

Ausreichendes Training und dokumentierte Erfahrung des beteiligten medizinischen Personals (Ärztenschaft, Pflegende) in der Behandlung mit zytotoxischen und immunsuppressiven Substanzen sowie kryokonservierten Zellen sind nachzuweisen.

### **2.3.2. Qualitätsmanagement**

Spezifikation und kontinuierliche Qualifikation von Personal mit spezifischer Fachverantwortung im Bereich Qualitätssicherung, Management komplexer klinischer Programme, GCP-Umsetzung und Pharmakovigilanz, Applikation und Überwachung zell- und genbasierter Therapien und onkologischer Pflege.

### **2.3.3. Individuelle fachliche Voraussetzungen**

Die für die Behandlungen von Erwachsenen mit CAR-T-Zellen ärztlich verantwortliche Leitung und ihre Stellvertretung müssen Fachärztinnen oder Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und

Onkologie sein. Die ärztlich verantwortliche Leitung oder ihre Stellvertretung muss über eine mindestens zweijährige Berufserfahrung in einer Einheit verfügen, in der allogene Stammzelltransplantationen nach den o. g. Strukturkriterien (siehe Abschnitt 2. 1.) durchgeführt werden. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die auf der Station durchgeführten allogenen Stammzelltransplantationen anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.

Bei Behandlung von Kindern und Jugendlichen bis zum Alter von 17 Jahren müssen die für die Behandlungen mit CAR-T-Zellen ärztlich verantwortliche Leitung und ihre Stellvertretung Ärztinnen und Ärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie sein.

Eine ärztliche Betreuung auf Facharztniveau (Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie bzw. Kinder- und Jugendmedizin mit SP Pädiatrische Hämatologie und Onkologie) muss ununterbrochen für die stationäre Betreuung und ambulante Nachsorge der Patienten mit CAR-T-Zell-Behandlungen verfügbar sein, außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten ist mindestens eine Rufbereitschaft vorzuhalten.

Bei Verlegung auf die Intensivstation muss sichergestellt sein, dass täglich eine Visite durch eine/n Ärztin / Arzt für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie bzw. bei Patienten im Alter bis zu 17 Jahren durch eine/n Ärztin / Arzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie auf der Intensivstation durchgeführt wird, die/der über eigene Erfahrung in Behandlungen mit CAR-T-Zellen verfügt. Mit ihr/ihm ist das Behandlungskonzept auf Intensivstation abzusprechen.

Zusätzlich müssen folgende Fachdisziplinen ständig verfügbar sein, wobei die erforderlichen Untersuchungen und Behandlungen ohne Transport des Patienten möglich sein sollten (in alphabetischer Reihenfolge:

- Augenheilkunde
- Gastroenterologie (Endoskopie des Gastrointestinaltraktes)
- Gefäßchirurgie
- HNO-Heilkunde
- Kardiologie
- Labormedizin
- Mikrobiologie (Verfügbarkeit innerhalb von 24 Stunden ausreichend)
- Nephrologie (Dialyse)
- Neurochirurgie
- Neurologie (mit Nachweis der Teilnahme am zentrumsinternen Schulungsprogramm)
- Pneumologie (Bronchoskopie)
- Psychiatrie
- Radiologie (mit CT und MRT)
- Thoraxchirurgie
- Urologie

Für die Pflege sind folgende Qualifikationen erforderlich:

- Die Leitung und ihre Vertretung auf der Station für die Versorgung von Patienten mit CAR-T-Zellen sind Gesundheits- und Krankenpfleger mit onkologischer Weiterbildung oder sind mindestens 36 Monate in Vollzeit auf einer Station mit hämatologisch-onkologischem Schwerpunkt tätig gewesen ist, und haben an der zentrumsinternen Schulung für die Behandlung von Patienten mit CAR-T-Zellen teilgenommen hat.
- Jede Schicht wird geleitet von Gesundheits- und Krankenpflegern, die oder der mindestens 12 Monate in Vollzeit auf einer Station mit hämatologisch-onkologischem Schwerpunkt tätig gewesen ist, Erfahrungen in der intensiven Chemotherapie von Leukämie-/Lymphompatienten hat und an der zentrumsinternen Schulung für die Behandlung von Patienten mit CAR-T-Zellen teilgenommen hat.

## **2.4. Prozesskriterien**

### **2.4.1. Geräte**

Eine Spezifikation und Qualifikation aller Prozesse, Geräte und Materialien zur Entnahme, Kennzeichnung, und Lagerung von Ausgangszellen und genetisch veränderten Zellen muss vorhanden sein. Falls nicht arzneimittelrechtlich zugelassene CAR-T-Zellen eingesetzt werden, muss eine Herstellungserlaubnis vorhanden sein.

#### **2.4.2. SOPs und klinische Studien**

Festlegung, Schulung und Dokumentation der klinischen Standardabläufe sowie die Erfassung und Meldung von unerwünschten Ereignissen (UAW).

Zu den in entsprechenden SOPs festzulegenden klinischen Standardabläufen gehören insbesondere die klinische, apparative und laborchemische Überwachung zur Früherkennung von CRS und CRES sowie der Ablauf zur Verlegung des Patienten auf Intensivstation (Entscheidungsbefugnis, beteiligte Personen etc.

Sofern klinische Studien durchgeführt werden, ist den Patienten die Teilnahme an diesen Studien zu empfehlen.

#### **2.4.3. Qualifizierungsmasterplan**

Vorhandensein und kontinuierliche Revision eines risikobasierten Qualifizierungsmasterplans, der auf der Basis regulatorischer Vorgaben und des aktuellen Wissensstandes alle zentralen Aspekte der Anwendung von CAR-T-Zellen umfasst, sind nachzuweisen.

#### **2.4.4. Qualitätssicherung**

Teilnahme an einrichtungsübergreifenden Maßnahmen zur Qualitätssicherung und wissensgenerierenden Versorgung (Register, Qualitätszirkel, Analyse von Qualitätsindikatoren), die von Fachorganisationen, pharmazeutischer Industrie und Aufsichtsbehörden national oder international angeboten werden.

#### **2.4.5. Tumorboard**

Die Indikation für eine CAR-T-Zell-Therapie bei Erwachsenen muss im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz gestellt werden, an der mindestens Ärztinnen und Ärzten mit diesen Qualifikationen teilnehmen

- Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie
- Strahlentherapie
- Pathologie
- diagnostische Radiologie

Bei Kindern und Jugendlichen bis zum Alter von 17 Jahren nehmen anstelle der Internistinnen und Internisten Ärztinnen und Ärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie an der Tumorkonferenz teil.

Datum, Teilnehmern und Beratungsergebnisse der Tumorkonferenz sind schriftlich zu dokumentieren.

#### **2.4.6. Register**

##### **2.4.6.1. Dokumentation**

Die Dokumentation ist Bestandteil der Auflagen der EMA an die pharmazeutischen Unternehmer. Die Zentren müssen die personellen und strukturellen Voraussetzungen für den Anschluss an die geplanten Registermodule für CAR-T-Zellen im Deutschen Register für Stammzelltransplantation (DRST), im Pädiatrischen Register für Stammzelltransplantation (PRST) oder im Register der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) und für die zeitnahe Dokumentation vorhalten. Die Dokumentation erfolgt im Rahmen der gesetzlichen Bestimmungen. Insbesondere sind zu dokumentieren:

- Vortherapien

- UAW
- Art und Dauer des Ansprechens
- Folgetherapien
- Gesamtüberleben

### 2.4.6.2. Auswertung

Die an der Erstellung dieses Kriterienkatalogs Beteiligten sind sich einig, dass ein Zugang von regulatorischen Behörden wie dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI), von Organen der Selbstverwaltung wie dem G-BA und deren Trägern, von unabhängigen Institutionen wie den zuständigen wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften u. a. jederzeit möglich und vertraglich mit dem Register geregelt sein muss. Im Rahmen dieser Vereinbarungen kann auch die Dokumentation zusätzlicher Daten geregelt werden.

Zusätzlich sollten Schnittstellen zu indikationsbezogenen, nationalen Registern wie dem Register der GMALL, der GLA oder der GPOH geschaffen werden unter Berücksichtigung aller nationalen und internationalen Vorgaben des Datenschutzes.

## 3. Referenzen

1. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU et al.: CAR T cell immunotherapy for human cancer. Science 359:1361-1365, 2018. DOI: [10.1126/science.aar6711](https://doi.org/10.1126/science.aar6711)
2. <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/kymriah>
3. <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/yescarta>

\* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.

\*\* Abkürzungen: AMNOG – Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz, CAR-T-Zellen - Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen, DAG-KBT – Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DRST - Deutsches Register für Stammzelltransplantation, EBMT - European Society for Blood and Marrow Transplantation, G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss, GKV-SV – Spitzenverband Bund der Krankenkassen, GPOH – Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, KCO – Kompetenz-Centrum Onkologie, MDK – Medizinischer Dienst der Kassenversicherungen, PEI – Paul-Ehrlich-Institut, RKI – Robert-Koch-Institut, UAW – unerwünschte Arzneimittelwirkung;

## Indikationskriterien

### Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®)

#### Indikation – B-Zell-Lymphom

Erfüllt	Kriterium	Erläuterung
	<b>B-Zell-Lymphom, ohne ZNS<sup>1</sup> Beteiligung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom <u>oder</u></li> <li>- transformiertes follikuläres Lymphom <u>oder</u></li> <li>- primär mediastinales B-Zell-Lymphom</li> </ul>
	<b>Refraktärität</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Progressive Disease nach 2 Zyklen oder Stable Disease nach 4 Zyklen einer R-CHOP1-artigen Standard-Primärtherapie<sup>2</sup> <u>und</u> kein Ansprechen<sup>4</sup> (keine komplette oder partielle Remission) auf 2 Zyklen einer Standard-Salvage-Therapie<sup>3</sup></li> </ul> <p><u>oder</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erstes oder folgendes Rezidiv <u>ohne</u> Ansprechen<sup>4</sup> (keine komplette oder partielle Remission) auf 2 Zyklen einer Standard-Salvage-Therapie<sup>3</sup></li> </ul>
	<b>Option der allogenen SZT<sup>1</sup> geprüft</b>	<p><u>Krankheitsbezogene Kriterien für eine allogene SZT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SD oder PR nach 2 Therapielinien bzw. nach Standard-Salvage-Therapie im Rezidiv</li> <li>- Rezidiv nach autologer SZT und Erreichen einer CR/PR/SD unter Salvage-Therapie</li> </ul>
	<b>keine limitierende(n) Kontraindikation(en)</b>	<p><u>Orientierende Parameter</u></p> <p>Leber: Bili &lt; 2,0 mg/dl, bei bekanntem Meulengracht &lt; 3,0 mg/dl; Transaminasen ≤ 2,5 - 5 x ULN</p> <p>Blutbild: Neutrophile ≥ 1.000/µl, Thrombozyten ≥ 50.000/µl</p> <p>Herz: LVEF &gt; 40% bis 50% gemessen im Echo</p> <p>Lunge: keine oder nur Grad 1 Dyspnoe und O<sub>2</sub>-Sättigung &gt; 91% gemessen mit dem Pulsoxymeter</p> <p>Infektionen: keine unkontrollierte Infektion, keine aktive Hepatitis B oder C, keine HIV-HIV-Infektion</p> <p>Neurologie: keine ZNS-Radiatio in den letzten 4 Wochen, anamnestisch keine Krampfanfälle, keine zerebrale Ischämie oder Blutung, keine Demenz</p> <p>Nach allo SZT: keine aGvHD Grad 2-4 und keine extensive cGvHD, keine DLI in den letzten 2 Wochen; Keine T-Zell-Antikörper wie Alemtuzumab in den letzten 8 Wochen</p> <p>Schwangerschaft und Stillen sind ausgeschlossen</p>

<sup>1</sup> Abkürzungen:	R-CHOP – Chemoimmuntherapie; SZT – Stammzelltransplantation; ZNS – Zentrales Nervensystem;
<sup>2</sup> Standard-Primärtherapie	R-CHOP, R-CHOEP, R-ACVBP, EPOCH-R
<sup>3</sup> Standard-Salvage-Therapie	R-DHAP, R-ICE, R-GDP, R-ASHAP, R-ESHAP, B-ALL/B-NHL- Protokoll oder vergleichbare Chemoimmuntherapie mit oder ohne nachfolgende Hochdosistherapie
<sup>4</sup> Response-Beurteilung	CT-Basis  (PET/CT – Basis)

## Tisagenlecleucel (Kymriah®)

### Indikation: B-Zell-Lymphom

erfüllt	Kriterium	Erläuterung
	<b>B-Zell-Lymphom, ohne ZNS<sup>1</sup> Beteiligung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom <u>oder</u></li> <li>- transformiertes follikuläres Lymphom</li> </ul>
	<b>Refraktärität</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Progressive Disease nach 2 Zyklen oder Stable Disease nach 4 Zyklen einer R-CHOP<sup>1</sup>-artigen Standard-Primärtherapie<sup>2</sup> <u>und</u> kein Ansprechen<sup>4</sup> (keine komplette oder partielle Remission) auf 2 Zyklen einer Standard-Salvage-Therapie<sup>3</sup></li> </ul> <p><u>oder</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erstes oder folgendes Rezidiv <u>ohne</u> Ansprechen<sup>4</sup> (keine komplette oder partielle Remission) auf 2 Zyklen einer Standard-Salvage-Therapie<sup>3</sup></li> </ul>
	<b>Option der allogenen SZT<sup>1</sup> geprüft</b>	<p><u>Krankheitsbezogene Kriterien für eine allogene SZT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SD oder PR nach 2 Therapielinien bzw. nach Standard-Salvage-Therapie im Rezidiv</li> <li>- Rezidiv nach autologer SZT und Erreichen einer CR/PR/SD unter Salvage-Therapie</li> </ul>
	<b>keine limitierende(n) Kontraindikation(en)</b>	<p><u>Orientierende Parameter</u></p> <p>Leber: Bili &lt; 2,0 mg/dl, bei bekanntem Meulengracht &lt; 3,0 mg/dl; Transaminasen ≤ 2,5 - 5 x ULN</p> <p>Blutbild: Neutrophile ≥ 1.000/µl, Thrombozyten ≥ 50.000/µl</p> <p>Herz: LVEF &gt; 40% bis 50% gemessen im Echo</p> <p>Lunge: keine oder nur Grad 1 Dyspnoe und O<sub>2</sub>-Sättigung &gt; 91% gemessen mit dem Pulsoxymeter</p> <p>Infektionen: keine unkontrollierte Infektion, keine aktive Hepatitis B oder C, keine HIV-Infektion</p> <p>Neurologie: keine ZNS-Radiatio in den letzten 4 Wochen, anamnestisch keine Krampfanfälle, keine zerebrale Ischämie oder Blutung, keine Demenz</p> <p>Nach allo SZT: keine aGvHD Grad 2-4 und keine extensive cGvHD, keine DLI in den letzten 2 Wochen; keine T-Zell-Antikörper wie Alemtuzumab in den letzten 8 Wochen</p> <p>Schwangerschaft und Stillen sind ausgeschlossen</p>

<sup>1</sup> Abkürzungen:	R-CHOP – Chemoimmuntherapie; SZT – Stammzelltransplantation; ZNS – Zentrales Nervensystem;
<sup>2</sup> Standard-Primärtherapie	R-CHOP, R-CHOEP, R-ACVBP, EPOCH-R
<sup>3</sup> Standard-Salvage-Therapie	R-DHAP, R-ICE, R-GDP, R-ASHAP, R-ESHAP, B-ALL/B-NHL- Protokoll oder vergleichbare Chemoimmuntherapie mit oder ohne nachfolgende Hochdosistherapie
<sup>4</sup> Response-Beurteilung	CT-Basis  (PET/CT – Basis)

## Indikation: B-Vorläufer-ALL (Erwachsene)

erfüllt	Kriterium	Erläuterung
	<b>B-Vorläufer-ALL</b>	CD19 positiv
	<b>Alter</b>	≥18 ≤ 25 Jahre
	<b>Refraktärität / Rezidiv</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Frührezidiv unter der intensiven Therapie bzw. innerhalb von 12 Monaten nach Erstdiagnose <u>und</u> Therapieversagen auf Immuntherapie mit Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin* <u>oder</u></li> <li>- Primär refraktärer Verlauf d.h. kein Erreichen einer hämatologischen CR nach Standardinduktion (Phase I und II) und mindestens einer Konsolidierung <u>und</u> Therapieversagen auf Immuntherapie mit Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin* <u>oder</u></li> <li>- refraktäres Rezidiv d.h. jegliches Rezidiv, das auf eine Salvage-Therapie unter Einbeziehung von Immuntherapie mit Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin nicht angesprochen hat* <u>oder</u></li> <li>- Rezidiv nach allogener HSZT (mindestens 100 Tage nach Transplantation und ohne Anhalt für aktive GvHD und mindestens 30 Tage nach Absetzen immunsuppressiver Medikamente vor Leukapherese)</li> </ul>
	<b>Option der allogenen SZT<sup>1</sup> geprüft</b>	- ggf. Prüfung der Option einer zweiten allogenen HSZT
	<b>keine limitierende(n) Kontraindikation(en)</b>	<p><u>Orientierende Parameter</u></p> <p>Leber: Bili &lt; 2,0 mg/dl, bei bekanntem Meulengracht &lt; 3,0 mg/dl; Transaminasen ≤ 2,5 - 5 x ULN</p> <p>Herz: LVEF &gt; 40% bis 50% gemessen im Echo</p> <p>Lunge: keine oder nur Grad 1 Dyspnoe und O<sub>2</sub>-Sättigung &gt; 91% gemessen mit dem Pulsoxymeter</p> <p>Infektionen: keine unkontrollierte Infektion, keine aktive Hepatitis B oder C, keine HIV-Infektion</p> <p>Neurologie: keine ZNS-Radiatio in den letzten 4 Wochen, anamnestisch keine Krampfanfälle, keine zerebrale Ischämie oder Blutung, keine Demenz</p> <p>Nach allo SZT: keine aGvHD Grad 2-4 und keine extensive cGvHD, keine DLI in den letzten 2 Wochen; Keine T-Zell-Antikörper wie Alemtuzumab in den letzten 8 Wochen</p> <p>Schwangerschaft und Stillen sind ausgeschlossen</p>

## Indikation – B-Vorläufer-ALL (Kinder und Jugendliche)

erfüllt	Kriterium	Erläuterung
	<b>B-Vorläufer-ALL</b>	CD19 positiv
	<b>Alter</b>	< 18 Jahre
	<b>Refraktärität / Rezidiv</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Primär refraktärer Verlauf d.h. kein Erreichen einer hämatologischen CR* nach Standardinduktion, Konsolidierung und mindestens eines intensiven Salvage-Chemotherapieblocks und Therapieversagen auf Immuntherapie mit Blinatumomab** <u>oder</u></li> <li>- refraktäres Rezidiv d.h. kein Erreichen einer CR*<sup>1</sup> nach Standardinduktion in der Rezidivtherapie, Konsolidierung und mindestens einer Salvage-Therapie, mit Therapieversagen auf Immuntherapie mit Blinatumomab*<sup>2</sup> <u>oder</u></li> <li>- zytomorphologisches Rezidiv nach allogener HSZT (mindestens 100 Tage nach Transplantation und ohne Anhalt für aktive GvHD und mindestens 30 Tage nach Absetzen immunsuppressiver Medikamente vor Leukapherese).</li> </ul>
	<b>Option der allogenen SZT<sup>1</sup> geprüft</b>	
	<b>keine limitierende(n) Kontraindikation(en)</b>	<p><u>Orientierende Parameter</u></p> <p>Leber: Bili &lt; 2,0 mg/dl, bei bekanntem Meulengracht &lt; 3,0 mg/dl; Transaminasen ≤ 2,5 - 5 x ULN</p> <p>Herz: LVEF &gt; 40% bis 50% gemessen im Echo</p> <p>Lunge: keine oder nur Grad 1 Dyspnoe und O<sub>2</sub>-Sättigung &gt; 91% gemessen mit dem Pulsoxymeter</p> <p>Infektionen: keine unkontrollierte Infektion, keine aktive Hepatitis B oder C, keine HIV-Infektion</p> <p>Neurologie: keine ZNS-Radiatio in den letzten 4 Wochen, anamnestisch keine Krampfanfälle, keine zerebrale Ischämie oder Blutung, keine Demenz</p> <p>Nach allo SZT: keine aGvHD Grad 2-4 und keine extensive cGvHD, keine DLI in den letzten 2 Wochen; Keine T-Zell-Antikörper wie Alemtuzumab in den letzten 8 Wochen</p> <p>Schwangerschaft und Stillen sind ausgeschlossen</p>

\* Definition der CR entsprechend Kriterien der Zulassungsstudie; dies kann von den Kriterien der gültigen Studienprotokolle der Studiengruppen der GPOH für Ersterkrankungen bzw. Rezidive abweichen

\*\*vorbehaltlich der Zulassung und wenn keine Kontraindikation gegen Blinatumomab besteht.

### 5.13 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	07.01.2019
Stellungnahme zu	Tiasgenlecleucel / Kymriah®
Stellungnahme von	<i>Janssen-Cilag GmbH Johnson &amp; Johnson Platz 1 41470 Neuss</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt als Hersteller von Ibrutinib Stellung. In dem vorliegend zur Bewertung stehenden Indikationsgebiet „diffus großzelliges B-Zell-Lymphom“ sind mehrere Ibrutinib-Studien am Laufen und es hat bereits eine frühe Beratung beim G-BA stattgefunden (Vorgangsnummer 2016-B-024).	

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Bericht S. 10	<p><u>Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation</u></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass der pU die Patienten über 80 Jahre alt nicht aus der Inzidenzberechnung ausschließt, obwohl sie vermutlich nicht in das Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel fallen. Das IQWiG versucht die Anzahl Patienten über 80 Jahre jedoch nicht zu quantifizieren und kommt bei der Gesamtbewertung zur folgenden Schlussfolgerung „Die vom pU angegebene Spanne der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt eine Unterschätzung dar unter der Annahme, dass sie nicht durch die Unsicherheiten aufgewogen wird.“ [1].</p> <p>Anmerkung Janssen:</p> <p>In einer im Jahr 2017 von Janssen beauftragten Kassendatenanalyse (unveröffentlicht) wurde festgestellt, dass 24% der inzidenten Patienten mit DLBCL über 80 Jahre alt sind. In der gleichen Analyse liegt der Anteil der inzidenten erwachsenen Patienten über 60 bzw. 70 Jahre bei 78% bzw. 58%, was durchaus vergleichbar ist mit den Angaben vom pU im Dossier. Die in den Kassendaten ermittelten Angaben werden durch die Veröffentlichung „Incidence of haematological malignancy by subtype: a report from the Haematological Malignancy Research</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Network“ (HMRN) von Smith et al. hinsichtlich der Altersverteilung bestätigt. Das HMRN ist eine bevölkerungsbasierte Patientenkohorte mit Daten von circa 4 Millionen Personen aus Großbritannien. Zwischen September 2004 und August 2012 waren bei der Diagnose 25% der Patienten mit DLBCL älter als 78,2 [2].</p> <p>In der neuesten Onkopedia-Leitlinie für DLBCL (Version von November 2018) wird eine Behandlung mit CAR-T-Zellen zwar empfohlen, jedoch nicht für „sehr alte“ Patienten über 80 Jahre [3]. Ein Ausschluss der Patienten über 80 Jahre aus der Berechnung der Zielpopulation ist dementsprechend gerechtfertigt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Mit 24% ist der Anteil Patienten über 80 Jahre alt im hier zur Bewertung stehenden Indikationsgebiet nicht unerheblich und sollte bei der Festlegung der Zielpopulation betrachtet werden.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Quellen bei der Bestimmung der Ober- und Untergrenzen für die Anzahl neu diagnostizierter Patienten mit DLBCL schließen auch Patienten mit anderen Formen des diffusen B-Zell-Lymphoms ein. Zudem ist die Übertragbarkeit der ermittelten Inzidenzrate auf den deutschen Versorgungskontext unsicher, da nur eine der verwendeten Quellen</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>auch Ergebnisse eines deutschen Registers enthält.</p> <p>Für die Bestimmung des Vorliegens eines Rezidivs oder Refraktärität auf die Erstlinientherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer die Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) heran. Die Angaben der Leitlinie beziehen sich jedoch nur auf das Ereignis Rezidiv. Weiterhin lässt sich der Quelle nicht entnehmen, dass sich der Anteilswert auf die Erstlinientherapie bezieht. Zudem geht aus der Leitlinie die Methodik für die Bestimmung des aufgeführten Anteilswertes von 30 % und die zugehörige Beobachtungsdauer nicht hervor.</p> <p>Bei der Ermittlung des Anteils der für eine autologe SZT ungeeigneten Patienten schließt der pharmazeutische Unternehmer auch sehr alte Patienten (über 80 Jahre) mit ein, die jedoch nicht Teil der Zielpopulation von Tisagenlecleucel sind.</p> <p>Bei der Bestimmung des Vorliegens eines Rezidivs auf eine Zweitlinien-Chemotherapie bei Transplantations-ungeeigneten Patienten bezieht sich der ermittelte Anteilswert aus der verwendeten Publikation von El Gnaoui et al. nicht ausschließlich auf die Zweitlinientherapie. Zudem ist unsicher, inwieweit die Patientenpopulation dieser Studie dem deutschen Versorgungskontext entspricht, da ausschließlich Patienten mit einem CD20-positivem DLBCL eingeschlossen wurden und 35 %</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>der Patienten mit biologischen bzw. experimentellen Therapien vorbehandelt waren. Darüber hinaus ist die Patientenzahl mit nur n = 33 gering und die mediane Beobachtungsdauer mit 28 Monaten begrenzt. Durch die kurze Beobachtungszeit ist tendenziell von einer Unterschätzung des Anteilswertes auszugehen, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass bei einer längeren Beobachtung weitere Patienten ein Rezidiv entwickeln.</p> <p>In einem weiteren Rechenschritt verwendet der pharmazeutische Unternehmer die Studie CORAL um den Anteilswert der Patienten mit einer Refraktärität auf die Zweitlinientherapie zu bestimmen. Hierfür zieht er den Umkehrwert der Patienten heran, die auf die Zweitlinientherapie eine Remission erreichten. Dabei berücksichtigt der Unternehmer sowohl Patienten mit einer CR als auch einer PR. Diese Vorgehensweise ist nicht adäquat, da Sterbefälle nicht einbezogen werden. Der so ermittelte Anteilswert von 37 % bezieht er auf Patienten, die für eine autologe SZT geeignet sind und Patienten, die für die autologe SZT nicht infrage kommen. Die Annahme, dass der Anteilswert auf beide Patientenpopulationen übertragbar ist, ist mit Unsicherheiten behaftet. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt weiterhin keine Patienten, die ein Rezidiv oder eine Refraktärität auf eine spätere Therapielinie zeigen, was tendenziell zu einer Unterschätzung führt.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für die Bestimmung des Anteils der Patienten, die trotz Remission in der Zweitlinientherapie keine autologe SZT erhalten und der Patienten, die nach der autologen SZT ein Rezidiv erleiden, trifft der pharmazeutische Unternehmer verschiedene Annahmen bezüglich der Anteilswerte der Patienten, welche nicht nachvollziehbar sind und für die keine Begründung vorliegt.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung sind die ermittelten Patientenzahlen mit Unsicherheiten behaftet und stellen tendenziell eine Unterschätzung dar.</p>

## Literaturverzeichnis

1. IQWiG. 2019. Tisagenlecleucel (diffuses großzelliges B-ZellLymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2575/2018-09-15\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Tisagenlecleucel-DLBCL-D-375.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2575/2018-09-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Tisagenlecleucel-DLBCL-D-375.pdf)
2. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, Patmore R, Jack A & Roman E. 2015. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. British journal of cancer 112(9): 1575-1584.
3. Onkopedia. 2018. Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@view/html/index.html>

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Tisagenlecleucel (DLBCL)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 29. Januar 2019

von 10.00 Uhr bis 11.27 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH**:

Herr Dr. Schill  
Herr Dr. Voss

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

Frau Dr. Sager  
Frau Dr. Rancea

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Celgene GmbH**:

Frau MacDonald  
Frau Dr. Wunderle

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

Herr Dr. Eißmann  
Herr Stolskij

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

Frau Leisten  
Herr Dr. Tomczkowski

Angemeldeter Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Firma **Medac GmbH**:

Herr Dr. Erdmann  
Frau Dr. Reim

Angemeldeter Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Firma **Miltenyi Biotec GmbH**:

Herr Dr. Overstijns  
Frau Dr. Preußner

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

Frau Dr. Schmidt  
Frau Schwarz  
Herr Dr. Schwenke  
Frau Dr. Skorupa

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

Herr Dr. Dünzinger  
Herr Ladinek

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Servier Deutschland AG**:

Frau Glaser  
Frau Tober

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Anton  
Herr Dr. Reinhard

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT)**:

Herr Prof. Dr. Dreger  
Herr Prof. Dr. Kröger

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

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

Angemeldete Teilnehmer der **German Lymphoma Alliance (GLA):**

Herr Prof. Glaß

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

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns im Stellungnahmeverfahren Kymriah, erstes Car-T-Zellprodukt. Deshalb gibt es eben einen relativ großen Andrang und großes Interesse auch von verschiedenen pharmazeutischen Unternehmen und Fachgesellschaften.

Wir haben heute die mündliche Anhörung. Basis der mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 17. Dezember 2018, die Sie kennen. Wir haben Stellungnahmen dazu zum einen von Novartis Pharma als pharmazeutischen Unternehmer, zum anderen eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation und der German Lymphoma Alliance, GLA. Außerdem haben wir Stellungnahmen von MSD Sharp & Dohme, von Roche Pharma, von Servier, von Bluebird Bio Germany, von Gilead Sciences, von Celgene, von Miltenyi Biotec GmbH, von Janssen-Cilag, von Medac, vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Wir müssen zunächst die Anwesenheit feststellen. Das wird jetzt ein bisschen länger dauern, weil ja auch sehr viele da sind. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten Frau Dr. Schmidt, Frau Schwarz, Herr Dr. Schwenke und Frau Dr. Skorupa da sein – jawohl –, für Roche Herr Dr. Dünzinger und Herr Ladinek – ja –, für Servier Frau Glaser und Frau Tober – ja –, für Medac Herr Dr. Erdmann und Frau Dr. Reim – ja –, für Bluebird Frau Dr. Sager und Frau Dr. Rancea – ja –, dann Herr Dr. Eißmann sowie Herr Stolskij für Gilead – ja –, Frau Dr. Wunderle für Celgene, dann Herr Dr. Overstijns und Frau Dr. Preußner von Miltenyi Biotec – jawohl –, dann Herr Anton und Frau Dr. Reinhard für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie – ja –, Herr Professor Wörmann sowie Herr Professor Borchmann für die DGHO – ja –, Herr Professor Dreger für die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation – ja – sowie Herr Professor Kröger – er ist noch nicht da, er fehlt noch; gut –, dann Herr Professor Glaß für die German Lymphoma Alliance – ja – und Frau Leisten für Janssen-Cilag

(Herr Dr. Tomeczkowski: Sie kommt gleich!)

– Sie kommt gleich; gut. Aber dafür ist Herr Dr. Tomeczkowski da; er hat nämlich gerade gerufen, sie komme gleich. Schließlich sind Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner für den vfa da sowie Frau Dr. Reim für Medac. – Lungert jetzt noch irgendjemand hinten herum, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann haben wir die vorläufige Anwesenheit festgestellt und können in die Anhörung einsteigen.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer einleitend das Wort. Ich will nur sofort adressieren, was für uns oder insbesondere für mich besonders relevante Fragestellungen sind. Von den Klinikern würde mich interessieren, wie derzeit der Umgang mit den Car-T-Zell-spezifischen Nebenwirkungen, beispielsweise Zytokinfreisetzungssyndrom und neurologische Nebenwirkungen, im klinischen Versorgungsalltag gehandelt wird. Das ist ja eine ganz wichtige Frage, weil wir auch im GSAV da entsprechende Ermächtigungen bekommen, um das eben durch entsprechende Richtlinie abstrakt-generell zu regeln.

Ferner würde mich interessieren, selbstverständlich bezogen auf den Wirkstoff, welcher Stellenwert Kymriah im Therapiealgorithmus der hier zur Diskussion stehenden Indikation zugeordnet wird. Wie schätzen Sie das mögliche kurative Potenzial von Kymriah vor dem Hintergrund der eigentlich generell vorliegenden palliativen Therapiesituation ein?

Vom pU würde mich interessieren – das ist jetzt vielleicht auch schon in die Einleitung adressiert –, warum in Ihrem eingereichten Dossier nur die Daten der infundierten Patienten der JULIET-Studie berücksichtigt wurden und nicht alle in die Studie eingeschlossenen Patienten, obwohl die Relevanz der ITT-Population bereits im Rahmen der EMA-Bewertung ausführlichst diskutiert worden ist.

Dann würde mich interessieren, ob bereits Abstimmungen mit der EMA bezüglich der beauftragten Registerstudien stattgefunden haben, ferner die Antworten auf folgende Fragen: Welche Qualifikationsmaßnahmen müssen die Zentren für die Anwendung der Car-T-Zellen erfüllen? Wie viele Zentren befinden sich derzeit im Qualifizierungsprozess? Das haben Sie ja dankenswerterweise angestoßen, weil Sie davon ausgehen, dass das nichts für die Anwendung in der breiten Praxis ist, nach dem Motto: Probieren wir es einfach mal! Vielleicht können Sie das in Ihrem Einleitungsstatement schon adressieren. – Wer möchte beginnen? – Bitte schön. Dann hören wir Frau Schmidt.

**Frau Dr. Schmidt (Novartis):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Zur Einleitung möchte ich gerne drei Punkte adressieren und auch die von Ihnen, Herr Professor Hecken, angesprochene Fragestellung einbinden. Mir sind drei Dinge wichtig. Zum Ersten: Wie ist die Wirkweise von Kymriah? Zum Zweiten: Welche Patienten werden behandelt? Und zum Dritten: Wie ist die Wirkung von Kymriah bei diesen Patienten? Zuerst ganz kurz zur Vorstellung des Teams, das mich heute begleitet. Das ist zum einen Frau Schwarz, die das Dossier betreut hat, zum anderen sind es Herr Dr. Schwenke für statistische Fragestellungen und Frau Dr. Skorupa für die medizinische Fragestellung.

Jetzt zu den drei Punkten. Was ist Kymriah? Kymriah ist ein erster Vertreter der sogenannten Car-T-Zelltherapie. Das ist ein völlig neuartiger, innovativer Therapieansatz. Diese Car-T-Zellen werden patientenindividuell hergestellt. Was bedeutet das genau? Dem Patienten wird Blut entnommen. Aus dem Blut werden die Abwehrzellen, die Immunzellen, aufgereinigt und im Labor so ausgerüstet, dass diese Zellen, wenn sie dem Patienten wieder zurückgegeben werden, ganz zielgerichtet den Tumor erkennen und zerstören können. Das heißt, der Patient, das Immunsystem des Patienten, wird in die Lage versetzt, den Tumor zielgerichtet zu bekämpfen.

Um welche Patienten handelt es sich? Wir haben jetzt das Indikationsgebiet des diffus großzelligen B-Zelllymphoms. Wir haben hierbei eine Zulassung für Patienten, die bereits zwei Behandlungstherapien erfolglos durchlaufen haben. Das heißt, diese Patienten sind in einer rein palliativen Therapiesituation. Ihr Überleben beträgt wenige Monate, und der Bedarf nach einer Therapie ist lebensnotwendig.

Wie ist die Wirkung bei diesen Patienten? Wir haben zur Zulassung, dem Therapiekontext geschuldet, eine einarmige Studie vorliegen. Es ist eine internationale Studie, in der auch Patienten aus Deutschland eingebunden wurden, und die Zweijahresdaten zeigen, dass nach zwei Jahren noch 40 Prozent der Patienten am Leben sind. Die Überlebenskurve bildet ein stabiles Plateau, was wir von kurativen Therapien kennen.

Der EMA wurde ein historischer Vergleich vorgelegt. Auch dem Dossier wurde dieser historische Vergleich beigelegt, wobei für uns in Bezug auf das Dossier speziell wichtig war, dass wir wirklich alle Studien im Anwendungsgebiet von Kymriah erfasst haben. Somit haben wir zusätzlich 4 000 Studien gescreent. Schaut man sich nun den Vergleich von Kymriah mit diesen historischen Kontrollen an, so ist die Überlebenszeit um das Doppelte verlängert, und die Anzahl derjenigen Patienten, die eine langanhaltende komplette Remission haben, ist fünfmal so hoch in den Studien. Wir haben alle Daten vorgelegt, und wir haben auch die Daten zu Enrolled Patients und zu Infused Patients vorgelegt, weil ich denke, beide Patientenpopulationen haben ihren Stellenwert, die Enrolled Patients dafür, das Gesamttherapiekonzept zu beurteilen, und die infundierten Patienten, um auf die Wirksamkeit zu schauen. Egal, welche Analysen man durchführt, man sieht immer wieder: Diese Überlebenskurve bildet ein stabiles Plateau, was wir von kurativen Therapien kennen.

Die Nebenwirkungen – ich denke, darauf werden wir später noch im Detail eingehen – sind in der Regel von kurzer Dauer. Sie sind von erfahrenen Ärzten mit vertrautem und bekanntem Vorgehen behandelbar und bilden sich zurück.

Zusammengefasst zeigt sich, dass Kymriah bei den rezidierten refraktären DLBCL – ich kürze es jetzt einmal so ab, bevor ich weiter darüber stolpere – zu einer sprunghaften Verbesserung für die Patienten führt. Die Daten zur Ansprechrate und zum Gesamtüberleben sind robust. Es kommt zu einer Stabilisierung der Überlebenskurve, wie wir sie von heilenden Therapien kennen, und es zeigt sich eine erhebliche Lebensverlängerung. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. Dann wiederhole ich einfach die Frage, die ich eingangs schon gestellt hatte. Ich vermute, dass Herr Schwenke sie beantworten wird: Warum sind die Daten der infundierten Patienten der JULIET-Studie, die im eingereichten Dossier nicht zu finden sind, obwohl hier eine Relevanz dieser ITT-Population bereits im Rahmen der EMA-Studie signalisiert wurde, jetzt in den Unterlagen nicht zu finden? Können Sie dazu zwei, drei Takte sagen?

**Herr Dr. Schwenke (Novartis):** Letztendlich muss man erst einmal sehen: Wir schauen uns hier todkranke Patienten an. Es gibt in der Tat auf der einen Seite die infundierten Patienten, das heißt die behandelten Patienten, die man in einarmigen Studie üblicherweise anschaut, und auf der anderen Seite die All Enrolled, das heißt die ITT-Population, wenn man sie so nennen will. Das Spezielle in dieser Therapiesituation ist, dass zwischen dem Einschluss der Patienten in die Studie und der Infusion ein gewisser Zeitraum besteht. Diesen Zeitraum hat man natürlich in jeder Studie; allerdings beträgt er üblicherweise nur wenige Tage, während es hier eben eine längere Zeit ist, weil die maßgeschneiderte Therapie ja zunächst einmal produziert werden muss.

Es ist so, dass für die genaue Selektion der Patienten für die Therapie wichtig ist, dass bei der All-Enrolled-Population die Antwort auf die Frage herauskommt, welche Wirksamkeit die All-Enrolled-Population zeigt, um einfach zu sehen, was mindestens an Überleben da sein muss, damit die Patienten von der Therapie noch profitieren. In der Studie war es so, dass wir ein Einschlusskriterium hatten, dass die Patienten eine Überlebenszeit von mindestens zwölf Wochen haben mussten. Natürlich kann man den Patienten nicht ansehen, wann sie sterben.

Bei dem Full Analysis Set, also den behandelten Patienten, geht es darum, den wirklichen Behandlungseffekt der Therapie zu zeigen. Deswegen haben wir im Vordergrund das Full Analysis Set und auch hier alle historischen Vergleiche dargestellt und jetzt in der Stellungnahme eben aufgrund des Hinweises des G-BA-Reports auch die All-Enrolled-Population dargestellt. Was man insgesamt sieht, ist der Fakt, dass sich in beiden Populationen dieses Plateau entwickelt. Das heißt, in beiden Populationen sieht man die Patienten, die Langzeitüberleben zeigen, die eben diese Perspektive auf Heilung haben, nur parallel verschoben um die Patienten, die eben nicht infundiert wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Meidtnr, bitte.

**Frau Meidtnr:** Ich hätte gleich auch eine Frage zur ITT-Auswertung zum Gesamtüberleben. Mir ist hier unklar, wie das Überleben bei Patienten, die vor Infusion aus der Studie ausgeschieden sind, nachbeobachtet wurde. Weiterhin liegen für die ITT-Auswertung keine Angaben zum Zensierungsgrund vor. Können Sie dazu zusätzliche Angaben machen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wieder Herr Schwenke, bitte.

**Herr Dr. Schwenke (Novartis):** Von denjenigen Patienten, die nicht infundiert wurden – das waren ja eine Handvoll Patienten; das haben wir ja auch in der Stellungnahme genau aufgeführt –, sind einige Patienten verstorben, die dann natürlich nicht weiterverfolgt wurden. Diejenigen Patienten, die nicht infundiert wurden, wurden dann zu einem frühen Zeitpunkt zensiert, weil sie dann aus der Studie herausgegangen sind, weil sie eben nicht infundiert werden konnten, das heißt auch nicht langzeitnachbeobachtet. – Beantwortet das Ihre Frage?

**Frau Meidtnr:** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Das war es dann?

**Frau Meidtnr:** Darf ich dann gleich eine zweite Frage stellen?

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

**Frau Meidtnr:** Sie sind gerade auf den historischen Vergleich auch mit der CORAL-Studie eingegangen. Hierzu habe ich ebenfalls eine Frage, und zwar folgende: In der Stellungnahme, in der Abbildung, die Sie auch erwähnt haben, stellen Sie für das Gesamtüberleben einen historischen Vergleich der JULIET-Studie mit der CORAL-Studie ab dem Zeitpunkt des Auftretens des letzten Rezidivs dar. In die JULIET-Studie wurden die Patienten allerdings nicht zum Zeitpunkt der Feststellung des letzten Rezidivs, sondern erst später eingeschlossen. Daraus ergibt sich für die Studienteilnehmer der JULIET-Studie im Vergleich zu denen der CORAL-Studie ein Zeitraum zwischen Auftreten des letzten Rezidivs und dem Einschluss in die Studie, in dem sie praktisch unsterblich waren, weil die Studienteilnehmer diesen Zeitraum überlebt haben mussten, um in die Studie eingeschlossen zu werden. Wie schätzen Sie die Validität des Vergleichs, insbesondere unter Berücksichtigung des Immortal Time Bias ein, und wie lang war der Zeitraum zwischen Auftreten des letzten Rezidivs und Einschluss in die Studie?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Novartis):** In der Tat ist es so, dass wir für die CORAL-Studie nur die Daten ab dem letzten Rezidiv haben. Wir haben dann in dem historischen Vergleich eben genau diese Darstellung gewählt, das heißt ab dem letzten Rezidiv, und dieses Datum wurde in der JULIET-Studie ja auch erhoben. Das heißt, wir wissen, wann das Datum des letzten Rezidivs war, und konnten so beide Studien gegenüberstellen.

Wir haben verschiedenste Konstellationen für den historischen Vergleich; wir haben verschiedene Populationen. Sie haben ja auch gesehen, wir haben die SCHOLAR-Studie, wir haben die Eyre-Studie, wir haben eben die CORAL-Studie in zwei Ausprägungen. Historische Vergleiche haben ganz prinzipiell ein Problem, dass die Populationen nicht identisch sind. Das heißt, man muss immer mit irgendwelchen Limitationen umgehen. Hier ist der Vorteil, dass wir so viele verschiedene historische Vergleiche rechnen und damit zeigen konnten: Alle diese Patienten, die in den historischen Vergleich eingeflossen sind, sind Patienten aus dem Anwendungsgebiet.

Egal welchen Vergleich man sich anschaut, egal in welcher Konstellation man sich das anschaut: Es zeigt sich erstens immer das Plateau für die JULIET-Studie. Dieses Plateau zeigt sich in den Kontrollen nicht, und wir haben immer diesen sehr großen Überlebenseffekt, und das ist sehr robust.

Vielleicht dazu noch Folgendes: Bei der EMA wurde ja auch ein Matching-adjusted indirect Comparison eingereicht, das heißt eine Adjustierung für gewisse Baseline-Faktoren vorgenommen. Auch hier sieht man durch die Bank immer konsistente Ergebnisse. In der Tat ist es so, dass bei dieser Adjustierung bessere Ergebnisse herauskommen, was im Umkehrschluss heißt, dass die JULIET-Population eher schlechter dran war als in den anderen Studien. Das heißt, wenn man alles zusammenführt und sich das Gesamtbild anschaut, sieht man eben diesen Vorteil konsistent und robust.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, Frau Meidtner? – Dann würde ich den pU noch einmal fragen, wie es mit den EMA-Auflagen aussieht, einfach nur, damit wir es auch mit Blick auf mögliche Befristungen zu Protokoll nehmen können: Hat es bereits Abstimmungen, bezogen auf die beauftragten Registerstudien, gegeben, und wie sieht es mit den Zentren und den Qualifikationsmaßnahmen aus? Damit haben wir die beiden Fragen abgehakt. Anschließend würde ich in Richtung der Praktiker nach dem Stellenwert der Therapie und Nebenwirkungen überschwenken wollen. – Wer macht das?

**Frau Dr. Skorupa (Novartis):** Zunächst ein paar Worte zu dem Register: Das Register soll gemäß der EMA-Auflage mit dem Wunschpartner, der EBMT, durchgeführt werden. Wir sind hierzu in fortgeschrittenen Verhandlungen mit der EBMT und hoffen auf einen baldigen Start, auf jeden Fall noch dieses Jahr.

Die zweite Sache, die Sie ansprachen, war die Zentrenqualifizierung. Hier wurde von der EMA ein umfassender Risikomanagementplan beauftragt, den wir umsetzen. Konkret heißt das, dass wir die Kliniken, die Car-T-Zellen anwenden werden, durch unsere Teams aufwendig schulen. Der Risikomanagementplan konkret umfasst eine Schulung zum Zytokinfreisetzungssyndrom und zu neurologischen Ereignissen. Es gibt einen Patientenleitfaden, es gibt aber auch eine Patientennotfallkarte. Zu guter Letzt – das ist sehr wichtig – gibt es auch einen Leitfaden für die Kliniken, wie mit dem finalen Produkt umgegangen werden soll, wenn es angeliefert wird, um sicherzustellen, dass es den richtigen Patienten erreicht und an der Klinik eben richtig gehandhabt wird. Im Rahmen

dieses Prozesses sind wir im Moment gerade aktiv, verschiedene Kliniken in Deutschland zu aktivieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kuhn, bitte.

**Herr Kuhn:** Ich habe dazu eine Nachfrage. Das heißt, so habe ich dem entnommen, die mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten werden momentan noch nicht in das EBMT-Register eingeschlossen?

**Frau Dr. Skorupa (Novartis):** Das EBMT-Register ist aktiv. Es gibt eine Möglichkeit zur Dokumentation von Car-T-Zellen, aber noch nicht spezifisch in Abstimmung mit unseren Vorgaben, sprich dem, was wir mit der EMA vereinbart haben.

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

**Frau Dr. Grell:** Ich habe noch mal eine Nachfrage zu den Alternativen, insbesondere vielleicht an Herrn Professor Dreger der Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation. Mir ist im EPAR aufgefallen, dass es doch bei 7 oder 8 Prozent der Patienten, je nachdem, wie man das rechnet, bei denen es unter der Bridging-Therapie, also indem sie auf die Car-T-Zellen gewartet haben, was ja in den Studien zum Teil sehr lang war, eine komplette Remission gab. Partielle Remissionen lagen so um 15 Prozent. Wenn ich mir dann anschau, wie die Einschlusskriterien waren, dann waren es ja doch Patienten, die eine gute Organfunktion, einen guten Performance-Status und eine gute Knochenmarksreserve hatten. Da habe ich mich immer gefragt, ob eigentlich die Einschätzung des Arztes, dass all diese Patienten nicht hätten knochenmarkstransplantiert werden können, nach diesen Daten noch richtig ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Dreger (DAGKBT):** Es ist richtig, dass natürlich Selektionskriterien in die Studie eingeflossen sind. Aber das Gleiche gilt halt auch für Patienten, die potenziell transplantierbar wären. Da gibt es ja Einschränkungen auch vonseiten der Organfunktion, von der Komorbidität, vom Alter her, vor allem aber auch von der Spenderverfügbarkeit her. Also, wenn dieses Ereignis auftritt, dass prinzipiell eine Transplantations- oder auch parallel vielleicht eine Car-T-Zellindikation da wäre, muss ja dann zunächst ein Spender gefunden werden. Das ist ein Prozess, der ebenfalls einige Monate in Anspruch nehmen kann. Während dieser Zeit gehen eben bei der Selektion hin zur allogenen Stammzelltransplantation auch Patienten verloren.

Wenn man sich entsprechende Auswertungen anschaut – so furchtbar viele gibt es nicht –, so wurde zum Beispiel im Nachgang der CORAL-Studie geschaut, wie viele Patienten, die dann letztlich nach einer autologen Transplantation rezidierten, und wie viele Patienten, die nicht zur autologen Transplantation kamen, weil sie vorher progredient waren, tatsächlich einer allogenen Transplantation zugeführt werden konnten. Das waren halt letztlich doch nur Prozente jenseits der 20 Prozent nach unten. Der Einfluss der allogenen Stammzelltransplantation auf das Outcome der progredienten Patienten war kein großer, wenn er überhaupt so nachweisbar war. Signifikant war er nicht. Aber gemessen am Gesamt-Outcome der Patienten, die entweder nach autologer Transplantation oder vorher schon progredient waren, war der Effekt der allogenen Transplantation ein relativ geringer.

Zwar war das Überleben besser, aber es waren halt nur wenige Patienten, die es dahin geschafft haben, aus den genannten Gründen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Dreger. – Herr Wörmann und Herr Glaß.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben heute relativ viel geballte Kompetenz mit. Die größte Studie zur allogenen Transplantation bei der DLBCL wurde von Herrn Professor Glaß publiziert, eine randomisierte Studie, die gerade vom IQWiG befundet wird. Vielleicht sollte er auch dazu noch antworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. – Bitte schön, Herr Professor Glaß.

**Herr Prof. Dr. Glaß (GLA):** Die Frage, die Sie adressieren, ist heute die entscheidende Frage, viel wichtiger als die Frage der Nebenwirkungen, die eigentlich, um das mal kurz vorwegzunehmen, meines Erachtens für die Zentren, die solche Behandlungen durchführen, händelbar sind. Aber die Indikationsstellung und die differentielle Indikationsstellung Car-T-Zellen, andere Therapieverfahren wie allogene Transplantation, in Zukunft wahrscheinlich auch neue Medikamente, die gerade im Zulassungsverfahren sind – das werden die entscheidenden Fragen sein. Die Frage, die Sie stellen, ist auch nicht einfach zu beantworten, selbst von jemandem, der sich sehr lange in diesem Feld bewegt.

Wir haben eine prospektive Studie zur allogenen Stammzelltransplantation durchgeführt, ziemlich genau in demselben Indikationsgebiet, in dem die Car-T-Zellen angewendet werden. Die Patientencharakteristika sind zu denen der JULIET-Studie, was die Krankheitssituation angeht, sehr vergleichbar, aber man muss sagen – das ist, meine ich, der wichtige Punkt –: Die Patienten waren in der Regel deutlich jünger als die Patienten in der JULIET-Studie, sodass man, wenn man das miteinander vergleichen möchte, Folgendes zu konstatieren hat: Man hat eine Situation, dass in unserer Studie mit der allogenen Stammzelltransplantation bei ähnlicher Krankheitssituation auch fast ähnliche Ergebnisse herausgekommen sind. Aber es gibt sicherlich in der JULIET-Studie sehr viele Patienten, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht infrage gekommen wären, weil sie älter waren, weil sie Komorbiditäten hatten, und das ist meines Erachtens der wichtige Punkt.

Insgesamt muss man sagen, dass der Aspekt des Verlustes von Patienten zwischen dem ersten Screening, der Idee, der Patient befinde sich in der Situation, in der er so etwas brauchen könnte, und der Anwendung der jeweiligen Therapie bei den Car-T-Zellen wie bei der allogenen Stammzelltransplantation ganz ähnlich ist. Wir haben da ein riesiges Graufeld, in dem wir nie genau wissen, was eigentlich passiert. In der JULIET-Studie sind 238 Patienten gescreent worden. Am Ende wirklich mit allem Drum und Dran ausgewertet waren 93 der Patienten. Wenn ich selbstkritisch bin, muss ich sagen, dass für die Studie, die ich zur allogenen Stammzelltransplantation durchgeführt habe, vermutlich ähnliche Sätze gelten. Damit haben wir das Problem, dass wir am Ende erst in der Zukunft, wenn so ein Register wirklich stabile und verlässliche Daten liefert, auf wissenschaftlicher Basis die differentielle Indikationsstellung gut vornehmen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Grell, beantwortet das Ihre Fragestellung?

**Frau Dr. Grell:** Ja, wir haben ja auch ein Drittel von den Patienten bei den Car-T-Zellen, die letztlich nicht infundiert wurden. Da stellt sich nun natürlich die Frage, nachdem die Zulassung in den USA erteilt wurde, weit vor Europa, wie viele Patienten da dann eigentlich nicht das für die Spezifikation vorgesehene Produkt erhalten haben oder nicht in der vorgesehenen Zeit von vier Wochen.

**Frau Dr. Skorupa (Novartis):** Vielen Dank für die wichtige Frage, da tatsächlich diese Unterscheidung der Enrolled-Population an dieser Stelle sehr wichtig ist. Wir agieren hier mit einem kryokonservierten Produkt, und unsere Herstellungszeit ist konsistent drei bis vier Wochen, wie wir es auch in allen Dokumenten im Moment angeben. Die genauen Infusionszeiten in der Routine entziehen sich unserer Kenntnis. Da wir mit dem kryokonservierten Produkt arbeiten, sowohl nach Apherese wie auch nach Herstellung, ist das dann letztlich Arztentscheidung.

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

**Frau Dr. Grell:** Ein Teil der Frage ist unbeantwortet geblieben. Ist es immer gelungen, den Car-T-Zellwert herzustellen, so wie es die Zulassungsbehörde vorgegeben hat?

**Frau Dr. Skorupa (Novartis):** Vielen Dank für die Nachfrage. – Wir haben in den Studien über 90 Prozent der Produkte erfolgreich herstellen können.

**Frau Dr. Grell:** Post-Marketing?

**Frau Dr. Schmidt (Novartis):** Die ersten Erfahrungen, die wir im Post-Marketing jetzt haben, bestätigen die Erfahrungen, die wir aus den klinischen Studien gewonnen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Da verstehe ich jetzt die Pressemitteilungen aus den USA nicht, dass es nicht gelungen ist, den Car-T gemäß den Qualifikationen zu produzieren, und es da noch Probleme gibt.

**Frau Dr. Schmidt (Novartis):** Sie sprechen jetzt die Pressemitteilung an. Da ist mir Folgendes wichtig zu sagen: Wir haben es hier mit der Herstellung aus lebenden Zellen zu tun. Dabei kann es immer zu Schwankungen in der Produktion kommen. Das ist ein komplexer Prozess, der damit beginnt, dass der geeignete Patient ausgewählt wird, dass auch Kostenerstattung erfüllt ist, dass dann die individuelle Herstellung erfüllt wird. Wenn Sie jetzt die Pressemitteilung ansprechen, so hatten wir eine kurze Phase nach der Zulassung, während der die Produktspezifikation auf 80 Prozent der Gesamtzellzahl gesetzt wurde. Dies wurde von der EMA rückadjustiert, zu der in den klinischen Studien gemachten Erfahrung von 70 Prozent Gesamtzellviabilität. Somit sind wir jetzt in der Phase, wie wir sie im Rahmen der klinischen Studien getestet haben, und auch bei den Erfahrungen, die wir im Rahmen der klinischen Studien gemacht haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe auch noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Die Spendersuche scheint ja ein wichtiger Faktor bei einem Patienten zu sein,

wenn hierbei sozusagen eine Therapie diskutiert wird. Mich interessiert, ob während der Wartezeit auf die Car-T-Zellen in der Studie die Spendersuche weiter durchgeführt oder eingestellt wurde. Wie ist es heute? Wird dann, wenn man sich für eine Car-T-Therapie entscheidet, die Spendersuche weiter fortgeführt, oder stellt man das auch ein, weil man sich für Car-T entschieden hat? Also, die Frage ist hier: Wenn es mögliche Alternativen gibt, entscheidet man sich dann zugunsten der Car-T-Therapie und verzichtet auf die Alternativen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann, bitte. – Ja, gut.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nicht, dass ich verwechselt werde.

(Heiterkeit)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann soll der pU beginnen.

**Frau Dr. Skorupa (Novartis):** Tatsächlich liegen uns dazu keine Informationen vor, weil im Rahmen der Studie nicht weiter erfasst wurde, ob eine parallele Spendersuche durch den Arzt durchgeführt wurde. Daher würde ich die Frage an die Kliniker weitergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ach, da sind wir doch bei Herrn Wörmann. – Bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die Indikationsstellung ist eine der kritischen Fragen. Deswegen haben wir in den Strukturkriterien, die wir Ihnen auch vorgelegt haben, verlangt, dass es eine Konferenz gibt, die sich explizit mit dieser Frage beschäftigt.

Ganz deutlich noch auf die Frage von Frau Grell: Die Gruppe von Patienten, die allogent transplantiert werden können, und die derjenigen, die Car-T-Zellen bekommen können, sind nicht komplett deckungsgleich. Ganz konkret: Refraktäre Lymphompatienten werden nicht transplantiert, weil die Chancen miserabel sind. Sie würden nur für Car-T-Zellen infrage kommen.

Die Frage, wie komplex die Auswahl eines Spenders bei einer allogenen Transplantation ist, hat Herr Dreger meines Erachtens sehr ausführlich diskutiert. Insofern sehen wir schon: Es kann eine überlappende Population geben. Nun ist die Suche nach einem Spender auch ein Aufwand, und dann, wenn man das mit einer Familie macht, auch eine psychische Belastung. Das heißt, die Entscheidung, was man tut, muss vorher fallen.

Ich würde ganz konkret Herrn Professor Borchmann bitten, dazu noch etwas zu sagen. Er hat, glaube ich, die meisten dieser Lymphompatienten in Deutschland bisher behandelt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO):** Ich habe gar nichts Neues hinzuzufügen; deswegen geht das schnell. Ich wollte nur noch mal aus der Praxis unterstreichen, dass das Kollektiv minimal überlappend ist; denn die allermeisten Patienten, mit denen wir heutzutage zu tun haben, sind, da wir mit den R-CHOP-basierten Therapien sehr effektive Primärtherapien haben, refraktär, also chemotherapiereluktant, sodass sich bei ihnen diese Frage nicht stellt. Zudem sind die meisten auch so alt, dass wir gar nicht über die allogene Transplantation primär nachdenken. Vielmehr braucht man erst einmal überhaupt eine Remission. Das ist der klinische Alltag.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kuhn, Frau Teupen.

**Herr Kuhn:** Ich habe noch eine Nachfrage zu den Spezifikationen. Jetzt haben Sie gesagt, die EMA habe jetzt nach Zulassung den Grenzwert für die viablen Zellen wieder auf 70 Prozent abgesenkt. Gibt es denn trotzdem Patienten, bei denen keine Herstellung eines spezifikationsgerechten Produktes möglich ist, und wie gehen Sie damit um? Also, bekommt der Patient das Produkt dann trotzdem?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Skorupa.

**Frau Dr. Skorupa (Novartis):** Vielen Dank. – Gerne erläutere ich das Vorgehen noch mal weiter. In den Unterlagen, unter anderem im EPAR, ist spezifiziert, dass eben genau diese Produktspezifikationen bei einem autolog hergestellten Zellpräparat erwartungsgemäß eine relativ große Spannbreite haben und das, was wir für die Zulassung eingereicht haben, den Erwartungen entspricht.

Wir rechnen jetzt mit Anpassung der Viabilitätskriterien, wie sie gerade eben von Frau Schmidt erläutert wurden, mit sehr wenigen Fällen, die außerhalb der Spezifikationen liegen. Aber wie Sie richtig anmerken, wird es solche Fälle gelegentlich geben. Wir haben deshalb auch frühzeitig nach Zulassung mit den Behörden ein Vorgehen vereinbart. In diesem Fall wird dann individuell das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Patienten und des individuellen Defekts des Produkts beurteilt. Nur dann, wenn man gemeinsam mit dem Arzt übereinkommt, dass das Präparat ein positives Risiko-Nutzen-Verhältnis für den Patienten hat, kann eine Einzelfallbehandlung stattfinden und das Präparat dennoch gegeben werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay? – Danke schön. – Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Wir haben noch eine Frage. Sie haben mit dem FACTLym und dem SF-36 Daten in der Hauptkohorte erhoben. Die Daten wurden nicht dargestellt, auch aufgrund der geringen Rücklaufquoten. Können Sie noch ein wenig zu den Effekten sagen und erklären, warum die Rücklaufquoten schon zu Baseline so extrem waren?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Schwarz, bitte.

**Frau Schwarz (Novartis):** Ja, das stimmt. Wir hatten zwei Fragebögen in der JULIET, zum einen den FACTLym und zum anderen den SF-36. Beides sind validierte Fragebögen. Wir haben auch die Daten im Dossier dargestellt. Man sieht, dass es schon nach drei Monaten eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität gibt. Sie ist so hoch, dass sogar 40 Prozent der Patienten eine klinische relevante Verbesserung haben, und sie verbessert sich mit der Zeit auch weiter. Die Rücklaufquoten betragen ungefähr 80 Prozent bei jeder Visite.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Sixtensson.

**Frau Sixtensson:** Dazu habe ich eine Frage. Sie sprechen jetzt hier nur die therapierten Patienten an. Haben Sie auch Angaben zu denjenigen, die nicht therapiert wurden? Zu Baseline wurden ja die Fragebogen allen Patienten ausgeteilt, aber im Verlauf der Studie beobachten Sie nur noch jene weiter, die therapiert wurden. Können Sie Angaben machen, ob sich zu Baseline vielleicht auch schon die Lebensqualität zwischen den therapierten und den später nicht therapierten unterschied? Können Sie kurz darlegen, warum Sie die nicht therapierten Patienten im Verlauf der Studie nicht weiter beobachtet haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Schwarz, bitte.

**Frau Schwarz (Novartis):** Wir haben die Lebensqualität nur für die infundierten Patienten erhoben. Deswegen habe ich keine Daten zur Lebensqualität von Patienten, die eben nicht infundiert worden sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, dann Frau Grell.

**Frau Bickel:** Ich habe noch eine Frage an die Kliniker. Wo sehen Sie den Stellenwert dieser Therapie in dieser Indikation? Können Sie abschätzen, wie viele Patienten in Deutschland schon in dieser Indikation mit den Car-T-Zellen behandelt wurden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir sehen dieselben Probleme in der sauberen Abschätzung der Prognose, die hier intensiv diskutiert worden sind. Wir sehen, dass es deutlich ein Plateau von Langzeitüberlebenden gibt. Wir sehen also klar, wie wir es auch formuliert haben, ein kuratives Potenzial. Ich glaube, dass die genannten 40 Prozent die obere Grenze des Erreichbaren sind. Es wäre wünschenswert, wenn wir lernten, genau diese Patienten herauszuselektionieren, die davon in dieser Art profitieren können.

Bezüglich der Anzahl der zu behandelnden Patienten müsste ich jetzt meine große Kristallkugel herausholen; sie habe ich leider draußen im Schrank gelassen. – Wir können das nicht vorhersehen. Dafür gibt es mehrere Gründe. Es gibt mehr als einen Bewerber. Das heißt, wir müssten die Zahlen zusammenzählen. Bisher haben wir kein umfassendes Register.

Wir haben gerade Ende der letzten Woche eine große Umfrage in allen großen Zentren gemacht, und wir wissen leider, dass im Vordergrund die technischen Probleme standen, beispielsweise, dass keine Verträge geschlossen waren. Wir wissen, dass ein Viertel der geplanten Patienten verstorben ist, bevor die Therapie überhaupt gegeben wurde, und dass ebenfalls bei einem Viertel der Patienten technische Probleme der Grund waren, dass dies so ist. Das heißt, wir sind noch in einer ziemlich unfreundlichen, etwas holprigen Lernkurve. Ich mag das nicht wirklich sicher vorhersehen. Ich weiß nicht, ob sich die Kollegen mehr aus dem Fenster hängen mögen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte, Herr Professor Glaß.

**Herr Prof. Dr. Glaß (GLA):** Zur Indikationsstellung ist in dem von der DGHO vorgegebenen Papier eigentlich aus meiner Sicht eine ganz kluge Stellungnahme abgegeben. Das ist eine Arbeitsgrundlage, mit der man vorgehen kann. Ich glaube, wir wissen alle, dass die wissenschaftliche Grundlage noch ein bisschen instabil ist. Sehr wünschenswert wäre es, wenn die zukünftigen Erfahrungen sehr strukturiert erfasst werden würden. Ich weiß nicht, ob das Register allein ausreicht. Meines Erachtens wäre es sehr sinnvoll, für diese Patienten auch in Zukunft komparative Studien unter Einschluss der Car-T-Zellen durchzuführen, auch in der jetzt zugelassenen Indikation, um da Sicherheit für die Indikationsstellung zu gewinnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Nachfrage Frau Bickel; dann habe ich Frau Grell.

**Frau Bickel:** Da würde ich jetzt gern noch mal nachhaken, weil Sie gerade von komparativen Studien gesprochen haben. Was wäre denn die Alternative?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Glaß.

**Herr Prof. Dr. Glaß (GLA):** Für einen Teil der Patienten, für die jüngeren Patienten mit nicht so viel Komorbiditäten, wäre die allogene Stammzelltransplantation ein Komparator. Für ältere Patienten wird sich wahrscheinlich Ende des Jahres eine Zulassung für eine neue interessante Substanz ergeben, ein Immuntoxin, das da eingesetzt werden kann, für das es Daten aus randomisierten Studien gibt, die zeigen, dass ähnliche Ansprechraten und Langzeitüberlebensraten möglich sind. Das wären mögliche Komparatoren.

Das Problem ist immer, dass die Durchführung solcher Studien extrem schwierig ist. Es werden innovative Produkte, sehr teuer, von verschiedenen pharmazeutischen Unternehmern einzusetzen sein. Meines Erachtens ist die einzige mögliche Lösung, dass diese Studien nicht durch die pharmazeutische Industrie, sondern durch die Öffentlichkeit, praktisch staatlicherseits oder durch die Kostenträger, finanziert werden. Anderenfalls wird es eine solche Studie nicht geben.

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

**Frau Dr. Grell:** Ich frage zu dieser Studie BELINDA von Novartis nach, die starten soll: Habe ich es richtig verstanden, dass das eigentlich eine frühere Linie ist? Die ist ja randomisiert vergleichend zu Stammzelltransplantation. – Herr Borchmann nickt schon.

**Frau Dr. Skorupa (Novartis):** Genau. Die BELINDA-Studie soll in diffus großzellige B-Zelllymphome in der zweiten Therapielinie gehen, die autologe Stammzelltransplantation vergleichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Boldt, bitte.

**Frau Dr. Boldt:** Ich habe eine Rückfrage zu den Registern an die Kliniker. Habe ich das richtig verstanden, dass es für die Indikationsstellung wichtig wäre zu wissen, welche Therapien die Patienten außer der Car-T sonst bekommen hätten? Frage an den pU: Ist das in den Registerdaten so vorgesehen zu erheben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir hatten deswegen auch Herrn Professor Kröger eingeladen, weil er auf der EBMT-Seite für das Register auf europäischer Ebene zuständig ist. Ich weiß nicht, was den Zug von Hamburg aufgehalten hat.

Aber es ist grundsätzlich das Problem dieser Register, dass es produktorientierte Register sind und es kein indikationsorientiertes Register gibt. Wir haben gleich in der nächsten Anhörung eine etwas bessere Ausgangsposition, weil die Pädiater fast alle ihre ALL-Kinder frühzeitig erfasst haben und auch die deutschen erwachsenen ALL-Patienten zu großen Teilen in den Studien bereits drin sind. Das heißt, bei der akuten lymphatischen Leukämie haben wir eine bessere Ausgangsposition. Bei den aggressiven Lymphomen gibt es zwar inzwischen eine Plattform durch die German Lymphoma Alliance, aber noch nicht solche Registerstrukturen wie bei der akuten lymphatischen Leukämie.

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

**Herr Prof. Dr. Glaß (GLA):** Nur eine kurze Ergänzung: Aus meiner Sicht ist eben das Problem des EBMT-Registers, dass dort zwar die Transplantationen und in Zukunft die Car-T-Zellen erfasst werden, aber nicht die Gesamtheit der Patienten, die sich in derselben klinischen Situation befinden. Es wäre ein großes Anliegen unserer Organisation, der German Lymphoma Alliance, ein genau solches Register zumindest für Deutschland auf praktisch epidemiologischer und indikationsbezogener Basis aufzubauen. Auch das ist aber eine Finanzierungsfrage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert und dann Herr Jantschak.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe eine Frage zu diesem tödlichen Zwischenfall oder diesem Fall, den es da gegeben hat. Es betrifft jetzt nicht Ihr Produkt, aber es betrifft ja das ganze Verfahren überhaupt, die Aufbereitung der Zellen. Könnten Sie uns erläutern, inwieweit das eigentlich auszuschließen ist, welche Maßnahmen da ergriffen werden müssen? Also, nach unseren Informationen ist ja die Kontamination bei der Aufreinigung der B-Zellen aufgetreten, sodass man später durch den Car-T-Vektor, der dann auch mit in die Tumorzelle hineinkommt, das nicht irgendwie nachträglich wieder herausbekommt. Wie kann man da überhaupt bessere Qualität gewährleisten oder wie kann man in Zukunft ausschließen, dass es zu solchen Fällen kommt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Skorupa.

**Frau Dr. Skorupa (Novartis):** Vielen Dank. – Sie sprechen ja eine Publikation an, bei der durch die Transduktion ein resistenter Klon entstanden ist. Konkret ist diese Publikation aus einer der allerersten Studien der University of Pennsylvania entstanden. Das stammt also auch nicht aus unserer Herstellungsstätte in Morris Plains oder aus dem Fraunhofer-Institut in Deutschland. Der Prozess wurde von der University of Pennsylvania transferiert. Es wurden aber auch im Laufe der Zeit weitere Verbesserungen gerade rund um die anfängliche Aufreinigung vorgenommen, weshalb wir davon ausgehen, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass solche Fälle noch mal passieren. Wie Sie auch dem EPAR entnehmen können, sind die B-Zellen in den Produkten nach der Herstellung regelhaft nicht mehr nachweisbar. Insofern ist das ein theoretisches Risiko; aber es sollte sehr, sehr selten passieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzung Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Sie stellen eine übergeordnete Frage. Die übergeordnete Frage ist: Es gibt außer den zugelassenen Präparaten ja eine Reihe von anderen Herstellungsmöglichkeiten, auch in einigen Institutionen in Deutschland, die deutlich preisgünstiger sind. Unsere Stellungnahme seitens der Fachgesellschaft ist sehr klar: Wir denken auch, dass diese selbst oder anders hergestellten Präparate nicht in die Routineversorgung hineingehören. Sie müssten unter denselben engen Regularien hergestellt werden wie die kommerziellen Produkte und müssen auch dieselben Studienkriterien erfüllen. Deswegen die Stellungnahme von unserer Seite: Auch, wenn es attraktiver wäre, sie zu nehmen, weil sie vielleicht nur ein Drittel kosten, unterstützen wir das nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also, klare Präferenzierung der zugelassenen und dann im regulatorischen Verfahren nicht über Gestattung nach § 4b oder Krankenhausausnahmen produzierten Dinge. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell, das hören Sie doch gerne. Sie hatten sich gemeldet.

**Frau Dr. Grell:** Das darf ich ja jetzt nicht zugeben, aber das habe ich mit großer Genugtuung gehört. Ich habe aber noch eine Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Anschließend Herr Jantschak.

**Frau Dr. Grell:** Herr Professor Borchmann, ungefähr in der Größenordnung von 40 Prozent haben wir ein Ansprechen. Aber wir haben eben doch die Hälfte der Patienten, die wieder ein Versagen haben. Gibt es Patienten, die danach noch mal stammzelltransplantiert wurden, also nach Car-T? Ich weiß nicht, ob ich das genau genug gefragt habe.

**Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO):** Da haben Sie genau genug gefragt, ja. – Ich nehme an, Sie meinen die allogene Stammzelltransplantation. – Das ist mir nicht bekannt. Ich habe nicht den Überblick über alle Patienten der Studie, daher weiß ich das nicht. Aber was ich auch weiß, ist, dass sie nach Progress nicht gut nachverfolgt sind. Dann waren sie ja praktisch auch für die engmaschige Nachsorge heraus.

Bei uns ist das nicht gemacht worden. Das hat aber den ganz einfachen Grund, dass diese Patienten alle rasch progredient waren und ja schon vorher Chemotherapie-refraktär waren – deswegen waren sie in der Studie – und deswegen auch die Voraussetzungen nicht mehr geschaffen werden konnten, um überhaupt an eine allogene Transplantation zu denken. Das war ein praktisches Problem; deswegen ist das nicht vorgekommen.

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

**Herr Professor Dr. Dreger (DAGKBT):** Für die ALL gibt es – das haben wir ja dann in der nächsten Sitzung – Erfahrungen auch konsolidierender nachfolgender allogener Transplantationen, deren Effekt weder zum Guten noch zum Schlechten im Moment evaluierbar ist. Für die diffus großzelligen B-Zelllymphome gab es jetzt zum Konkurrenzprodukt beim ASH-Meeting erstmals Abstracts, die zeigen, dass Patienten, die progredient sind, unter Car-T-Zellen je nach Zeitpunkt des Progresses einen ungünstigen Verlauf haben. Der Effekt nachgeschalteter Therapien wie erneuter Car-T-Zellen oder allogener Transplantation ist so nicht zu erkennen. Theoretisch müsste es aber natürlich möglich sein, dass diese Patienten davon profitieren. Welches Verfahren in dieser Situation im Moment am besten ist, lässt sich aber noch nicht sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Dreger. – Jetzt habe ich Herrn Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** ich habe noch mal eine Frage zu einem möglichen Einsatz als Bridging-Therapie. Das Produkt persistiert doch längerfristig im Körper. Müsste man da nicht

vorher die Car-T-Zellen wieder abtöten, weil sonst das Transplantat auch angegriffen wird, oder wie funktioniert das?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Dreger, bitte.

**Herr Prof. Dr. Dreger (DAGKBT):** Ja, wir machen grundsätzlich bei der allogenen Stammzelltransplantation eine immunoablative Konditionierung, die dazu führen soll, das Rezipientenimmunsystem zu neutralisieren. Zu ihm gehörten dann eventuell auch vorher transplantierte oder retransfundierte Car-T-Zellen, sodass das eigentlich keine Rolle spielen sollte. Nach den Erfahrungen für die ALL, die teilweise publiziert sind, tut es das auch nicht. Die Durchführbarkeit und Verträglichkeit der allogenen Transplantation ändern sich durch vorangegangene Car-T-Zelltherapien nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Meidtnr, bitte.

**Frau Meidtnr:** Ich würde gerne noch mal zur Studie zurückkommen. Bei der Auswertung ist uns aufgefallen, dass bei der Darstellung der unerwünschten Ereignisse Angaben zur Nachbeobachtungszeit fehlen, wobei ja nicht ganz unerheblich ist, in welchem Zeitraum die unerwünschten Ereignisse auftreten. Weiterhin wurden unerwünschte Ereignisse nur innerhalb der Primärnachbeobachtungsphase bis zu zwölf Monate nach der Infusion vollständig erfasst. Können Sie darlegen, ob und in welchem Umfang unerwünschte Ereignisse aus späteren Nachbeobachtungsphasen in die Ergebnisdarstellung eingeflossen sind?

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

**Frau Dr. Skorupa (Novartis):** Vielen Dank für diese Frage. – Tatsächlich weiß ich nicht, an welcher Stelle Sie Unklarheiten zur Nachverfolgung sehen. Das können wir gerne noch mal klarstellen.

Wir haben ganz konkret verschiedene Auswertungen dargelegt. Nachdem die ersten acht Wochen die kritische Phase sind, während derer auch die meisten Nebenwirkungen und unerwünschten Ereignisse auftreten, haben wir diese separat dargestellt. Wir haben dann bis ein Jahr nach der Behandlung, also nach der Infusion, alle unerwünschten Ereignisse erfasst, und danach wurde alles erfasst, was nach dem Ermessen des Prüfarztes mit der Behandlung zu tun hatte.

Ganz konkret bedeutet das, dass wir in der Nachbeobachtungsphase von zwischen acht Wochen und einem Jahr im diffus großzelligen B-Zelllymphom noch 30 Prozent unerwünschte Ereignisse hatten, die als therapieassoziiert eingestuft wurden. Nach Abschluss des ersten Jahres waren es dann unter 10 Prozent. – Ich hoffe, ich konnte damit zumindest etwas Klarheit schaffen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Meidtnr, bitte.

**Frau Meidtnr:** Die Frage geht eigentlich eher in die Richtung, wie lang innerhalb der ersten acht Wochen oder innerhalb der Studienwoche 9 bis zum ersten Jahr wirklich die Beobachtungszeit war. Es ist ja nicht jeder Patient wirklich bis zu einem Jahr nachbeobachtet worden, weil die Beobachtung teilweise aufgrund des Studienprotokolls

abgebrochen wurde. Die Angabe, wie lang die mediane Zeit der Nachbeobachtung war, fehlt uns.

**Frau Dr. Skorupa (Novartis):** Die Patienten sind mit dem Rezidiv nicht mehr weiter auf unerwünschte Ereignisse nachverfolgt worden, wenn Sie das meinen.

**Frau Meidtner:** Ja.

**Frau Dr. Skorupa (Novartis):** Ansonsten gab es reguläre Visiten, zu denen jedes Mal im Laufe der Studie die unerwünschten Ereignisse erhoben wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Eine Frage noch mal an den pharmazeutischen Unternehmer: Die aktuellen Datenschnitte, die Sie eingereicht hatten, wurden ja dahingehend kritisiert, dass eben Informationen fehlten, die für die Bewertung relevant waren, zum Beispiel der Patientenfluss. Haben Sie das jetzt nachgereicht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Schwarz, bitte.

**Frau Schwarz (Novartis):** Vielen Dank. – Vielleicht grundsätzlich, wozu wir Evidenz geliefert haben: Es war uns wichtig, dass wir alle Evidenz, die uns vorliegt, auch darlegen; denn es war wichtig für die Nutzenbewertung, darunter auch für alle Datenschnitte, die uns zur Verfügung standen. Alle waren Teil von dem Verfahren bei der EMA und somit auch relevant für die Nutzenbewertung. Die fehlende Information, die Sie angesprochen haben, haben wir auch mit der Stellungnahme eingereicht; so sollte jetzt nichts mehr fehlen. Ebenfalls eingereicht wurde natürlich der historische Vergleich, der auch ein Teil des Zulassungsverfahrens war. Somit haben wir ein ganzes Paket geliefert, und alle Evidenz, die uns vorliegt und für Indikationen möglich ist, haben wir Ihnen geliefert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Meidtner, bitte.

**Frau Meidtner:** Wir haben uns die Daten angeschaut, und uns ist aufgefallen, dass Sie zum Beispiel die Daten zum Patientenfluss nur bis zur Verabreichung der Infusion nachgereicht haben. Allerdings ist das, was nach der Infusion mit den Patienten passiert ist, ja noch viel spannender, also wer aus der Studie ausscheidet, aus welchem Grund usw. Auch diese Angaben fehlen weiterhin für den neuesten Datenschnitt. Außerdem liegen keine Angaben zur Nachbeobachtungsdauer vor, zu den Protokollverletzungen, zur Begleitmedikation und auch keine Angaben zur Protokolländerung zwischen dem 9. März 2017 und dem Zeitpunkt des letzten Datenschnitts.

**Frau Schwarz (Novartis):** Also, wir haben das geliefert, was wir haben. Wir haben das noch aus den Studienprotokollen. Wenn darüber hinaus noch etwas fehlt, müssten wir es nachreichen. Wir haben das geliefert, was uns vorliegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann noch etwas, obwohl Herr Professor Glaß eben meinte, die Nebenwirkungen oder die unerwünschten Ereignisse seien doch noch so beherrschbar: Das hat sich ein bisschen trivial angehört, aber so trivial ist es ja nicht. Wir haben dankenswerterweise im GSAV eine Rechtsgrundlage, um ab dem Markteintritt für

künftige Wirkstoffe dann eben durch eine Richtlinie bestimmte Anforderungen zu definieren. Wir werden das hier unter den Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung sicherlich ein Stück weit eben noch festhalten müssen.

Deshalb ist für mich die Frage: Was gibt es da für Erfahrungen? Was sind die Kompetenzen, die für eine sachgerechte Anwendung dann eben von den Kliniken, die es machen, vorgehalten werden müssten? Wir hatten uns selbstverständlich darüber unterhalten, dass es zum einen Stammzellkompetenz geben muss, dass es zum anderen natürlich ein ganz profundes intensivmedizinisches Portfolio geben muss, das mögliche Probleme auffangen kann, und daneben bei weiteren Produkten, die dann eben kommen, ein spezielles Wissen um die jeweilige Erkrankung; das ist ganz selbstverständlich.

Vor diesem Hintergrund würde ich schon gerne an der Stelle noch ein paar Minuten auf diesen trivialen oder nicht trivialen Komplex verschwenden. Sie hatten das Papier der DGHO erwähnt, dass ja auch nicht einfach vom Himmel gefallen ist, sondern dem ja doch gewisse Bemühungen und Abstimmungsprozesse vorangegangen sind. Mich würde interessieren, ob das in etwa das abbildet, wovon man sagt, das müsse eigentlich an einem Zentrum vorhanden sein, jenseits der Frage, was der pharmazeutische Unternehmer jetzt in der Übergangszeit dann an eigenständigen Schulungsmaßnahmen dort zu implizieren versucht, weil uns das ja doch mehrfach begegnet wird. – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir beschäftigen uns seit etwa einem Dreivierteljahr mit dem Thema und haben im letzten Sommer einen Workshop veranstaltet, wozu wir alle Stakeholder eingeladen haben. Danach hat es insgesamt sieben Telefonkonferenzen gegeben, bei denen unter anderem Kassenvertreter und alle Fachgesellschaften dabei waren. Das ist die Grundlage des Papiers, das wir Ihnen vorgelegt haben. Darin haben wir eben diese drei Kompetenzen definiert.

Erstens. Wir brauchen eine Krankheitskompetenz, hier leukämie- oder lymphomspezifische Kompetenz. Wir haben hier die Indikationen ja intensiv diskutiert. – Zweitens braucht man eine Zelltherapiekompetenz, um mit den Zellen umzugehen. Drittens benötigt man – das ist äußerst wichtig – die beschriebene intensivmedizinische Kompetenz, um, wenn die schweren Komplikationen auftreten, nicht dadurch noch Patienten zu verlieren.

Das klingt so trivial; aber es ist inzwischen in Deutschland so, dass viele Intensivstationen nicht unter hämatologisch-onkologischer Leitung sind, sondern zum Beispiel von einem Anästhesisten oder von Kardiologen geleitet werden. Das bedeutet zum Beispiel: Für die Schulung des Personals muss eine ganz enge Anbindung da sein, damit Nebenwirkungen schnell erkannt werden. Das darf, glaube ich, auch nicht trivial klingen. Vielleicht ganz kurz würden Professor Borchmann und Professor Glaß noch etwas dazu sagen. Es ist in der Tat so, dass wir auch nach den Rückmeldungen, die wir bisher haben, sehen: Die Patienten sterben nicht daran, aber es erfordert wirklich ein besonderes Management, beispielsweise auch den Einsatz von Tocilizumab. – Ich weiß nicht, wer von Ihnen beiden anfangen möchte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also, so hatte ich Herrn Glaß jetzt auch nicht verstanden. Ich habe es jetzt nur wörtlich wiedergegeben, um ihn so ein bisschen anzuspitzen und die Zeit zu überbrücken.

Wir können jetzt auch Herrn Professor Dr. Kröger begrüßen, der um 11 Uhr zu uns gestoßen ist. Der guten Ordnung halber stelle ich fest, dass Frau Leisten um 10:30 Uhr gekommen ist.

Also können wir vielleicht die Registerkiste jetzt noch mal nachhängen, weil das ja ganz wichtig war. – Aber jetzt noch einmal gerade zu den Nebenwirkungen.

**Herr Prof. Dr. Glaß (GLA):** Ich beginne, weil ich gerade angesprochen worden war. Ich habe es deshalb so ein bisschen flapsig formuliert, weil wir uns vorher, glaube ich, schon ganz gut damit auseinandergesetzt haben. Unter den Strukturbedingungen, die in dem Papier genannt worden sind, ist das Management der Nebenwirkungen tatsächlich für die Institutionen, die die Kriterien erfüllen, meines Erachtens kein wesentliches Problem. Das ist in großen Zentren, die das so machen, wie wir es aufgeschrieben haben, managebar und durchführbar, ohne dass Patienten wirklich am Leben gefährdet werden.

**Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO):** Wir haben rein praktisch die Erfahrung gemacht, dass das Nebenwirkungsspektrum vollständig anders ist als das, was wir von unserer Haupttätigkeit mit der Chemotherapie gewohnt sind. In der Studie ist niemand gestorben; dann könnte man sagen, es ist ja alles nicht so schlimm. Es sind aber trotzdem viele sehr schwere Nebenwirkungen. Zudem wird ein relevanter Anteil der Patienten intensivpflichtig, sodass man also nicht sagen kann, es sei ja keiner gestorben, es sei nicht schlimm. Vielmehr erfordert es tatsächlich die Kompetenz eines großen Hauses mit allen Disziplinen und mit allen Möglichkeiten. Das Problem besteht eben darin, dass dieses Spektrum anders ist als das, was wir gewohnt sind. Dann sind im Krankenhaus andere Fachdisziplinen beteiligt; dann ist es immer wichtig, dass diese Schnittstellen geregelt werden und alle wirklich informiert sind.

In der Phase, bevor die Patienten intensivpflichtig werden, muss man im Grunde genommen auch nur Temperatur messen wie nach einer Chemotherapie, einer Aplasie, nach jeder stärkeren Chemotherapie, und dann noch zusätzlich die möglichen neurologischen Frühsymptome monitorieren. Das geht aber über einen Fragebogen mit zehn Fragen; das ist auch einfach abbildbar. Das kann man also relativ gut umsetzen; auf jeder hämatologischen Station in einem größeren Haus ist das wohl kein Problem.

Die Schwierigkeit – das ist ja schon angeklungen – ist, dass dann, wenn das Cytokine-release Syndrome und hohes Fieber oder neurologische Symptome auftreten, schnell gehandelt werden muss, die Versorgung durch einen Monitorplatz in einer IMC oder Intensivstation eben reibungslos klappen muss und alle Bescheid wissen müssen, was dann zu tun ist. Ich glaube – so ist auch unsere Erfahrung –, dass dies durch Schulung zu sichern ist. Aber es muss halt wirklich auch geschult werden, und es darf nicht nur ein Arzt sein, dem man sagt: „Ja, okay, dann kümmer dich mal um alle Pflegekräfte usw.“, sondern das muss wirklich sehr systematisch gemacht werden. Wenn das gemacht wird, wie es schon angeklungen ist, dann kann man sagen, dass es auch sicher zu machen ist. Aber es ist ein neuer Prozess, und wie immer erfordert das dann im Krankenhaus Obacht von allen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Ich frage deshalb nach, weil ich das auch gerne im Protokoll hätte, weil es ja gerade jetzt in der Anfangsphase dieser neuen Therapieoption wichtig ist, dass man wirklich verhindert, dass durch solche Nebenwirkungen dann die jetzt in der Studie unterbliebenen, aber gleichwohl möglichen Todesfälle eintreten. Das müsste eigentlich auch im Interesse des pharmazeutischen Unternehmers sein, der eben am Ende wahrscheinlich negative Publicity zu besorgen hätte, egal, woran die Leute dann letztlich sterben.

Aber das ist natürlich ein Problem, weil wir damit den Kreis derjenigen, die diese Therapieoption als Krankenhäuser zur Verfügung stellen können, eingrenzen müssten. Dazu bedarf es dann eben schon auch einer gewissen Darlegung in einem Beschluss und natürlich erst recht in der späteren Richtlinie; das ist ganz selbstverständlich. Dass das à la longue wahrscheinlich auch zu lockern sein wird, je nachdem, wie die Erfahrungen fortschreiten, ist ganz klar. Aber deshalb ist dieser Aspekt für mich eben jenseits der Bemerkungen, das einigermaßen im Griff zu haben, durchaus ein entscheidender Punkt.

Jetzt hatten wir eben noch die Fragen zu dem, was heute schon in dem noch eher unstrukturierten Verfahren der Registererfassung der gegenwärtig behandelten Patienten am Ende des Tages in Hamburg ankommt. Das war ja etwas, was adressiert worden war, wozu Herr Professor Wörmann eben gesagt hatte, dass man dazu eben eigens auch Herrn Kröger gebeten hatte, an der heutigen Anhörung teilzunehmen.

Herr Kröger, wir begrüßen Sie ganz herzlich. Die Frage, die eben diskutiert wurde, ist: Was landet heute an Daten an, was wird heute vom Arzt dokumentiert, und was wird in welcher Form erfasst? Zudem war eben gefragt worden: Was müssen pro futura diejenigen Dinge sein, die elementar sind? Was müsste in einem solchen Register erfasst werden, damit am Ende – jenseits der von Herrn Professor Glaß betonten Notwendigkeit oder der im Sinne der Evidenzgenerierung wünschenswerten Studien – einigermaßen aussagekräftige Daten vor allen Dingen hinsichtlich der Frage der Indikationsgerechtigkeit, aber dann eben auch der Risikoprofile daraus gewonnen werden können? Ich glaube, das war, kurz zusammengefasst, das, was hier im Raume stand. – Herr Kröger, darf ich Sie sofort überfallen?

**Herr Prof. Dr. Kröger (DAGKBT):** Vielen Dank. – Ich möchte mich kurz entschuldigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Kein Problem. Die Deutsche Bahn entschuldigt alles.

**Herr Prof. Dr. Kröger (DAGKBT):** Nein, es war nicht die Deutsche Bahn, es war mein Schedule. Ich war für 11 Uhr terminiert.

Ich will ganz kurz ausholen, damit Sie verstehen, was das Register an sich bedeutet. Also, die Car-T-Zelltherapie oder die Zelltherapie an sich, die aktuell ist, ist die Stammzelltransplantation mit autologen oder allogenen Blutstammzellen. Auf diesem Gebiet hat sich aus akademischem Interesse vor ungefähr 40 Jahren ein Register entwickelt, das sogenannte europäische Register, EBMT-Register, in dem alle allogenen und autologen Transplantationen mit Ergebnissen und Indikation registriert werden. Der Hintergrund war damals ein rein akademischer, dass man sagte: Jedes Zentrum hat sehr wenig Patienten. Wir wollen viele Patienten sammeln, wir wollen gucken, wo die besten Ergebnisse sind. Wir wollen dies zum einen aus qualitativen Gründen, aber zum anderen eben auch aus wissenschaftlichen Gründen, um dann der akademischen Community Empfehlungen zu geben, in welchen Fällen zum Beispiel eine Transplantation sinnvoll ist und wie die Ergebnisse sind.

Dieses EBMT-Register ist ein europäisches Register, und die Mitwirkung daran ist letztlich freiwillig. Dafür gibt es weder eine gesetzliche noch irgendeine andere Grundlage. Die Beteiligung wird auch nicht finanziert, im Gegensatz zur Praxis bei unseren Kollegen in Amerika: Sie werden vergütet, das heißt, sie werden staatlich unterstützt. Diejenigen, die im

Register ihre Daten abgeben, bekommen eine entsprechende Dokumentationspauschale. Das ist in Europa nicht der Fall; es ist alles freiwillig.

Trotzdem werden in diesem Register ungefähr 90 bis 95 Prozent der Transplantationen abgebildet. Das heißt, sie sind in diesem Register, sodass darin zurzeit über 500 000 Transplantationsdaten vorhanden sind. Da wir aber auch zelluläre Therapie machen, haben wir von Anfang an auch Zelltherapien. Es sind relativ wenige; sie sind im Moment nicht so en vogue, oder die kennt man mit mesenchymalen Stammzellen oder mit Zellen, die man für regenerative Medizin braucht. Das sind aber sehr große Nischen. Innerhalb dieses Registers gibt es auch das deutsche Register; das ist das DRST. Es ist so strukturiert, dass letztlich an das EMBT-Register gemeldet wird. Aber das deutsche Register kann aus diesem Register alle deutschen Daten herausziehen; da hat es Zugang für die deutschen Daten.

Es gab, wie Sie vielleicht wissen, im Februar letzten Jahres einen sogenannten Workshop von der EMA, wo dies eben auch thematisiert und problematisiert wurde. Da die Car-T-Zelltherapie oder Zelltherapie auch unser ureigenes Interesse ist, haben wir zu diesem Zeitpunkt einen Antrag auf eine sogenannte „Positive Opinion“ gestellt und hoffen, dass wir das in den nächsten Tagen dann auch entsprechend bewilligt bekommen, um zumindest von der europäischen Zulassungsbehörde diese positive Meinung zu haben, was ja keine gesetzliche Pflicht ist, aber damit man zumindest dies hat.

Wir haben dann auch von der europäischen Fachgesellschaft, von der EBMT, relativ früh Kontakte zu den Firmen aufgenommen, die das kommerziell vertreiben, in dem Fall mit den Firmen Kite bzw. Gilead und Novartis – es sind aber noch andere Firmen in der Warteschleife, die Produkte in dieser Richtung haben –, um mit ihnen zusammen auch diese Form, wie dokumentiert werden muss, abzustimmen. Das ist nicht ganz einfach, weil natürlich jeder andere Interessen hat: Was muss gemeldet werden? Was sind wichtige Daten? Wir haben aber inzwischen eine gültige sogenannte zelluläre Therapieform, die durchaus schon benutzt wird. Da sind schon 400 bis 500 zelluläre Therapien registriert. Diese Registrierungen erfolgen, wie gesagt, aber allesamt auf freiwilliger Ebene.

Wenn die Firmen die Zulassung haben, zum Beispiel die Firma Novartis oder die Firma Gilead, dann legen sie diese sogenannten PASS-Studien auf. Für diese Studien ist im Moment in der Verhandlung, wie da die Dokumentation und der Dokumentationsaufwand sind. Da gibt es noch ein paar Unklarheiten – primäre Daten, sekundäre Daten usw. –, da ist auch die EMA mit eingeschaltet. Aber im Prinzip ist die Idee unserer Fachgesellschaft, dass wir das europaweit aufbauen wollen, dass wir möglichst allen sogenannten Stakeholdern auch die Zugriffsmöglichkeiten geben, wobei das natürlich im Einzelnen dann immer noch ausgemacht werden muss, wie das für die verschiedenen Stakeholder aussieht: Wer hat nachher Publikationsrecht? Wer hat welchen Zugang bzw. Zugriff? Wie ist das datenschutzrechtlich? Das ist so der aktuelle Stand der Register im DRST bzw. EBMT.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Gibt es dazu Fragen? – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Nicht zum Register, sondern zu etwas Anderem. – Ich habe auch noch eine Frage an die Kliniker. Wird die Gabe von Immunglobulinen standardmäßig an die Therapie angeschlossen, und wie lange erfolgt dies?

**Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO):** Die Antwort kann man für die Erwachsenen und die Indikation, die jetzt hier verhandelt wird, das diffus großzellige Lymphom, kurz geben: Nein. Standardmäßig wird das nicht gemacht. Es wäre erst dann indiziert, wenn im Verlauf bei einer anhaltenden Remission eine B-Zelldepletion mit Immunglobulinmangel und Infekten aufträte. Aber es wird nicht standardmäßig gemacht.

Bei der ALL ist das anders, deswegen habe ich das mit dem Kind gesagt. Bei der anderen Indikation ist das ganz anders; das muss man da auch ganz anders bewerten. Aber bei dem Thema jetzt hier ist das kein Standard.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Ziegler, dann Frau Holtkamp und Herr Kuhn.

**Herr Ziegler:** Ich würde gerne noch mal zu dem Thema Strukturkriterien zurückkommen. Die Frage geht an die DGHO, an die Fachgesellschaften. Sie haben in der Stellungnahme ja auch sehr konkrete Zahlen, also eine Art Mindestmengen, vorgeschlagen. Können Sie uns kurz erläutern, was die Rationale für diese Mindestmengen ist? Wie viele Einrichtungen erfüllen nach Ihrer Einschätzung diese Kriterien?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Mir ist bewusst, dass wir jetzt von der Fachebene auf eine sehr breite gesundheitspolitische Ebene kommen; sie ist uns auch bei sämtlichen Diskussionen sehr bewusst geworden. Wir müssen auch sagen, dass das, was wir hier vorschlagen, nicht alle Kliniken genauso sehen. Immer, wenn man jemanden ausschließt, hat man genauso viel Feinde wie Freunde, im schlechten Fall sogar mehr Feinde als Freunde.

Wir haben uns zunächst, wie eben ausgeführt, sehr inhaltlich orientiert. Das Wichtige ist wirklich, dass diese Kompetenzen gebündelt werden, und ebenso das, was Herr Professor Hecken eben sagte, nämlich, dass wir eine möglichst steile Lernkurve gerade im Management der Nebenwirkungen haben. Deswegen haben wir uns entgegen unserem sonstigen Vorgehen entschieden, ein Netz uns zu denken, innerhalb dessen 20 bis 30 Zentren in Deutschland flächendeckend diese Therapien anbieten könnten. Wenn wir von einem solchen Ausgangswert ausgehen, dann kommen wir auch auf die Zahlen, die wir genannt haben. Ich gebe zu, die Zahlen, die wir zum Beispiel für Lymphome genannt haben, orientieren sich an den uns vorliegenden Studiendaten. Wir wissen, wie viel erfahrene Zentren an Patienten haben, wie viel sie einbringen, sowohl primär rezidiert als auch rezidiert, gerade wegen dieser Kompetenz. Das können wir gleich noch weiterführen: Wir haben dieselben Daten aus den Studien für die akuten lymphatischen Leukämien. Das ist die Grundlage, damit wir diese Anzahl von Zentren kriegen, wobei wir denken, dass das dann wirklich erfahrene Zentren sind.

Ganz lange haben wir über die zelltherapeutische Kompetenz diskutiert. Da kann man diskutieren: Warum nehmen wir allogene Zentren, wenn es eigentlich um autologe Zellen geht? Trotzdem ist die Zahl der allogenen Zentren als Kriterium, um diese Zentren zu definieren, einfacher nachvollziehbar, einfacher überprüfbar. Deswegen haben wir uns dafür entschieden. – Das ist nicht ganz so vage wie Richtlinien bei Stickoxid. Aber ich glaube, es ist deutlich besser wissenschaftlich begründet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ach Gott, Herr Wörmann, jetzt tun Sie uns auch noch mit den Stickoxiden weh. Das ist doch eine possierliche wissenschaftliche oder unwissenschaftliche Debatte, angesichts derer man nur noch den Kopf schütteln kann. – Ich habe jetzt Frau Holtkamp, Herrn Kuhn und Herrn Jantschak auf dem Zettel. Anschließend müssten wir mal versuchen, die Kurve zur nächsten Anhörung zu finden.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich möchte noch mal zu dem Komplex Nebenwirkungen kommen. Wir haben vorhin auch über die akuten Nebenwirkungen gesprochen. Ich nehme an – das ist eine Frage an die Kliniker –, dass Sie meinen, das müsse stationär gemacht werden. Was ist aber mit den langfristigen Nebenwirkungen? Es kann ja danach auch noch etwas auftreten: Hypogammaglobulinämie ist schon angesprochen worden, aber auch langanhaltende Zytopenien und Sekundärtumoren. Also, wie händeln Sie das? Wie lange bleiben die Patienten stationär, und wie lange sind sie danach noch unter Beobachtung?

**Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO):** Das sind ja verschiedene Kollektive. Die Patienten, die wir behandelt haben, waren bis jetzt Studienpatienten, und sie sind, wenn sie leben, noch die nächsten 15 Jahre in Beobachtung. Aber für Sie relevant ist ja die Normalbevölkerung, die Regelversorgung. Zudem muss man bei denen ja zwischen den akuten Nebenwirkungen und tatsächlich, wie Sie es gerade gesagt haben, den späten Nebenwirkungen unterscheiden.

Bei den akuten ist die erste Frage: Sind wir der Meinung, dass man das stationär machen sollte? Meine persönliche Haltung dazu ist, dass wir nicht genügend Erfahrung im Umgang mit dem Produkt haben, um einen ambulanten Gebrauch wirklich empfehlen zu können. Meines Erachtens läuft es auf Folgendes hinaus: Guckt man in andere Systeme, beispielsweise in Amerika, so wird es ganz überwiegend ambulant gemacht. Da gibt es natürlich auch andere Strukturen als bei uns.

Aber an diesem Punkt sind wir nicht; wir haben nicht so viel Erfahrung. Deswegen empfehlen wir, das jetzt stationär zu machen und die Patienten auch dann, wenn während der ersten zwei Wochen keine Nebenwirkungen auftreten, wie es bei den meisten Patienten der Fall ist, trotzdem zwei Wochen zu halten und auch anschließend innerhalb der ersten acht Wochen einen Weg von unter zwei Stunden zu gewährleisten, sodass sie nicht wirklich zu weit weg sind. Wir würden diese Patienten im Rahmen der Nachsorge alle drei Monate weitersehen wollen.

Jetzt kommen wir zu den späten Nachwirkungen: Bisher ist es so, dass es außer der Hypogammaglobulinämie und Infekten – Sie sprachen von Sekundärneoplasien; die gibt es ja noch nicht – bisher bei den überschaubaren Fallzahlen keine relevanten Nebenwirkungen gibt. Aber natürlich gebe ich Ihnen recht, dass wir das gerne erfassen wollen. Deswegen werden wir bei uns die Patienten, auch wenn sie geheilt sein sollten und wieder bei dem primär versorgenden Arzt sind, trotzdem in der langfristigen Nachsorge dann einmal im Jahr sehen wollen, um dokumentieren zu können. Das ist unser Plan dafür.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Borchmann. – Frage beantwortet? – Dann haben wir Herrn Kuhn und Herrn Jantschak.

**Herr Kuhn:** Ich habe noch eine kurze Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Unter den Car-T-Zellen gibt es ja sowohl Fälle, bei denen die Car-T-Zellen nicht im Knochenmark angenommen werden, also nicht persistieren, als auch Fälle von CD19-positiven Rezidiven.

Meine Frage ist daher: Kennen Sie aus der Studie oder aus der klinischen Praxis Patienten, die mehrmals mit Ihrem Produkt behandelt wurden, also eine Retherapie bekommen haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön, Frau Skorupa.

**Frau Dr. Skorupa (Novartis):** Genau, das ist eine wichtige Frage. Tatsächlich wurden in den allerersten Studien an der University of Pennsylvania zum Teil zweite Dosen gegeben, eben im Falle CD19-positiver Rezidive. Wir hatten das im Rahmen der Zulassungsstudien, die hier auch zugrunde liegen, nicht gemacht, und so ist auch die Zulassung erteilt worden, weil wir einfach sehr limitierte Erfahrungen zu einer zweiten Gabe haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, klare Antwort. – Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe noch eine Frage an die Fachgesellschaften. Sie haben ja eben im Prinzip schon dargestellt, wo sich der Patient befindet und wie er gemonitort wird, wenn er die Infusion mit den Car-Ts bekommen hat. Wie ist denn der Lauf davor? Das heißt, wer stellt konkret die Indikation für Car-T-Zellen? Wo wird die Apherese durchgeführt? Ist das auch an dem Zentrum? Ist der Patient während der Wartezeit ebenfalls im Klinikum, oder wie wird er in der Wartezeit betreut?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Borchmann oder Herr Wörmann? – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir halten es für notwendig, solche Entscheidungen – selbstverständlich ist ein Arzt zuständig – von Tumorboards unterstützen zu lassen. Wir denken, dass es an den Institutionen, die diese Therapien machen, sowohl eine Lymphomstrecke Leukämie als auch eben die Zelltherapie-Kompetenz geben muss. Man darf zwar nicht sagen, dass das in einem Tumorboard entschieden werden soll, weil ein solches Board nicht entscheiden kann; allerdings sollte ein solches Gremium durchaus eine klare Empfehlung für eine derartige Therapie abgeben, auch wegen der Abwägung der anderen Optionen. Natürlich ist dann ein einzelner Arzt irgendwann dafür zuständig. Aber wir halten es für notwendig, dass so etwas nicht in einem sehr kleinen Rahmen entschieden wird, sondern dass wirklich die gesamte Kompetenz da gebündelt werden muss, und wir halten es auch für notwendig, das gemeinsam zu tun. – Die anderen Fragen würden Sie beantworten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Borchmann.

**Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO):** Die Frage war ja sehr konkret: Wie läuft das eigentlich? Nachdem tatsächlich in einem gemeinschaftlichen Board die Indikation gestellt wurde, ist es leider aus ärztlicher Sicht so, dass der Zeitraum bis zur Retransfusion nach der Entscheidung bei Patienten mit dieser Erkrankung häufig so lang ist, dass man zwischendurch auch therapieren muss, weil der Progress der Erkrankung anderenfalls den Patienten zwischenzeitlich schon in einen Zustand bringen würde, in dem man gar nicht mehr behandeln kann. Aus diesem Grund sind diese Patienten bei uns sehr eng an das Zentrum angebunden.

Es ist also nicht so, dass man praktisch von irgendwo eine Anfrage kriegen könnte und wir sagen würden: „Ja, das machen wir, kümmert euch um den Patienten, wir beantragen das,

wir brauchen nur die Apherese“, und dann kommt er irgendwann einmal, sondern wir müssen diese Patienten wirklich engmaschig bei uns auch sehen und betreuen.

(Herr Dr. Jantschak: Und die Apherese?)

– Entschuldigung; die Apherese war ja noch ein Punkt. Das ist natürlich von Zentrum zu Zentrum sehr unterschiedlich. Konkret bei uns ist es so, dass die Apherese im eigenen Haus ist und wir sie selber machen. Aber in vielen Zentren ist es nicht so, sondern da wird die Apherese von einer Blutbank auf dem Campus übernommen, sodass man da einen weiteren Kooperationspartner hat, mit dem man Schnittstellenmanagement betreiben muss.

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

**Frau Dr. Grell:** Meine Frage richtet sich noch mal an Novartis: Habe ich Sie richtig verstanden, dass die Fachinformation wiedergibt, dass eine zweite Behandlung mit Tisagenlecleucel nicht möglich ist, oder war Ihre Aussage so, dass Sie dafür keine Zulassung bekommen haben – Sie sind ja sozusagen Herr der Produktion; das ist ja anders als bei anderen –, dass Sie dann ablehnen, einen zweiten Car-T für einen Patienten herzustellen, der ein Rezidiv hat?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Skorupa.

**Frau Dr. Skorupa (Novartis):** Ja, vielen Dank für diese Frage. – Im Moment spezifiziert die Fachinformation eine Einmalgabe. Das ist auch die Grundlage. Es ist tatsächlich so, dass im Herstellungsprozess manchmal auch mehrere Beutel hergestellt werden, aber wir sie aktuell nicht standardmäßig hergeben können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Sie hatten ja auch im Eingangsstatement gesagt, dass Sie sehr kranke Patienten haben. Heben Sie die Beutel tiefgefroren auf, sodass man im Notfall erneut darauf zurückgreifen könnte?

**Frau Dr. Skorupa (Novartis):** Aktuell, wenn tatsächlich ein zweiter oder dritter Beutel hergestellt werden konnte – auch das ist nicht bei allen Patienten möglich –, beträgt die Haltbarkeit neun Monate, und solange werden sie auch aufgehoben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Weitere Fragen? – Ja, bitte schön, Herr Müller, BMG.

**Herr Müller:** Vor dem Hintergrund der Zahlen, 20 bis 30 Zentren, würde ich den Unternehmer gerne noch fragen, an wie viele verschiedene Zentren Sie Ihr Produkt denn bisher in Deutschland ausgeliefert haben, jetzt Prüfprodukt und zugelassenes Produkt zusammengerechnet.

**Frau Dr. Skorupa (Novartis):** In den beiden Zulassungsstudien im diffus großzelligen B-Zelllymphom waren es zwei Kliniken, und in der ALL war das eine Klinik. Inzwischen, in der Routine, sind wir bei drei Kliniken, die anwenden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann haben wir noch Luft nach oben, Herr Müller. Dann sind wir im grünen Bereich. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. – Wer möchte kurz zusammenfassen? – Bitte schön, Frau Schmidt.

**Frau Dr. Schmidt (Novartis):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Fragen. Die Diskussion für Kymriah möchte ich gerne zusammenfassen.

Wir haben hier im Anwendungsgebiet von Kymriah Patienten, die in einer rein palliativen Therapiesituation sind. Wir haben sehr kurze Überlebenszeiten dieser Patienten, und Kymriah liefert in dieser Situation bisher nicht gesehene Ansprech- und Überlebensraten. Es bildet sich ein stabiles Überlebensplateau in den Kurven. Für die Stellungnahme haben wir auch die Daten der Intent-to-treat-Population nachgeliefert. Über alle Analysen zeigt sich ein konsistentes Bild. Es bildet sich ein stabiles Plateau aus, was wir von kurativen Therapien kennen.

Wir haben die Anforderungen an die Strukturvoraussetzungen diskutiert, wir haben die Nebenwirkungen diskutiert. Ich denke, die erfahrenen Ärzte können mit dieser Therapie umgehen, mit vertrauten und bekannten Therapiebehandlungsalgorithmen. Folgendes ist ebenfalls wichtig: Die Lebensqualität dieser Patienten verbessert sich in kurzer Zeit.

Bei der Bewertung ist zu berücksichtigen, dass Tisagenlecleucel die einzige Therapie in dieser Situation ist, die eine erhebliche Verlängerung des Überlebens und eine Perspektive auf Heilung gibt. Entsprechend der AM-Nutzenverordnung ist der Zusatznutzen als erheblich zu bewerten. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:27 Uhr