



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

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

Axicabtagen-Ciloleucel

Vom 2. Mai 2019

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3. Bürokratiekosten	31
4. Verfahrensablauf	31
5. Beschluss.....	33
6. Anhang.....	49
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	49
B. Bewertungsverfahren	61
1. Bewertungsgrundlagen.....	61
2. Bewertungsentscheidung	61
2.1 Nutzenbewertung	61
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels.....	61
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	61
2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	61
2.1.4 Therapiekosten.....	61
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	62
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	63
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	66
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	67
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	67
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	69
5.1 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH.....	69
5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	157

5.3	Stellungnahme der Miltenyi Biotec GmbH	177
5.4	Stellungnahme der medac GmbH.....	184
5.5	Stellungnahme der bluebird bio GmbH.....	190
5.6	Stellungnahme der SERVIER Deutschland GmbH	200
5.7	Stellungnahme der Celgene GmbH.....	207
5.8	Stellungnahme der Roche Pharma GmbH.....	232
5.9	Stellungnahme des vfa	239
5.10	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	249
5.11	Stellungnahme des BPI	259
5.12	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....	269
5.13	Stellungnahme der DGHO.....	275
A.	Anlagen	311
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	311

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 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Axicabtagen-Ciloleucel ist der 1. November 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 31. Oktober 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) 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 1. Februar 2019 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G18-18) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Axicabtagen-Ciloleucel (YESCARTA®) gemäß Fachinformation

YESCARTA wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.

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

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

- a) Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

und

- b) Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem primär mediastinalen großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel wie folgt bewertet:

Für Axicabtagen Ciloleucel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Axicabtagen Ciloleucel (Axi-Cel) für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien liegen die Ergebnisse der einarmigen pivotalen Phase I/II-Studie ZUMA-1, der retrospektiven Studie SCHOLAR-1, der supportiven Phase I-Studie NCI 09-C-0082 sowie indirekte Vergleiche gegenüber weiteren historischen Kontrollen vor.

Studie NCI 09-C-0082

Die supportive Studie NCI 09-C-0082 ist eine offene, einarmige Phase-I-Dosisfindungsstudie. In der Studie wurde der Herstellungsprozess von Axi-Cel variiert und verschiedene, größtenteils nicht zulassungskonforme Dosierungen der lymphozytendepletierenden Chemotherapie untersucht. Aus diesen Gründen wird die Studie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Studie ZUMA-1

Bei der Studie ZUMA-1 handelt es sich um eine einarmige, multizentrische Phase I/II-Studie zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel bei Patienten mit Chemotherapie-refraktärem DLBCL (inklusive des Subtyps transformiertes follikuläres Lymphom (TFL)) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL). Die Studienteilnehmer mussten eine chemorefraktäre Erkrankung entsprechend den in der Studie definierten Kriterien aufweisen: progressive Erkrankung als bestes Ansprechen auf die Erstlinientherapie oder stabile Erkrankung als bestes Ansprechen nach mindestens 4 Zyklen der Erstlinienchemotherapie, progressive Erkrankung als bestes Ansprechen auf die letzte Therapie oder stabile Erkrankung als bestes Ansprechen nach mindestens 2 Zyklen der letzten Therapielinie, Refraktärität nach autologer Stammzelltransplantation (Krankheitsprogression oder Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach Transplantation). Zudem mussten die Patienten eine Vortherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper sowie einer Anthrazyklin-basierten Chemotherapie erhalten haben.

Die Studie enthält drei Patientenkohorten. In Kohorte 1 wurden Patienten mit DLBCL und in Kohorte 2 Patienten mit TFL und PMBCL eingeschlossen. In Kohorte 3 wird die prophylaktische Gabe von Tocilizumab und Levetiracetam bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, TFL und PMBCL untersucht. Da dies derzeit keine

zulassungskonforme Intervention darstellt, wird Kohorte 3 für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Da es sich bei der vorliegenden Studie zu Axi-Cel um eine offene und nicht-randomisierte Phase II-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential für alle Endpunkte ausgegangen.

In Phase I wurden insgesamt 8 Patienten mit r/r DLBCL eingeschlossen mit dem Ziel die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UEs) bzw. die dosislimitierende Toxizität (DLT) sowohl für die lymphozytendepletierende Chemotherapie als auch Axi-Cel zu untersuchen. Ein Patient konnte aufgrund von Krankheitsprogression die Behandlung mit Axi-Cel nicht erhalten. Insgesamt wurden somit 7 Patienten in Phase I mit Axi-Cel infundiert.

In Phase II wurden insgesamt 111 Patienten eingeschlossen, davon 81 Patienten mit DLBCL, 21 Patienten mit TFL und 9 Patienten mit PMBCL. Diese Patientenpopulation wird in der ZUMA-1 Studie als FAS-Population bezeichnet und entspricht dem ITT-Prinzip. Die Zeit von Studieneinschluss, welche dem Zeitpunkt der Leukapherese entspricht, bis zur Infusion von Axi-Cel lag im Median für Patienten mit DLBCL bei 23 Tagen, für Patienten mit TFL bei 22 Tagen und für Patienten mit PMBCL bei 23,5 Tagen. Von den eingeschlossenen Patienten schieden 4 Patienten mit DLBCL, 5 Patienten mit TFL und 1 Patienten mit PMBCL vor Erhalt der Infusion von Axi-Cel aus der Studie aus. Hauptgründe waren unerwünschte Ereignisse und Tod. Somit wurden insgesamt 101 Patienten in Phase II mit Axi-Cel infundiert (mITT-Population).

Zur Überbrückung des Zeitraums bis zur Verfügbarkeit von Axi-Cel erhielt kein Patient eine zusätzliche antineoplastische Chemotherapie. Die lymphozytendepletierende Chemotherapie wurde am 5. Tag vor der Infusion von Axi-Cel begonnen und nahezu allen Patienten in Form von Fludarabin und Cyclophosphamid verabreicht.

Nach der lymphozytendepletierenden Chemotherapie wurden die Patienten zur Infusion von Axi-Cel hospitalisiert. Axi-Cel wurde im Rahmen einer einmaligen Infusion verabreicht. Als Begleitmedikationen waren bei Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) oder neurologischer Ereignisse die Gabe von Tocilizumab, Kortikosteroiden und anderen Immunsuppressiva (nur bei CRS) erlaubt. Die Hospitalisierung sollte nach der Infusion für 7 weitere Tage andauern und eine Entlassung war in der Regel erst möglich, wenn alle nicht-hämatologischen Toxizitäten in Bezug auf Axi-Cel abgeklungen waren (Grad ≤ 1). Im Median erstreckte sich die Hospitalisierung auf 15 Tage bei Patienten mit DLBCL sowie 14,5 Tage bei Patienten mit TFL und PMBCL. Die Post-Treatment Nachbeobachtung war zwischen Studienwoche 2 und Studienmonat 3 vorgesehen, wonach die Langzeitnachbeobachtung bis Monat 24 und im Anschluss die Überlebensnachbeobachtung bis zum Studienende geplant ist (maximal 15 Jahre).

Informationen zu antineoplastischen Therapien bei Patienten, die nach der Infusion von Axi-Cel progredient waren, liegen nicht vor. Jedoch konnten laut der Studienunterlagen Patienten, die ein vollständiges oder partielles Ansprechen zu Studienmonat 3 zeigten, unter bestimmten Kriterien eine erneute Behandlung mit Axi-Cel erhalten. Die Re-Therapie mit Axi-Cel war dabei auf maximal eine erneute Infusion begrenzt. Insgesamt erhielten 9 Patienten mit DLBCL sowie jeweils 1 Patient mit TFL und 1 Patienten mit PMBCL eine erneute Behandlung mit Axi-Cel. Darüber hinaus geht aus den Studienunterlagen hervor, dass 4 Patienten der Kohorte 1 sowie 2 Patienten der Kohorte 2 aufgrund einer Stammzelltransplantation (SZT) für die Analyse zum Progressionsfreien Überleben (PFS) zensiert wurden.

Bezogen auf die FAS-Population waren die Patienten im Median 58 Jahre (DLBCL) bzw. 63 Jahre (TFL) bzw. 32 Jahre (PMBCL) alt. Alle Patienten hatten einen ECOG Performance Status von 0-1. Die meisten Patienten befanden sich im Krankheitsstadium III oder IV und zeigten keine B-Symptomatik zu Studieneinschluss. > 70 % der Patienten mit TFL, > 80 % der Patienten mit DLBCL und > 50 % der Patienten mit PMBCL wiesen laut „International Prognostic Index (IPI)“ ≥ 2 Risikofaktoren auf. Der Großteil der Patienten war gegenüber mindestens zwei Therapielinien refraktär und hatte keine autologe SZT als Vortherapie erhalten. Die Charakteristika zwischen FAS- und mITT-Population für Patienten mit DLBCL, TFL und PMBCL sind weitgehend vergleichbar.

Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Axi-Cel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Herstellung des Produktes und die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Axi-Cel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der FAS-Population adäquat abbilden. In der ZUMA-1 Studie sind nur wenige Patienten vor Erhalt der Infusion von Axi-Cel ausgeschieden und die Patientencharakteristika zwischen FAS- und mITT-Population sind weitgehend vergleichbar. Aufgrund der beschriebenen Aspekte wird für die vorliegende Bewertung von Axi-Cel die FAS-Population als maßgebliche Analysepopulation herangezogen.

Die Studie wird an 24 Studienzentren in Amerika und Israel durchgeführt und ist derzeit noch laufend. In seinem initialen Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer die Daten der a priori geplanten Primäranalyse als auch der post hoc durchgeführten Update-Analyse vom 11. August 2017, in der die Patienten 12 Monate nachbeobachtet wurden, vor. Der Datenschnitt der ZUMA-1 Studie vom 11. August 2017 lag der Zulassung zugrunde. Allerdings sind zu diesem Datenschnitt für essentielle Informationen zum Studienverlauf und zu Studienergebnissen für die Lymphomentitäten TFL und PMBCL keine separaten Auswertungen bezogen auf die FAS-Population vorhanden. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer zum Zwecke der Einbeziehung in die Nutzenbewertung die Daten der Update-Analyse mit 24-Monaten Nachbeobachtung (Datenschnitt 11. August 2018) vor. Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers waren diese Daten erst nach Einreichung des Nutzenbewertungsdossiers am 31. Oktober 2018 verfügbar. Für diesen Datenschnitt liegen umfassendere Auswertungen zu den einzelnen Lymphomentitäten bezogen auf die FAS-Population vor. Zudem wird dieser Datenschnitt laut EPAR² der europäischen Zulassungsbehörde zur Beurteilung der Dauerhaftigkeit der Effekte von Axi-Cel im Rahmen der Risikominimierungsmaßnahmen zur Verfügung gestellt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher, unter Berücksichtigung des längeren Beobachtungszeitraums und der für die Nutzenbewertung relevanten umfassenderen Auswertungen zu den einzelnen Lymphomentitäten, der Datenschnitt vom 11. August 2018 zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Axi-Cel herangezogen.

Entsprechend den Ausführungen im EPAR² ähneln sich die Patienten mit DLBCL, TFL und PMBCL hinsichtlich Pathogenese, Behandlung und Prognose der Erkrankung. Des Weiteren zeigt die Studie ZUMA-1 gleichartige Ergebnisse für Patienten mit DLBCL, TFL und PMBCL. Da Patienten mit PMBCL nur etwa 8 % der Gesamtpopulation der ZUMA-1 Studie ausmachen, werden auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation für Patienten mit DLBCL bzw. TFL vom G-BA als repräsentativ erachtet. Zudem wurden im Rahmen des Zulassungsverfahrens seitens der europäischen Zulassungsbehörde zusätzlich zu den

² European Public Assessment Report (EPAR) - YESCARTA® (22. Juni 2018)

Einzelergebnissen der Kohorte 1 und 2 die Gesamtergebnisse der ZUMA-1 Studie für die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Axi-Cel sowohl für Patienten mit r/r DLBCL als auch mit r/r PMBCL herangezogen². Unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Aspekte und der Seltenheit der Lymphomentität PMBCL werden daher in der vorliegenden Bewertung auch die Gesamtergebnisse der ZUMA-1 Studie, welche alle drei Lymphomentitäten miteinschließen, für die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Patientenpopulation mit r/r DLBCL als auch mit r/r PMBCL berücksichtigt.

Historische Vergleiche

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Wirksamkeitsendpunkte der ZUMA-1 Studie indirekte historische Vergleiche gegenüber der retrospektiven SCHOLAR-1 Studie und 15 publizierten Studien vor. Dabei führt der pharmazeutische Unternehmer keine Differenzierung nach Lymphomentität (DLBCL oder PMBCL) durch.

Zur 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.

Für den historischen indirekten Vergleich lagen dem pharmazeutischen Unternehmer patientenindividuelle Daten der SCHOLAR-1 Studie vor. Die Einschlusskriterien für den historischen Vergleich waren die Bestimmung eines refraktären Krankheitsstatus und der Erhalt einer Folgetherapie zur Behandlung der refraktären Erkrankung. Es wurden zwei Analysepopulationen in Abhängigkeit des Refraktäritätsstatus definiert: „first refractory“ und „last refractory“. Die „first refractory“-Population basiert auf dem ersten Zeitpunkt im Verlauf der Behandlung zu dem der Patient als refraktär eingestuft wurde. Dagegen beruht die „last refractory“-Population auf dem letzten Zeitpunkt im Verlauf der Behandlung zu dem eine Refraktärität des Patienten festgestellt wurde. Da zu diesem

späteren Zeitpunkt weniger Patienten eine Folgetherapie für die Behandlung der zuletzt festgestellten refraktären Erkrankung erhalten haben, ist die Analysepopulation im „last refractory“-Set kleiner als im „first refractory“-Set. Die „last refractory“-Analysepopulation ist mit den Ein- und Ausschlusskriterien der ZUMA-1 Studie, welche unter anderem auch auf die Refraktärität auf spätere Therapielinien abstellen, vergleichbarer als die „first refractory“-Population.

In seinem Dossier bezieht sich der pharmazeutische Unternehmer auf die „first refractory“-Analysepopulation der SCHOLAR-1 Studie (n = 636). Dabei stellt er die Patientencharakteristika für die Analysepopulation mit Ausschluss der primär refraktären Patienten, welche von dem Anwendungsgebiet von Axi-Cel nicht umfasst sind, dar (n= 456). Für die Analyse des Gesamtüberlebens gibt er an, dass n = 424 Patienten einen dokumentierten Überlebensstatus haben. Für die konkret selektierten Patientenpopulationen für die Analyse des Gesamtüberlebens legt der pharmazeutische Unternehmer keine Patientencharakteristika vor, sodass die Vergleichbarkeit zur ZUMA-1 Studie nicht beurteilt werden kann. Darüber hinaus führt der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich Analysen der SCHOLAR-1 Studie gegenüber der mITT-Population der ZUMA-1 Studie durch.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer einen neuen indirekten Vergleich gegenüber der SCHOLAR-1 Studie unter Verwendung der 24-Monats-Daten der ZUMA-1 Studie ein (Datenschnitt vom 11. August 2018) ein. Dieser berücksichtigt auch die ITT-Population (FAS-Population) der ZUMA-1 Studie. Basierend auf der schriftlichen Stellungnahme konnte jedoch der Auswahlprozess der konkreten Vergleichspopulation für die Analyse des Gesamtüberlebens nicht nachvollzogen werden und es lagen weiterhin keine Patientencharakteristika für die konkret selektierten Patientenpopulationen der SCHOLAR-1 Studie vor. Diese Angaben wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Nachgang zur mündlichen Anhörung nachgereicht.

Der neu durchgeführte indirekte Vergleich basiert auf der „last refractory“-Analysepopulation (n= 593). Der pharmazeutische Unternehmer schließt Patienten mit primär refraktärer Erkrankung und einem dokumentierten ECOG-Status von >1 aus, wodurch sich eine Population von n= 416 ergibt. Patienten mit nicht bewertetem bzw. unbekanntem ECOG-Status sind weiterhin in der Analyse enthalten. Auf Basis der vorgelegten Unterlagen kann nicht beurteilt werden, ob die Anzahl ausgeschlossener Patienten mit ECOG >1 und primär refraktärer Erkrankung korrekt ist.

Für die Analyse des Gesamtüberlebens schließt der pharmazeutische Unternehmer nur Patienten mit einem dokumentierten Überlebensstatus zum letzten Follow-Up ein. Entsprechend den obigen Ausführungen wird für die vorliegende Bewertung auch für den indirekten Vergleich die Auswertung unter Berücksichtigung der ITT-Population als maßgeblich erachtet (n = 390). Zu dieser konkret selektierten Patientenpopulation liegen Patientencharakteristika vor.

Insgesamt zeigt sich bei Betrachtung der Patientencharakteristika, dass die Patienten in der ZUMA-1 Studie im Median etwa 4 Jahre älter waren und ein größerer prozentualer Anteil der Patienten gemäß IPI ≥ 3 Risikofaktoren, ein weiter fortgeschrittenes Krankheitsstadium sowie eine größere Anzahl an vorangehenden Therapielinien aufweist. Es ergeben sich Unsicherheiten, da für die „last refractory“-Patientenpopulation der SCHOLAR-1 Studie bei einem großen Teil der Patienten der ECOG-Status, der IPI-Wert und das Krankheitsstadium nicht bewertet wurde. Allerdings lässt sich unter Berücksichtigung der vorgetragenen Einschätzung medizinischer Fachgesellschaften im

vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren der prognostische Stellenwert dieser Faktoren vor dem Hintergrund der weit fortgeschrittenen Behandlungssituation nach mindestens zwei systemischen Vortherapien nicht abschließend beurteilen. Unsicherheiten ergeben sich auch aufgrund eines möglichen Selektionseffektes durch die Auswahl der auswertbaren Population der SCHOLAR-1 Studie und durch die historisch-zeitlich unterschiedliche Erhebung der Daten der SCHOLAR-1 Studie im Vergleich zur ZUMA-1 Studie.

Trotz der beschriebenen Unsicherheiten und möglichen Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen wird der vorliegende indirekte historische Vergleich gegenüber der SCHOLAR-1 Studie, unter Berücksichtigung des nicht abschließend beurteilbaren prognostischen Stellenwertes des ECOG-Status, IPI-Wertes und des Krankheitsstadiums für den weiteren Therapieverlauf in der vorliegenden Behandlungssituation sowie des weit fortgeschrittenen, überwiegend deterministischen Krankheitszustandes der hier untersuchten Patientenpopulation, als hinreichend valide für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erachtet.

Zu den 15 publizierten Studien

Der indirekte historische Vergleich gegenüber 15 publizierten Studien wurde vom pharmazeutischen Unternehmer mittels eines meta-analytischen Modells mit festen und zufälligen Effekten durchgeführt, wobei der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich die Daten der mITT-Population der ZUMA-1 Studie berücksichtigt. Die Vergleichspopulationen umfassen 6 Studien mit Daten zu bisher in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln und 9 Studien mit Daten zur allogenen SZT.

Von den 6 Studien mit Daten zu bisher in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln liegen ausschließlich für die Patientenpopulation der Studie von Eyre et al. (2016), bei der die Gesamtpopulation im Rahmen des indirekten Vergleichs berücksichtigt wird, Angaben zu Patientencharakteristika vor. Dabei zeigen sich relevante Unterschiede der Patientencharakteristika im Vergleich zur ZUMA-1 Studie, beispielweise bezüglich des Alters der Patienten. Von den weiteren 5 Studien mit Daten zu bisher in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln wurden nur Teilpopulationen für den indirekten Vergleich ausgewählt. Für diese konkret selektierten Teilpopulationen liegen keine Patientencharakteristika vor, sodass die Vergleichbarkeit zur ZUMA-1 Studie nicht beurteilt werden kann.

Für die 9 Studien mit Daten zur allogenen SZT fehlen gleichermaßen Angaben zu relevanten Patientencharakteristika der konkret selektierten Vergleichspopulationen (Armand et al. (2008)) oder die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen ist nicht gegeben, beispielsweise aufgrund wesentlicher Unterschiede im Alter der Patienten (Avivi et al. (2014); Lazarus et al. (2010); Ghobadi et al. (2015); Rigacci et al. (2012) und von Kampen et al. (2011)). Hinzu kommt, dass das Charakteristikum „Alter“ in den Studien teilweise anders definiert ist als in der ZUMA-1 Studie.

Insgesamt ergeben sich relevante Unsicherheiten aufgrund der fehlenden Angaben zu den Patientencharakteristika bzw. relevanter Unterschiede zwischen den Patientencharakteristika der Studien. Darüber hinaus bezieht sich der indirekte Vergleich gegenüber den 15 publizierten Studien ausschließlich auf die 12-Monats-Daten der ZUMA-1 Studie, wodurch hinreichend valide Schlussfolgerungen zu langfristigen Effekten von Axi-Cel nicht möglich sind. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte ist nicht davon auszugehen, dass der vorliegende indirekte historische Vergleich einen relevanten,

weitergehenden Erkenntnisgewinn im Gegensatz zu dem als hinreichend valide beurteilten indirekten Vergleich gegenüber der SCHOLAR-1 Studie liefern kann. Aufgrund der beschriebenen Gesichtspunkte wird der indirekte Vergleich gegenüber den 15 publizierten Studien für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel wie folgt bewertet:

Mortalität

Gesamtüberleben

Bezogen auf die FAS-Population zeigt sich für Patienten mit DLBCL ein medianes Gesamtüberleben von 15,7 Monaten, wobei 57 % der Patienten verstorben sind. Für Patienten mit TFL war das mediane Gesamtüberleben nicht erreicht. 43 % der Patienten mit TFL waren zum vorliegenden Datenschnitt verstorben. Für Patienten mit PMBCL war das mediane Gesamtüberleben nicht erreicht. 33 % der Patienten waren zum vorliegenden Datenschnitt verstorben.

Bei Betrachtung der Gesamtpopulation zeigt sich ein medianes Gesamtüberleben von 17,4 Monaten. Der Kaplan-Meier-Schätzer (KM-Schätzer) ändert sich zwischen Monat 18 und Monat 24 nur geringfügig. Zu Monat 24 waren noch 47,7 % der Patienten am Leben.

Im indirekten Vergleich zur SCHOLAR-1 Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Axi-Cel (Hazard Ratio = 0,30 [0,22; 0,41], $p < 0,0001$). Die 24-Monats-Überlebensrate für Patienten der ZUMA-1 Studie liegt bei 50 % im Vergleich zu 14 % bei Patienten der SCHOLAR-1 Studie. Dieser Effekt wird vom G-BA angesichts der schlechten Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf und des fortgeschrittenen Behandlungsstadiums sowie unter Berücksichtigung der oben dargelegten Erwägungen zur Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen derart gewertet, dass ein Effekt vorliegt, aber nicht quantifiziert werden kann.

Demnach kann zum einen aufgrund des per se hohen Verzerrungspotentials eines indirekten historischen Vergleichs und zum anderen zusätzlicher Unsicherheiten bezüglich der Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen, der kleinen Patientenzahlen, eines möglichen Selektionseffektes durch die Auswahl der auswertbaren Population der SCHOLAR-1 Studie und durch die historisch-zeitlich unterschiedliche Erhebung der Daten der SCHOLAR-1 Studie im Vergleich zur ZUMA-1 Studie, keine valide Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben erfolgen. Dies deckt sich auch mit den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren, wonach zwar eine Wirksamkeit von Axi-Cel in der hier umfassten stark vorbehandelten Patientenpopulation mit wenig Therapiealternativen gesehen, das Ausmaß des Zusatznutzens vor dem Hintergrund der derzeit vorhandenen Evidenz jedoch als nicht quantifizierbar erachtet wird.

Insgesamt wird für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß sich nicht quantifizieren lässt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Die Beurteilung der Progression wurde anhand der IWG-Kriterien entsprechend Cheson et al. von 2007³ durchgeführt. Die Bewertung erfolgte sowohl durch den Prüfarzt als auch durch einen zentralen Gutachter.

Für die vorliegende Bewertung werden unter Berücksichtigung des niedrigeren Verzerrungspotentials die Ergebnisse des zentralen Gutachters verwendet. Dies schließt in anderen Fällen das Heranziehen Prüfarzt-basierter Bewertungen nicht aus. Für Patienten mit DLBCL (Kohorte 1) betrug das mediane PFS der FAS-Population 7,3 Monate. Für Patienten mit TFL und mit PMBCL liegt keine separate Auswertung für das PFS vor.

Bezogen auf die Gesamtpopulation der ZUMA-1 Studie lag das mediane PFS bei 9,5 Monaten. Die Kaplan-Meier-Schätzer (KM-Schätzer) fielen bis Monat 18 auf etwa 38 % ab. Zu Monat 24 zeigt sich keine bzw. nur eine sehr geringfügige Veränderung des KM-Schätzers. Wobei die Wahrscheinlichkeit für die Progressionsfreiheit der Patienten zu diesem Zeitpunkt weiterhin bei 38 % liegt.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt von Mortalität und partiellem Ansprechen (PR) oder vollständigem Ansprechen (CR). Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Für die Operationalisierung einer Progression (bei PR) entsprechend der IWG-Kriterien³ von 2007 werden ausschließlich morphologische, bildgebende Merkmale des Tumorausmaßes bzw. –wachstums berücksichtigt. Die vom Patienten wahrnehmbaren Symptome werden dabei aber nicht beachtet. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse zum PFS nicht möglich.

Objektive Ansprechrates (ORR)

Die objektive Ansprechrates (ORR) besteht aus den Komponenten komplette und partielle Remission (CR und PR). Die Bewertung des Ansprechens erfolgte auf Basis der IWG-Kriterien³ von 2007. Das Erreichen einer CR ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Eine CR verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant. Die verwendeten IWG-Kriterien³ berücksichtigen fast ausschließlich morphologische, bildgebende Merkmale des Tumorausmaßes bzw. –wachstums.

Das ORR bewertet durch den Prüfarzt war der primäre Endpunkt der Studie ZUMA-1. Die Ansprechrates für Patienten mit DLBCL liegt bei 79 %, für Patienten mit TFL bei 76 % und für Patienten mit PMBCL bei 67 %. Für die Gesamtpopulation lag das Ansprechen hier bei 77 %, wobei 55 % der Patienten eine komplette Remission erzielten.

³ Cheson et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25(5): 579-586

Zusätzlich wurde das ORR auch durch den zentralen Gutachter bewertet. Hierbei liegt das Ansprechen für Patienten mit DLBCL und TFL bei 67 % sowie bei 78 % für Patienten mit PMBCL. Für die Gesamtpopulation lag das Ansprechen bei 68 %, wobei 50 % der Patienten eine komplette Remission erzielten.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung des Ansprechens bzw. der Rate an kompletten Remissionen nicht möglich.

Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität der Patienten wurden in der Studie ZUMA-1 nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Die Phase I der ZUMA-1 Studie umfasste die Erhebung der Sicherheitsdaten inklusive der Dosis-limitierenden Toxizität, die von einem internen Gutachter-Team geprüft wurde. Auf Basis dieser Daten wurden durch das Gutachter-Team Empfehlungen für das weitere Vorgehen in der ZUMA-1 Studie gemacht.

In Phase II der ZUMA-1 Studie erfolgte bis zu Studienmonat 3 nach Infusion von Axi-Cel eine vollumfassende Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UE). Für den Zeitraum ab Studienmonat 3 bis Studienmonat 24 nach Infusion von Axi-Cel wurden nur noch gezielte UE erfasst (neurologische Ereignisse, hämatologische Ereignisse, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und sekundäre Malignitäten).

Eine Steigerung der UE (Gesamt) ist ab dem Zeitpunkt der lymphozytendepletierenden Chemotherapie ersichtlich. Nach Infusion von Axi-Cel hatten alle Patienten mindestens ein UE. Insbesondere die Rate an schweren UE mit CTCAE-Grad 3-4 und schwerwiegenden UE stieg nach der Infusion von Axi-Cel auf > 90 % bzw. > 40 % stark an.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Inzidenz $\geq 5\%$ und > 1 Ereignis waren am häufigsten in dem SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems vorhanden. Als schwerwiegendes UE mit Inzidenz $\geq 5\%$ und > 1 Ereignis zeigte sich insbesondere das PT Enzephalopathie. Bezogen auf UE von speziellem Interesse für identifizierte Risiken mit Inzidenz $\geq 5\%$ und > 1 Ereignis zeigten sich für einen CTCAE-Grad ≥ 3 insbesondere neurologische Ereignisse und verschiedene Zytopenien. Ein CRS mit Schweregrad ≥ 3 gemäß dem CRS Grading Scale nach Lee et al. zeigte sich bei > 10 % der Patienten mit DLBCL.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen nicht möglich.

Gesamtbewertung

a) Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Axicabtagen Ciloleucel (Axi-Cel) für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien werden die Ergebnisse der pivotalen einarmigen Phase I/II-Studie ZUMA-1 zur Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen zugrunde gelegt. Zudem werden die Ergebnisse zur

Mortalität aus dem indirekten historischen Vergleich gegenüber der retrospektiven Studie SCHOLAR-1 herangezogen.

Im indirekten Vergleich zur SCHOLAR-1 Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Axi-Cel für den Endpunkt Gesamtüberleben. Dieser Effekt wird vom G-BA angesichts der schlechten Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf und des fortgeschrittenen Behandlungsstadiums sowie unter Berücksichtigung der oben dargelegten Erwägungen zur Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen derart gewertet, dass ein Effekt vorliegt, aber nicht quantifiziert werden kann. Demnach ist bedingt durch den indirekten historischen Vergleich und aufgrund weiterer relevanter Unsicherheiten eine valide Quantifizierung des Ausmaßes des Effektes für das Gesamtüberleben nicht möglich. Insgesamt wird für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der ZUMA-1 Studie ist für die weiteren Endpunkte zur Morbidität und zu Nebenwirkungen keine vergleichende Bewertung möglich. Die Lebensqualität der Patienten wurde in der Studie ZUMA-1 nicht erhoben.

Vor dem Hintergrund des weit fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadiums sowie der schlechten Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf wird in der Gesamtbewertung den vergleichenden Ergebnissen zum Gesamtüberleben ein hoher Stellenwert beigemessen. Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Axicabtagen Ciloleucel aufgrund der derzeit noch limitierten Datenbasis 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.

b) Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem primär mediastinalen großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Axicabtagen Ciloleucel (Axi-Cel) für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien werden die Ergebnisse der pivotalen einarmigen Phase I/II-Studie ZUMA-1 zur Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen zugrunde gelegt. Zudem werden die Ergebnisse zur Mortalität aus dem indirekten historischen Vergleich gegenüber der retrospektiven Studie SCHOLAR-1 herangezogen.

Im indirekten Vergleich zur SCHOLAR-1 Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Axi-Cel für den Endpunkt Gesamtüberleben. Dieser Effekt wird vom G-BA angesichts der schlechten Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf und des fortgeschrittenen Behandlungsstadiums sowie unter Berücksichtigung der oben dargelegten Erwägungen zur Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen derart gewertet, dass ein Effekt vorliegt, aber nicht quantifiziert werden kann. Demnach ist bedingt durch den indirekten historischen Vergleich und aufgrund weiterer relevanter Unsicherheiten eine valide Quantifizierung des Ausmaßes des Effektes für das Gesamtüberleben nicht möglich. Insgesamt wird für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der ZUMA-1 Studie ist für die weiteren Endpunkte zur Morbidität und zu Nebenwirkungen keine vergleichende Bewertung möglich. Die Lebensqualität der Patienten wurde in der Studie ZUMA-1 nicht erhoben.

Vor dem Hintergrund des weit fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadiums sowie der schlechten Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf wird in der Gesamtbewertung den vergleichenden Ergebnissen zum Gesamtüberleben ein hoher Stellenwert beigemessen. Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Axicabtagen Ciloleucel aufgrund der derzeit noch limitierten Datenbasis 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 Axicabtagen Ciloleucel findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:

Die Behandlung mit Axicabtagen Ciloleucel stellt einen neuartigen Therapieansatz dar, dessen langfristige Effekte, insbesondere hinsichtlich einer potentiellen Heilung der Patienten, derzeit nicht vollumfänglich beurteilt werden können. Mit der vorliegenden Befristung soll ermöglicht werden, weitergehende Evidenz zu langfristigen Effekten von Axi-Cel für patientenrelevante Endpunkte, welche die Fragestellung einer potentiellen Heilung der Patienten möglicherweise beantworten könnten, in die Nutzenbewertung einbeziehen zu können.

Auflagen der Befristung

Für die erneute Nutzenbewertung sollen die Ergebnisse der ZUMA-1 Studie nach 60 Monaten (5 Jahren) anhand eines Berichts, welcher Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten, zu Patientencharakteristika, zum Patientenfluss und zum Studienverlauf für die FAS-Population vollständig abbildet, eingereicht werden.

Hinsichtlich eines indirekten Vergleiches sollte geprüft und dargelegt werden, inwieweit auch unter Berücksichtigung einer sich gegebenenfalls zwischenzeitlich weiterentwickelten Daten- und Informationslage ein indirekter Vergleich gegenüber den 60-Monats-Daten der ZUMA-1 Studie herangezogen werden kann.

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

Hierfür erachtet der G-BA eine Befristung des Beschlusses bis zum 15. Mai 2022 als angemessen.

Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für Axicabtagen Ciloleucel 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 Axicabtagen Ciloleucel einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für Axicabtagen Ciloleucel 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 YESCARTA[®] mit dem neuen Wirkstoff Axicabtagen Ciloleucel (Axi-Cel). Axi-Cel hat eine Zulassung als Orphan Drug. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „YESCARTA wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.“ In dem zu betrachteten Anwendungsgebiet wurden daher zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien
- b) Erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

Zu Patientengruppe a)

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Studienergebnisse der einarmigen Phase I/II-Studie ZUMA-1, der retrospektiven Studie SCHOLAR-1, die supportiven Phase I-Studie NCI 09-C-0082 sowie nicht-adjustierte indirekte Vergleiche gegenüber 15 publizierten Studien vor.

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der pivotalen einarmigen Phase I/II-Studie ZUMA-1 zur Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen zugrunde gelegt. Zudem werden die Ergebnisse zur Mortalität aus dem indirekten historischen Vergleich gegenüber der retrospektiven Studie SCHOLAR-1 herangezogen.

Im Vergleich zur SCHOLAR-1 Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Axi-Cel für den Endpunkt Gesamtüberleben. Allerdings ist bedingt durch den indirekten historischen Vergleich und aufgrund weiterer relevanter Unsicherheiten eine valide Quantifizierung des Ausmaßes des Effektes für das Gesamtüberleben nicht möglich. Insgesamt wird für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der ZUMA-1 Studie ist für die weiteren Endpunkte zur Morbidität und zu Nebenwirkungen keine vergleichende Bewertung möglich. Die Lebensqualität der Patienten wurde in der Studie ZUMA-1 nicht erhoben. Vor dem Hintergrund des weit fortgeschrittenen Krankheits- und

Behandlungsstadiums sowie der schlechten Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf wird in der Gesamtbewertung den vergleichenden Ergebnissen zum Gesamtüberleben ein hoher Stellenwert beigemessen.

In der Gesamtschau wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

Der Beschluss ist für diese Patientenpopulation bis zum 15. Mai 2022 befristet. Die Befristungsaufgaben beinhalten die Vorlage der 60-Monats-Daten der ZUMA-1 Studie, die Prüfung und Darlegung einer sich gegebenenfalls zwischenzeitlich weiterentwickelten Daten- und Informationslage für einen indirekten Vergleich dieser Daten und einer über die Zulassungsbegründende Studie hinausgehenden prospektiven, vergleichenden Evidenz zu Axicabtagen Ciloleucel, beispielsweise aus Beobachtungsstudien.

Zu Patientengruppe b)

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Studienergebnisse der einarmigen Phase I/II-Studie ZUMA-1, der retrospektiven Studie SCHOLAR-1, die supportiven Phase I-Studie NCI 09-C-0082 sowie nicht-adjustierte indirekte Vergleiche gegenüber 15 publizierten Studien vor.

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der pivotalen einarmigen Phase I/II-Studie ZUMA-1 zur Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen zugrunde gelegt. Zudem werden die Ergebnisse zur Mortalität aus dem indirekten historischen Vergleich gegenüber der retrospektiven Studie SCHOLAR-1 herangezogen.

Im Vergleich zur SCHOLAR-1 Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Axi-Cel für den Endpunkt Gesamtüberleben. Allerdings ist bedingt durch den indirekten historischen Vergleich und aufgrund weiterer relevanter Unsicherheiten eine valide Quantifizierung des Ausmaßes des Effektes für das Gesamtüberleben nicht möglich. Insgesamt wird für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der ZUMA-1 Studie ist für die weiteren Endpunkte zur Morbidität und zu Nebenwirkungen keine vergleichende Bewertung möglich. Die Lebensqualität der Patienten wurde in der Studie ZUMA-1 nicht erhoben. Vor dem Hintergrund des weit fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadiums sowie der schlechten Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf wird in der Gesamtbewertung den vergleichenden Ergebnissen zum Gesamtüberleben ein hoher Stellenwert beigemessen.

In der Gesamtschau wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

Der Beschluss ist für diese Patientenpopulation bis zum 15. Mai 2022 befristet. Die Befristungsaufgaben beinhalten die Vorlage der 60-Monats-Daten der ZUMA-1 Studie, die Prüfung und Darlegung einer sich gegebenenfalls zwischenzeitlich weiterentwickelten Daten- und Informationslage für einen indirekten Vergleich dieser Daten und einer über die Zulassungsbegründende Studie hinausgehenden prospektiven, vergleichenden Evidenz zu Axicabtagen Ciloleucel, beispielsweise aus Beobachtungsstudien.

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

a) Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

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

Dem Beschluss werden die Patientenzahlen aus dem Beschluss zu Tisagenlecleucel zum Anwendungsgebiet rezidiviertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien vom 7. März 2019 zugrunde gelegt.

Begründung:

Die Berechnung der im vorliegenden Verfahren vorgelegten Patientenzahlen ist weitgehend methodisch und rechnerisch nicht nachvollziehbar. Aufgrund des mehrschrittigen Schätzverfahrens mit unklarer Datenlage und möglicherweise gegenläufigen Effekten sind die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Patientenzahlen mit Unsicherheiten behaftet. Nach Auffassung des G-BA stellen die hier vorliegenden Patientenzahlen keine eindeutig bessere Schätzung gegenüber den Patientenzahlen aus dem Beschluss zu Tisagenlecleucel vom 7. März 2019 zum gleichen Anwendungsgebiet des rezidivierter oder refraktären DLBCL nach mehr als zwei systemischen Vortherapien dar, weshalb letztere weiterhin herangezogen werden.

b) Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem primär mediastinalen großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wird im Dossier keine separate Berechnung der Patientenzahlen für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien durchgeführt.

Die folgende Berechnung basiert auf den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten und vom IQWiG in der Dossierbewertung beurteilten Rechenschritten. Diese Berechnung ist aufgrund einer unklaren Datenlage zu den angenommenen Anteilswerten bezüglich der konventionell behandelten Patienten sowie der Patienten mit Versagen der Erst- und Zweitlinientherapie mit Unsicherheiten behaftet. Zudem werden keine Patienten mit Rezidiv oder Refraktärität nach der dritten oder späteren Therapielinie berücksichtigt.

Da für deutsche Patienten keine konkreten Inzidenzraten für das PMBCL vorliegen, wird basierend auf der Publikation von Liu et al. von 2016⁴ für das PMBCL eine Inzidenz von 0,042 pro 100.000 Einwohner in den USA angenommen und auf deutsche Patienten übertragen. Dies ergibt bezogen auf die für den 31.12.2017 geschätzten Anzahl von 81.757.000 in Deutschland lebenden Personen 34 PMBCL-Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2017.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte 2. Rechenschritt, bei dem die Zielpopulation auf konventionell behandelte Patienten mit PMBCL eingeschränkt wird, wird nicht angewendet. Zum einen ist der Fachinformation zu YESCARTA® keine Einschränkung auf Patienten mit konventionellen Vortherapien zu entnehmen und zum anderen kommen Patienten, die vorher im Rahmen klinischer Studien behandelt wurden,

⁴ Liu et al. Racial patterns of patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma: SEER analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(27): e4054

auch nach der Studienteilnahme noch für eine Behandlung mit Axicabtagen Ciloleucel in der GKV in Betracht.

Über folgende Rechenschritte wird die Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt (siehe Dossierbewertung des IQWiG G-18-19)⁵:

1. In der Review von Li et al.⁶ ist angegeben, dass etwa 60 % bis 70 % der PMBCL-Patienten durch die Erstlinientherapie geheilt werden. Daher wird angenommen, dass 40 % bis 30 % der Patienten auf die Erstlinientherapie versagen. Dieser angenommene Anteilswert ist mit Unsicherheiten behaftet, da keine Sterbefälle berücksichtigt werden und sich die verwendete Quelle nur auf Patienten mit DLBCL bezieht, die eine Erstlinienbehandlung mit R-CHOP⁷ erhalten haben. Aus diesem Rechenschritt ergibt sich eine Spanne von 10 - 14 PMBCL-Fälle mit Versagen der Erstlinientherapie.
2. Es wird ein Anteilswert von 64 % für das Versagen der Zweitlinientherapie angenommen. Zudem wird eine Unsicherheitsspanne von ± 10 angewendet. Dies ergibt 6 – 10 PMBCL-Fälle mit Versagen der Zweitlinientherapie.
3. Ein Anteil von 88,9 % der deutschen Bevölkerung ist GKV-versichert. Daraus resultieren 5 – 9 Patienten in der Zielpopulation.

Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

⁵ IQWiG-Berichte- Nr. 716. Axicabtagen Ciloleucel (primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom) - G18-19, Version 1.0, 29.01.2019

⁶ Li et al. Diffuse large B-cell lymphoma. Pathology (Phila) 2018; 50(1): 74-87.

⁷ Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin und Prednison

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 YESCARTA® (Wirkstoff: Axicabtagen-Ciloleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. März 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yescarta-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 Axicabtagen Ciloleucel 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 Axicabtagen Ciloleucel in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

B. Weitere Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Axicabtagen Ciloleucel 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 Axicabtagen Ciloleucel als auch der möglichen sehr schweren CAR-T-Zellspezifischen Nebenwirkungen wie CRS⁸ und CRES⁹ stellt die Behandlung mit Axicabtagen Ciloleucel 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 Axicabtagen Ciloleucel 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

⁸ Zytokin-Freisetzungssyndrom

⁹ CAR-T-bezogenes Enzephalopathie-Syndrom

unter anderem bei einem Auftreten der CAR-T-Zell-spezifischen Nebenwirkungen wie CRS⁸ und CRES⁹ 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 Axicabtagen Ciloleucel nach Maßgabe der nachfolgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung erfolgen kann. Danach darf Axicabtagen Ciloleucel 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 ≥ 50 Fällen mit dieser Diagnose (C83.3, C85.1 oder C85.2 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. 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 und das r/r PMBCL sind seltene Leiden, welche in Deutschland jährlich weniger als 1.000 Patienten betreffen. Die Behandlung des r/r DLBCL bzw. r/r PMBCL 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 bzw. PMBCL ist daher unerlässlich, um bei multiple vorbehandelten Patienten das Nutzen-Risiko-Verhältnis für den Einsatz von Axicabtagen Ciloleucel gegenüber anderen möglichen Therapiealternativen patientenindividuell adäquat abschätzen zu können. Studiendaten für den Zusammenhang zwischen Behandlungsmenge und Mortalität konkret für die Indikation r/r DLBCL bzw. r/r PMBCL 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 werden¹⁰. 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.

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:

¹⁰ 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 Anwendung von Axicabtagen Ciloleucel 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 Axicabtagen Ciloleucel 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 Axicabtagen Ciloleucel 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^{11,12}. Da die beschriebenen gemeinsamen Charakteristika zwischen CAR-T-Zellen und der

¹¹ 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.

¹² 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)

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 Axicabtagen Ciloleucel 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 Axicabtagen Ciloleucel 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 Axicabtagen Ciloleucel 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 Lymphompatienten hat und an der einrichtungsinternen Schulung für die Behandlung von Patienten mit Axicabtagen Ciloleucel 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 (Ärzeschaft, 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 Axicabtagen Ciloleucel 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 Axicabtagen Ciloleucel 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 SOPs¹³ 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 SOPs¹³ für die klinische, apparative und laborchemische Überwachung zur Früherkennung von CRS8 und CRES9 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 Axicabtagen Ciloleucel 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.

¹³ Standard Operating Procedure

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-Institutes¹⁴ 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 Axicabtagen Ciloleucel 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,

¹⁴ 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.

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

3. Die Feststellungen nach Ziffer 1. und 2. regeln Mindestanforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Axicabtagen Ciloleucel. 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 sowie den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zum Abgabepreis aus Modul 3 des Dossiers. YESCARTA® ist nicht in der Lauer-Taxe gelistet, da Axicabtagen Ciloleucel nur an entsprechende qualifizierte, stationäre Behandlungseinrichtungen abgegeben wird. 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.

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

Bei Axicabtagen Ciloleucel handelt es sich um autologe T-Zellen, die ex vivo mit einem retroviralen 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. Jeder patientenspezifischer Einzel-Infusionsbeutel enthält eine Dispersion von Anti-CD19-CAR-T-Zellen in ca. 68 ml für eine Zieldosis von 2×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen pro Kilogramm Körpergewicht (Spanne 1×10^6 - 2×10^6 Zellen/kg) mit maximal 2×10^8 Anti-CD19-CAR-T-Zellen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Patientenpopulation a) und Patientenpopulation b)				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Axicabtagen Ciloleucel	Einmalgabe	1	1	1

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)¹⁵.

¹⁵ 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.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke / Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Patientenpopulation a) und Patientenpopulation b)					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Axicabtagen Ciloleucel	2 x 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen/kg ¹	1,54 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen	1 Einzel-Infusionsbeutel	1	1 Einzel-Infusionsbeutel

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Abgabepreis des pU) ²	Mehrwertsteuer	Kosten
Patientenpopulation a) und Patientenpopulation b)				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Axicabtagen Ciloleucel	1 Einzel-Infusionsbeutel (2 x 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen/kg)	327.000 €	62.130,00 € ³	389.130,00 €

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 regelmäßig 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. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

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

¹ Für Patienten über 100 kg beträgt die Maximaldosis 2 x 10⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen.

² Angaben des Unternehmers zum Abgabepreis aus Modul 3 des Dossiers.

³ Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wird das Arzneimittel YESCARTA[®] ab dem 1. April 2019 ohne Umsatzsteuer in Rechnung gestellt. Derzeit liegt jedoch keine rechtsverbindliche Auskunft einer Finanzbehörde zur Umsatzsteuerbefreiung von YESCARTA[®] vor.

Arzneimittels gemäß § 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 Axicabtagen Ciloleucel die Gabe einer lymphozytendepletierenden Chemotherapie empfohlen. Hierfür soll ein Schema aus Fludarabin (30 mg/m²) und Cyclophosphamid (500 mg/m²) intravenös am 5., 4. und 3. Tag vor der Infusion verabreicht werden. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)¹⁵.

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^{4,5}	Kosten pro Leistung	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient / Jahr
Patientenpopulation a) und Patientenpopulation b)					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Axicabtagen Ciloleucel					
Lymphozytendepletion					
Fludarabin (30 mg/m ² , i.v.)	118,20 € 1 x 50 mg	111,34 € (1,77 €, 5,09 €)	222,68 €	3	668,04 €
Cyclophosphamid (500 mg/m ² , i.v.)	29,76 € 1 x 1.000 mg	26,95 € (1,77 €, 1,04 €)	26,95 €	3	80,85 €

Stand Lauer-Steuer: 15. April 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 Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der

⁴ Rabatt nach § 130 SGB V

⁵ Rabatt nach § 130a SGB V

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 31. Oktober 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Februar 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Februar 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 11. März 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 24. April 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Februar 2019	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	6. März 2019	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. März 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. März 2019 2. April 2019 16. April 2019	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. April 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Mai 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**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
Axicabtagen-Ciloleucel**

Vom 2. Mai 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Mai 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 13.05.2019 B1), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel wie folgt ergänzt:**

Axicabtagen-Ciloleucel

Beschluss vom: 2. Mai 2019
In Kraft getreten am: 2. Mai 2019
BAnz AT 23.05.2019 B6

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. August 2018):

YESCARTA wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Axicabtagen-Ciloleucel 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.

- a) Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

Ausmaß des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel:

Nicht quantifizierbar

- b) Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem primär mediastinalen großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

Ausmaß des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel:

Nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

a) Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

und

b) Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem primär mediastinalen großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

- Studie ZUMA-1: einarmige multizentrische Phase I/II-Studie (24-Monats-Datenschnitt: 11. August 2018)²
- Indirekter historischer Vergleich gegenüber SCHOLAR-1: internationale, retrospektive Studie bestehend aus Daten von zwei Beobachtungsstudien (MAYO und MDACC) und zwei randomisierten, kontrollierten Phase III-Studien (CORAL und LY12)

Mortalität

Endpunkt	ZUMA-1									
	Phase I ^{a)}		Phase II							
			DLBCL		TFL ³		PMBCL		Gesamt	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten ^{b)} [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten ^{b)} [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten ^{b)} [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten ^{b)} [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten ^{b)} [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Gesamtüberleben (OS)										
FAS-Population^{c)}										
	8	- ^{d)} 5 (63)	81	15,7 [11,1; n. b.] 46 (57)	21	n. e. [10,5; n. b.] 9 (43)	9	n. e. [2,9; n. b.] 3 (33)	111	17,4 [11,6; n. b.] 58 (52)
OS zu Monat	N	KM-Schätzer [95 %-KI]	N	KM-Schätzer [95 %-KI]	N	KM-Schätzer [95 %-KI]	N	KM-Schätzer [95 %-KI]	N	KM-Schätzer [95 %-KI]
6	8	- ^{d)}	81	81,5 [71,2; 88,4]	21	76,2 [51,9; 89,3]	9	88,9 [43,3; 98,4]	111	81,1 [72,5; 87,2]
12	8	- ^{d)}	81	56,8 [45,3; 66,7]	21	66,7 [42,5; 82,5]	9	66,7 [28,2; 87,8]	111	59,5 [49,7; 67,9]
18	8	- ^{d)}	81	45,7 [34,6; 56,1]	21	57,1 [33,8; 74,9]	9	66,7 [28,2; 87,8]	111	49,5 [40,0; 58,4]
24	8	- ^{d)}	81	43,2 [32,3; 53,6]	21	57,1 [33,8; 74,9]	9	66,7 [28,2; 87,8]	111	47,7 [38,2; 56,7]

¹ Daten aus dem Amendment des G-BA (veröffentlicht am 2. Mai 2019), sofern nicht anders angegeben.

² Soweit nicht anders angegeben.

³ Transformiertes follikuläres Lymphom

Mortalität: Indirekter historischer Vergleich gegenüber SCHOLAR-1

Endpunkt	ZUMA-1		SCHOLAR-1		ZUMA-1 vs. SCHOLAR-1
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten	Standardisierte Differenz [95%-KI]
Gesamtüberleben- FAS-Population^{c)}					
	116	n. e.	390	4,3	n. e. [n. e.; 17,0]
OS-Rate zu Monat	N	Überlebensrate	N	Überlebensrate	Standardisierte Differenz [95%-KI]
6	116	0,73	390	0,39	1,87 [1,60; 2,21]
12	116	0,58	390	0,21	2,82 [2,22; 3,64]
18	116	0,52	390	0,16	3,19 [2,42; 4,27]
24	116	0,50	390	0,14	3,73 [2,78; 5,14]
	N	Anzahl in die Analyse eingehender Patienten n (%)	N	Anzahl in die Analyse eingehender Patienten n (%)	Hazard Ratio ^{m)} [95%-KI] p-Wert
	116	112 (97)	390	340 (87)	0,30 [0,22; 0,41] <0,0001

Morbidität

Endpunkt	ZUMA-1					
	Kohorte 1 (DLBCL)		Kohorte 2 ^{e)} (TFL und PMBCL)		Gesamt	
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Progressionsfreies Überleben (PFS)- FAS-Population^{c)}						
Bewertet durch zentralen Gutachter^{f)}						
	81	7,3 [5,2; 14,6] 50 (62)	30	n. e. [3,0; n. e.] 13 (43)	111	9,5 [6,1; 15,4] 63 (57)

(Fortsetzung)

Endpunkt	ZUMA-1					
	Kohorte 1 (DLBCL)		Kohorte 2 ^{e)} (TFL und PMBCL)		Gesamt	
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
PFS zu Monat	N	KM-Schätzer [95 %-KI]	N	KM-Schätzer [95 %-KI]	N	KM-Schätzer [95 %-KI]
6	81	58,5 [46,8; 68,4]	30	66,5 [45,4; 81,0]	111	60,4 [50,4; 69,0]
12	81	42,9 [31,5; 53,7]	30	54,8 [34,2; 71,4]	111	45,9 [35,9; 55,2]
18	81	33,8 [23,2; 44,8]	30	50,9 [30,7; 67,9]	111	38,2 [28,6; 47,7]
24	81	33,8 [23,2; 44,8]	30	50,9 [30,7; 67,9]	111	38,2 [28,6; 47,7]

Endpunkt	ZUMA-1							
	DLBCL		TFL		PMBCL		Gesamt	
	N	Ansprechrate in % [95 %-KI] ⁹⁾ <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Ansprechrate in % [95 %-KI] ⁹⁾ <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Ansprechrate in % [95 %-KI] ⁹⁾ <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Ansprechrate in % [95 %-KI] ⁹⁾ <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Objektive Ansprechrate (ORR) – FAS-Population^{e)}								
Bewertet durch den Prüfarzt								
ORR	81	79 [69; 87] 64 (79)	21	76 [53; 92] 16 (76)	9	67 [30; 93] 6 (67)	111	77 [69; 85] 86 (77)
CR	81	- 41 (51)	21	- 14 (67)	9	- 6 (67)	111	- 61 (55)
PR	81	- 23 (28)	21	- 2 (10)	9	- 0 (0)	111	- 25 (23)

(Fortsetzung)

Endpunkt	ZUMA-1							
	DLBCL		TFL		PMBCL		Gesamt	
	N	Ansprechrates in % [95 %-KI] ^{g)} <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Ansprechrates in % [95 %-KI] ^{g)} <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Ansprechrates in % [95 %-KI] ^{g)} <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Ansprechrates in % [95 %-KI] ^{g)} <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Bewertet durch zentralen Gutachter								
ORR	81	67 [55; 77] 54 (67)	21	67 [43; 85] 14 (67)	9	78 [40; 97] 7 (78)	111	68 [58; 76] 75 (68)
CR	81	- 39 (48)	21	- 10 (48)	9	- 6 (67)	111	- 55 (50)
PR	81	- 15 (19)	21	- 4 (19)	9	- 1 (11)	111	- 20 (18)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Wurde nicht erhoben

Nebenwirkungen

Endpunkt ^{h)}	Phase I ^{a)}		Phase II							
			DLBCL		TFL		PMBCL		Gesamt	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse (UE; Gesamtraten)										
UEs am Tag der Leukapherese und einen Tag danach										
UE (gesamt)	7	4 (57)	77	55 (71)	16	10 (63)	8	4 (50)	101	69 (68)
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	7	2 (29)	77	25 (32)	16	2 (13)	8	2 (25)	101	29 (29)
Schwerwiegen- de UE (SUE)	7	0 (0)	77	9 (12)	16	1 (6)	8	2 (25)	101	12 (12)
UEs ab Beginn der konditionierenden Chemotherapie bis zur Infusion von Axi-Cel										
UE (gesamt)	7	6 (86)	77	67 (87)	16	14 (88)	8	8 (100)	101	89 (88)
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	7	4 (57)	77	42 (55)	16	6 (38)	8	2 (25)	101	50 (50)
Schwerwiegen- de UE (SUE)	7	0 (0)	77	9 (12)	16	0 (0)	8	0 (0)	101	9 (9)

Endpunkt ^{h)}	Phase I ^{a)}		Phase II							
			DLBCL		TFL		PMBCL		Gesamt	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
UEs ab Beginn der Infusion von Axi-Cel bis 3 Monate nach Infusion										
UE (gesamt)	7	7 (100)	77	77 (100)	16	16 (100)	8	8 (100)	101	101 (100)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	7	7 (100)	77	75 (97)	16	15 (94)	8	7 (88)	101	97 (96)
Schwerwiegende UE (SUE)	7	3 (43)	77	33 (43)	16	9 (56)	8	3 (38)	101	45 (45)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Inzidenz ≥ 5% und > 1 Ereignis auf SOC-Ebene										
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems										
	7	6 (86)	77	60 (78)	16	13 (81)	8	6 (75)	101	79 (78)
Herzerkrankungen										
	7	-	77	7 (9)	16	3 (19)	8	-	101	10 (10)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes										
	7	2 (29)	77	7 (9)	16	3 (19)	8	-	101	10 (10)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort										
	7	3 (43)	77	14 (18)	16	4 (25)	8	-	101	19 (19)
Infektionen und Infestationen										
	7	4 (57)	77	20 (26)	16	5 (31)	8	-	101	26 (26)
Untersuchungen										
	7	4 (57)	77	36 (47)	16	5 (31)	8	3 (38)	101	44 (44)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen										
	7	5 (71)	77	30 (39)	16	7 (44)	8	-	101	38 (38)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)										
	7	-	77	6 (8)	16	-	8	-	101	7 (7)
Erkrankungen des Nervensystems										
	7	4 (57)	77	20 (26)	16	7 (44)	8	2 (25)	101	29 (29)
Psychiatrische Erkrankungen										
	7	-	77	10 (13)	16	3 (19)	8	-	101	14 (14)
Erkrankungen der Niere und der Harnwege										
	7	-	77	5 (6)	16	2 (13)	8	-	101	7 (7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums										
	7	4 (57)	77	13 (17)	16	-	8	2 (25)	101	16 (16)

Endpunkt ^{h)}	Phase I ^{a)}		Phase II							
			DLBCL		TFL		PMBCL		Gesamt	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Gefäßerkrankungen										
	7	-	77	14 (18)	16	4 (25)	8	-	101	19 (19)
Schwerwiegende UE (SUE) mit Inzidenz ≥ 5% und > 1 Ereignis auf PT-Ebene										
Enzephalopathie										
	7	-	77	16 (21)	16	2 (13)	8	-	101	19 (19)
Pyrexie										
	7	-	77	7 (9)	16	-	8	-	101	8 (8)
Verwirrter Zustand										
	7	-	77	-	16	-	8	-	101	5 (5)
Febrile Neutropenie										
	7	-	77	5 (6)	16	-	8	-	101	5 (5)
Lungeninfektion										
	7	2 (29)	77	5 (6)	16	-	8	-	101	6 (6)
Pneumonie										
	7	-	77	4 (5)	16	-	8	-	101	6 (6)
Agitiertheit										
	7	-	77	-	16	2 (13)	8	-	101	-
Herzstillstand										
	7	-	77	-	16	2 (13)	8	-	101	-
UE von speziellem Interesse für identifizierte Risiken mit Inzidenz ≥ 5% und > 1 Ereignis										
Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)										
Jeglicher Schweregrad	7	6 (86)	77	73 (95)	16	13 (81)	8	8 (100)	101	94 (93)
Schweregrad ≥ 3 ⁱ⁾	7	-	77	10 (13)	16	-	8	-	101	11 (11)
Neurologische Ereignisse										
Jeglicher Schweregrad	7	6 (86)	77	50 (65)	16	12 (75)	8	4 (50)	101	66 (65)
CTCAE-Grad ≥ 3	7	4 (57)	77	22 (29)	16	6 (38)	8	3 (38)	101	31 (31)

Endpunkt ^{h)}	Phase I ^{a)}		Phase II							
			DLBCL		TFL		PMBCL		Gesamt	
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)
Thrombozytopenie ^{j)}										
Jeglicher Schweregrad	7	4 (57)	77	51 (66)	16	8 (50)	8	4 (50)	101	63 (62)
CTCAE-Grad ≥ 3	7	4 (57)	77	33 (43)	16	5 (31)	8	-	101	39 (39)
Anhaltende Thrombozytopenie ^{k)}										
Jeglicher Schweregrad	7	3 (43)	77	30 (39)	16	3 (19)	8	-	101	33 (33)
CTCAE-Grad ≥ 3	7	2 (29)	77	15 (19)	16	3 (19)	8	-	101	18 (18)
Neutropenie ^{l)}										
Jeglicher Schweregrad	7	6 (86)	77	68 (88)	16	13 (81)	8	6 (75)	101	87 (86)
CTCAE-Grad ≥ 3	7	6 (86)	77	64 (83)	16	10 (63)	8	6 (75)	101	80 (79)
Anhaltende Neutropenie ^{k)}										
Jeglicher Schweregrad	7	-	77	21 (27)	16	2 (13)	8	-	101	23 (23)
CTCAE-Grad ≥ 3	7	-	77	12 (16)	16	2 (13)	8	-	101	14 (14)
Anämie										
Jeglicher Schweregrad	7	4 (57)	77	56 (73)	16	10 (63)	8	3 (38)	101	69 (68)
CTCAE-Grad ≥ 3	7	4 (57)	77	36 (47)	16	7 (44)	8	2 (25)	101	45 (45)
Anhaltende Anämie ^{k)}										
Jeglicher Schweregrad	7	-	77	20 (26)	16	-	8	-	101	21 (21)
CTCAE-Grad ≥ 3	7	-	77	-	16	-	8	-	101	-
Infektionen										
Jeglicher Schweregrad	7	4 (57)	77	31 (40)	16	6 (38)	8	4 (50)	101	41 (41)
CTCAE-Grad ≥ 3	7	4 (57)	77	20 (26)	16	5 (31)	8	-	101	26 (26)

- a) In Phase I wurden nur Patienten mit DLBCL eingeschlossen.
- b) Bei Patienten, die nicht verstorben sind, wird die Überlebenszeit zum letzten bekannten Zeitpunkt zensiert.
- c) Die FAS-Population umfasst alle eingeschlossenen Studienteilnehmer. Ein Studienteilnehmer galt als eingeschlossen, wenn er die Einverständniserklärung unterzeichnet hat und die Leukapherese begonnen hatte.
- d) Für Phase I wurden die Todesfälle im Rahmen der Sicherheit erfasst. Die Analyse des Gesamtüberlebens war kein Ziel der Phase I, sodass KM-Schätzer nicht berichtet wurden.
- e) Eine separate Auswertung für Patienten mit TFL und PMBCL liegt nicht vor.
- f) Angaben aus dem Addendum zum Studienbericht der ZUMA-1-Studie zum Datenschnitt vom 11. August 2018. Für die Bewertung durch den zentralen Gutachter wurden Patienten, die eine Stammzelltransplantation vor der dokumentierten Progression erhalten haben, zensiert.
- g) Nach Clopper-Pearson-Methode.
- h) Die Erhebung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 21.0 (Datenschnitt 11. August 2018). Die Einstufung des Schweregrads von UE erfolgte nach den CTCAE Version 4.03. UE beziehen sich auf therapiebedingte UE definiert als alle UE, die nach Beginn der lymphozytendepletierenden Chemotherapie auftraten. Eine vollumfängliche Erfassung der UE erfolgte bis Monat 3 nach Infusion, danach wurden bis Monat 24 nur noch ausgewählte UE erfasst. Dazu gehörten: neurologische Ereignisse, hämatologische Ereignisse, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und sekundäre Malignitäten.
- i) Gemäß CRS Grading Scale nach Lee et al., 2014.
- j) Thrombozytopenie wurde mittels der SMQ hämatopoetische Thrombozytopenie identifiziert.
- k) Anhaltende Zytopenien wurden definiert als die längste konsekutive Periode der Zytopenie von ≥ 30 Tagen.
- l) Neutropenie schließt die PTs febrile Neutropenie, Neutropenie und Neutrophilenzahl vermindert ein.
- m) Stratifizierter Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Kovariaten Therapierefraktärität und Stammzelltransplantation.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CR = Komplette Remission; CRS= Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLBCL = diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; HR = Hazard Ratio; 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; SMQ = Standardised MedDRA Query; SOC = System Organ Class; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TFL = transformiertes follikuläres Lymphom; UE= unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

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

- a) Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien
ca. 440 – 700 Patienten
- b) Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem primär mediastinalen großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien
ca. 5 - 9 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 YESCARTA® (Wirkstoff: Axicabtagen-Ciloleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. März 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yescarta-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 Axicabtagen-Ciloleucel 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 Axicabtagen-Ciloleucel in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

B. Weitere Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Axicabtagen-Ciloleucel 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 Axicabtagen-Ciloleucel nach Maßgabe der nachfolgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung erfolgen kann. Danach darf Axicabtagen-Ciloleucel 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 ≥ 50 Fällen mit dieser Diagnose (C83.3, C85.1 oder C85.2 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 Axicabtagen-Ciloleucel 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 Axicabtagen-Ciloleucel 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 Axicabtagen-Ciloleucel 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 Lymphompatienten hat und an der einrichtungsinternen Schulung für die Behandlung von Patienten mit Axicabtagen-Ciloleucel 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 (Ärzeschaft, 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 Axicabtagen-Ciloleucel 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 Axicabtagen-Ciloleucel 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 SOPs⁴ 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 SOPs⁴ für die klinische, apparative und laborchemische Überwachung zur Früherkennung von CRS⁵ und CRES⁶ 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 Axicabtagen-Ciloleucel 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)
- Gefäßchirurgie

⁴ Standard Operating Procedure

⁵ Zytokin-Freisetzungssyndrom

⁶ CAR-T-bezogenes Enzephalopathie-Syndrom

- 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-Institutes⁷ 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 Axicabtagen-Ciloleucel 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

⁷ 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.

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 Axicabtagen-Ciloleucel. Die Geltung anderer Regelungen des G-BA bleibt unberührt, sofern diese den Mindestanforderungen nicht entgegenstehen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Axicabtagen-Ciloleucel ^{8,9,10}	389.130,00 € ¹¹
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	
Lymphozytendepletion	748,89 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 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 €

⁸ Angaben des Unternehmers zum Abgabepreis aus Modul 3 des Dossiers.

⁹ Da die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels gemäß §4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

¹⁰ Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel YESCARTA[®].

¹¹ Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wird das Arzneimittel YESCARTA[®] ab dem 1. April 2019 ohne Umsatzsteuer in Rechnung gestellt. Derzeit liegt jedoch keine rechtsverbindliche Auskunft einer Finanzbehörde zur Umsatzsteuerbefreiung von YESCARTA[®] vor.

b) Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem primär mediastinalen großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Axicabtagen-Ciloleuce ^{8,9,10}	389.130,00 € ¹¹
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	
Lymphozytendepletion	748,89 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. April 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 2. Mai 2019 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Mai 2022 befristet.**

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

Berlin, den 2. Mai 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)
Axicabtagen-Ciloleucel**

Vom 2. Mai 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Mai 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 13.05.2019 B1), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel wie folgt ergänzt:

Axicabtagen-Ciloleucel

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. August 2018):

YESCARTA wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Axicabtagen-Ciloleucel 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.

- a) Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

Ausmaß des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel:

Nicht quantifizierbar

- b) Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

Ausmaß des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel:

Nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

und

- b) Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

– Studie ZUMA-1: einarmige multizentrische Phase I/II-Studie (24-Monats-Datenschnitt: 11. August 2018)²

– Indirekter historischer Vergleich gegenüber SCHOLAR-1: internationale, retrospektive Studie bestehend aus Daten von zwei Beobachtungsstudien (MAYO und MDACC) und zwei randomisierten, kontrollierten Phase III-Studien (CORAL und LY12)

¹ Daten aus dem Amendment des G-BA (veröffentlicht am 2. Mai 2019), sofern nicht anders angegeben.

² Soweit nicht anders angegeben.



Mortalität

Endpunkt	ZUMA-1									
	Phase I ^a		Phase II							
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten ^b [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten ^b [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten ^b [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten ^b [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten ^b [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)

Gesamtüberleben (OS)

FAS-Population^c

OS zu Monat	N	KM-Schätzer [95 %-KI]	N	KM-Schätzer [95 %-KI]	N	KM-Schätzer [95 %-KI]	N	KM-Schätzer [95 %-KI]	N	KM-Schätzer [95 %-KI]
6	8	– ^d	81	81,5 [71,2; 88,4]	21	76,2 [51,9; 89,3]	9	88,9 [43,3; 98,4]	111	81,1 [72,5; 87,2]
12	8	– ^d	81	56,8 [45,3; 66,7]	21	66,7 [42,5; 82,5]	9	66,7 [28,2; 87,8]	111	59,5 [49,7; 67,9]
18	8	– ^d	81	45,7 [34,6; 56,1]	21	57,1 [33,8; 74,9]	9	66,7 [28,2; 87,8]	111	49,5 [40,0; 58,4]
24	8	– ^d	81	43,2 [32,3; 53,6]	21	57,1 [33,8; 74,9]	9	66,7 [28,2; 87,8]	111	47,7 [38,2; 56,7]

Mortalität: Indirekter historischer Vergleich gegenüber SCHOLAR-1

Endpunkt	ZUMA-1		SCHOLAR-1		ZUMA-1 vs. SCHOLAR-1
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten	Standardisierte Differenz [95 %-KI]

Gesamtüberleben – FAS-Population^c

OS-Rate zu Monat	N	Überlebensrate	N	Überlebensrate	Standardisierte Differenz [95 %-KI]
6	116	0,73	390	0,39	1,87 [1,60; 2,21]
12	116	0,58	390	0,21	2,82 [2,22; 3,64]
18	116	0,52	390	0,16	3,19 [2,42; 4,27]
24	116	0,50	390	0,14	3,73 [2,78; 5,14]
	N	Anzahl in die Analyse eingehender Patienten n (%)	N	Anzahl in die Analyse eingehender Patienten n (%)	Hazard Ratio ^m [95 %-KI] p-Wert
	116	112 (97)	390	340 (87)	0,30 [0,22; 0,41] < 0,0001

^a Transformiertes folliculäres Lymphom.



Morbidität

Endpunkt	ZUMA-1					
	Kohorte 1 (DLBCL)		Kohorte 2 ^a (TFL und PMBCL)		Gesamt	
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)

Progressionsfreies Überleben (PFS) – FAS-Population^c

Bewertet durch zentralen Gutachter^f

	81	7,3 [5,2; 14,6] 50 (62)	30	n. e. [3,0; n. e.] 13 (43)	111	9,5 [6,1; 15,4] 63 (57)
PFS zu Monat	N	KM-Schätzer [95 %-KI]	N	KM-Schätzer [95 %-KI]	N	KM-Schätzer [95 %-KI]
6	81	58,5 [46,8; 68,4]	30	66,5 [45,4; 81,0]	111	60,4 [50,4; 69,0]
12	81	42,9 [31,5; 53,7]	30	54,8 [34,2; 71,4]	111	45,9 [35,9; 55,2]
18	81	33,8 [23,2; 44,8]	30	50,9 [30,7; 67,9]	111	38,2 [28,6; 47,7]
24	81	33,8 [23,2; 44,8]	30	50,9 [30,7; 67,9]	111	38,2 [28,6; 47,7]

Endpunkt	ZUMA-1							
	DLBCL		TFL		PMBCL		Gesamt	
	N	Ansprechrate in % [95 %-KI] ^g Patienten mit Ereignis n (%)	N	Ansprechrate in % [95 %-KI] ^g Patienten mit Ereignis n (%)	N	Ansprechrate in % [95 %-KI] ^g Patienten mit Ereignis n (%)	N	Ansprechrate in % [95 %-KI] ^g Patienten mit Ereignis n (%)

Objektive Ansprechrate (ORR) – FAS-Population^c

Bewertet durch den Prüfarzt

ORR	81	79 [69; 87] 64 (79)	21	76 [53; 92] 16 (76)	9	67 [30; 93] 6 (67)	111	77 [69; 85] 86 (77)
CR	81	– 41 (51)	21	– 14 (67)	9	– 6 (67)	111	– 61 (55)
PR	81	– 23 (28)	21	– 2 (10)	9	– 0 (0)	111	– 25 (23)

Bewertet durch zentralen Gutachter

ORR	81	67 [55; 77] 54 (67)	21	67 [43; 85] 14 (67)	9	78 [40; 97] 7 (78)	111	68 [58; 76] 75 (68)
CR	81	– 39 (48)	21	– 10 (48)	9	– 6 (67)	111	– 55 (50)
PR	81	– 15 (19)	21	– 4 (19)	9	– 1 (11)	111	– 20 (18)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Wurde nicht erhoben



Nebenwirkungen

Endpunkt ^{a)}	Phase I ^{a)}		Phase II							
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	DLBCL		TFL		PMBCL		Gesamt	
			N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)

Unerwünschte Ereignisse (UE; Gesamtraten)

UEs am Tag der Leukapherese und einen Tag danach

UE (gesamt)	7	4 (57)	77	55 (71)	16	10 (63)	8	4 (50)	101	69 (68)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	7	2 (29)	77	25 (32)	16	2 (13)	8	2 (25)	101	29 (29)
Schwerwiegende UE (SUE)	7	0 (0)	77	9 (12)	16	1 (6)	8	2 (25)	101	12 (12)

UEs ab Beginn der konditionierenden Chemotherapie bis zur Infusion von Axi-Cel

UE (gesamt)	7	6 (86)	77	67 (87)	16	14 (88)	8	8 (100)	101	89 (88)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	7	4 (57)	77	42 (55)	16	6 (38)	8	2 (25)	101	50 (50)
Schwerwiegende UE (SUE)	7	0 (0)	77	9 (12)	16	0 (0)	8	0 (0)	101	9 (9)

UEs ab Beginn der Infusion von Axi-Cel bis drei Monate nach Infusion

UE (gesamt)	7	7 (100)	77	77 (100)	16	16 (100)	8	8 (100)	101	101 (100)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	7	7 (100)	77	75 (97)	16	15 (94)	8	7 (88)	101	97 (96)
Schwerwiegende UE (SUE)	7	3 (43)	77	33 (43)	16	9 (56)	8	3 (38)	101	45 (45)

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Inzidenz $\geq 5\%$ und > 1 Ereignis auf SOC-Ebene

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

	7	6 (86)	77	60 (78)	16	13 (81)	8	6 (75)	101	79 (78)
--	---	--------	----	---------	----	---------	---	--------	-----	---------

Herzerkrankungen

	7	–	77	7 (9)	16	3 (19)	8	–	101	10 (10)
--	---	---	----	-------	----	--------	---	---	-----	---------

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

	7	2 (29)	77	7 (9)	16	3 (19)	8	–	101	10 (10)
--	---	--------	----	-------	----	--------	---	---	-----	---------

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

	7	3 (43)	77	14 (18)	16	4 (25)	8	–	101	19 (19)
--	---	--------	----	---------	----	--------	---	---	-----	---------

Infektionen und Infestationen

	7	4 (57)	77	20 (26)	16	5 (31)	8	–	101	26 (26)
--	---	--------	----	---------	----	--------	---	---	-----	---------

Untersuchungen

	7	4 (57)	77	36 (47)	16	5 (31)	8	3 (38)	101	44 (44)
--	---	--------	----	---------	----	--------	---	--------	-----	---------



Endpunkt ^a	Phase I ^a		Phase II							
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	DLBCL		TFL		PMBCL		Gesamt	
			N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen										
	7	5 (71)	77	30 (39)	16	7 (44)	8	-	101	38 (38)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)										
	7	-	77	6 (8)	16	-	8	-	101	7 (7)
Erkrankungen des Nervensystems										
	7	4 (57)	77	20 (26)	16	7 (44)	8	2 (25)	101	29 (29)
Psychiatrische Erkrankungen										
	7	-	77	10 (13)	16	3 (19)	8	-	101	14 (14)
Erkrankungen der Niere und der Harnwege										
	7	-	77	5 (6)	16	2 (13)	8	-	101	7 (7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums										
	7	4 (57)	77	13 (17)	16	-	8	2 (25)	101	16 (16)
Gefäßerkrankungen										
	7	-	77	14 (18)	16	4 (25)	8	-	101	19 (19)
Schwerwiegende UE (SUE) mit Inzidenz $\geq 5\%$ und > 1 Ereignis auf PT-Ebene										
Enzephalopathie										
	7	-	77	16 (21)	16	2 (13)	8	-	101	19 (19)
Pyrexie										
	7	-	77	7 (9)	16	-	8	-	101	8 (8)
Verwirrter Zustand										
	7	-	77	-	16	-	8	-	101	5 (5)
Febrile Neutropenie										
	7	-	77	5 (6)	16	-	8	-	101	5 (5)
Lungeninfektion										
	7	2 (29)	77	5 (6)	16	-	8	-	101	6 (6)
Pneumonie										
	7	-	77	4 (5)	16	-	8	-	101	6 (6)
Agitiertheit										
	7	-	77	-	16	2 (13)	8	-	101	-
Herzstillstand										
	7	-	77	-	16	2 (13)	8	-	101	-
UE von speziellem Interesse für identifizierte Risiken mit Inzidenz $\geq 5\%$ und > 1 Ereignis										
Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)										
Jeglicher Schweregrad	7	6 (86)	77	73 (95)	16	13 (81)	8	8 (100)	101	94 (93)
Schweregrad $\geq 3^1$	7	-	77	10 (13)	16	-	8	-	101	11 (11)



Endpunkt ^h	Phase I ^a		Phase II							
			DLBCL		TFL		PMBCL		Gesamt	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Neurologische Ereignisse										
Jeglicher Schweregrad	7	6 (86)	77	50 (65)	16	12 (75)	8	4 (50)	101	66 (65)
CTCAE-Grad ≥ 3	7	4 (57)	77	22 (29)	16	6 (38)	8	3 (38)	101	31 (31)
Thrombozytopenieⁱ										
Jeglicher Schweregrad	7	4 (57)	77	51 (66)	16	8 (50)	8	4 (50)	101	63 (62)
CTCAE-Grad ≥ 3	7	4 (57)	77	33 (43)	16	5 (31)	8	–	101	39 (39)
Anhaltende Thrombozytopenie^k										
Jeglicher Schweregrad	7	3 (43)	77	30 (39)	16	3 (19)	8	–	101	33 (33)
CTCAE-Grad ≥ 3	7	2 (29)	77	15 (19)	16	3 (19)	8	–	101	18 (18)
Neutropenie^l										
Jeglicher Schweregrad	7	6 (86)	77	68 (88)	16	13 (81)	8	6 (75)	101	87 (86)
CTCAE-Grad ≥ 3	7	6 (86)	77	64 (83)	16	10 (63)	8	6 (75)	101	80 (79)
Anhaltende Neutropenie^k										
Jeglicher Schweregrad	7	–	77	21 (27)	16	2 (13)	8	–	101	23 (23)
CTCAE-Grad ≥ 3	7	–	77	12 (16)	16	2 (13)	8	–	101	14 (14)
Anämie										
Jeglicher Schweregrad	7	4 (57)	77	56 (73)	16	10 (63)	8	3 (38)	101	69 (68)
CTCAE-Grad ≥ 3	7	4 (57)	77	36 (47)	16	7 (44)	8	2 (25)	101	45 (45)
Anhaltende Anämie^k										
Jeglicher Schweregrad	7	–	77	20 (26)	16	–	8	–	101	21 (21)
CTCAE-Grad ≥ 3	7	–	77	–	16	–	8	–	101	–
Infektionen										
Jeglicher Schweregrad	7	4 (57)	77	31 (40)	16	6 (38)	8	4 (50)	101	41 (41)
CTCAE-Grad ≥ 3	7	4 (57)	77	20 (26)	16	5 (31)	8	–	101	26 (26)

a In Phase I wurden nur Patienten mit DLBCL eingeschlossen.

b Bei Patienten, die nicht verstorben sind, wird die Überlebenszeit zum letzten bekannten Zeitpunkt zensiert.

c Die FAS-Population umfasst alle eingeschlossenen Studienteilnehmer. Ein Studienteilnehmer galt als eingeschlossen, wenn er die Einverständniserklärung unterzeichnet hat und die Leukapherese begonnen hatte.

d Für Phase I wurden die Todesfälle im Rahmen der Sicherheit erfasst. Die Analyse des Gesamtüberlebens war kein Ziel der Phase I, sodass KM-Schätzer nicht berichtet wurden.



- e Eine separate Auswertung für Patienten mit TFL und PMBCL liegt nicht vor.
- f Angaben aus dem Addendum zum Studienbericht der ZUMA-1-Studie zum Datenschnitt vom 11. August 2018. Für die Bewertung durch den zentralen Gutachter wurden Patienten, die eine Stammzelltransplantation vor der dokumentierten Progression erhalten haben, zensiert.
- g Nach Clopper-Pearson-Methode.
- h Die Erhebung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 21.0 (Datenschnitt 11. August 2018). Die Einstufung des Schweregrads von UE erfolgte nach den CTCAE Version 4.03. UE beziehen sich auf therapiebedingte UE definiert als alle UE, die nach Beginn der lymphozytendepletierenden Chemotherapie auftraten. Eine vollumfängliche Erfassung der UE erfolgte bis Monat 3 nach Infusion, danach wurden bis Monat 24 nur noch ausgewählte UE erfasst. Dazu gehörten: neurologische Ereignisse, hämatologische Ereignisse, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und sekundäre Malignitäten.
- i Gemäß CRS Grading Scale nach Lee et al., 2014.
- j Thrombozytopenie wurde mittels der SMQ hämatopoetische Thrombozytopenie identifiziert.
- k Anhaltende Zytopenien wurden definiert als die längste konsekutive Periode der Zytopenie von ≥ 30 Tagen.
- l Neutropenie schließt die PTs febrile Neutropenie, Neutropenie und Neutrophilenzahl vermindert ein.
- m Stratifizierter Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Kovariaten Therapierefraktärität und Stammzelltransplantation.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CR = Komplette Remission; CRS = Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLBCL = diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; HR = Hazard Ratio; 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; SMQ = Standardised MedDRA Query; SOC = System Organ Class; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TFL = transformiertes follikuläres Lymphom; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

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

- a) Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien
ca. 440 bis 700 Patienten
- b) Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien
ca. 5 bis 9 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 YESCARTA® (Wirkstoff: Axicabtagen-Ciloleuce) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. März 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yescarta-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 Axicabtagen-Ciloleuce 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 vier Wochen nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleuce in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

b) Weitere Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Axicabtagen-Ciloleuce 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 Axicabtagen-Ciloleuce nach Maßgabe der nachfolgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung erfolgen kann. Danach darf Axicabtagen-Ciloleuce 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 ≥ 50 Fällen mit dieser Diagnose (C83.3, C85.1 oder C85.2 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 mehr als 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 Axicabtagen-Ciloleucl 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 den Nummern 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 Axicabtagen-Ciloleucl 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 Axicabtagen-Ciloleucl 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 Lymphompatienten hat und an der einrichtungsinternen Schulung für die Behandlung von Patienten mit Axicabtagen-Ciloleucl 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 Axicabtagen-Ciloleucl 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 Axicabtagen-Ciloleucl 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 SOPs⁴ 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 SOPs⁴ für die klinische, apparative und laborchemische Überwachung zur Früherkennung von CRS⁵ und CRES⁶ sowie für den Ablauf zur Verlegung des Patienten auf die Intensivstation (Entscheidungsbefugnis, beteiligte Personen u. a.).

⁴ Standard Operating Procedure

⁵ Zytokin-Freisetzungssyndrom

⁶ CAR-T-bezogenes Enzephalopathie-Syndrom



2.5 Eine ärztliche Betreuung gemäß Facharztstandard (Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie) muss ununterbrochen für die stationäre Betreuung der Patienten, die mit Axicabtagen-Ciloleucel 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)
- 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-Institutes⁷ 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 Axicabtagen-Ciloleucel 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
- unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Art und Dauer des Ansprechens

⁷ 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.



- Folgetherapien
- Gesamtüberleben

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Axicabtagen-Ciloleuceel ^{8, 9, 10}	389 130,00 € ¹¹
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	
Lymphozytendepletion	748,89 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 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 €

- b) Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Axicabtagen-Ciloleuceel ^{8, 9, 10}	389 130,00 € ¹¹
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	
Lymphozytendepletion	748,89 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 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 €

⁸ Angaben des Unternehmers zum Abgabepreis aus Modul 3 des Dossiers.

⁹ Da die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels gemäß § 4 Absatz 14 des Arzneimittelgesetzes ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

¹⁰ Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel YESCARTA[®].

¹¹ Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wird das Arzneimittel YESCARTA[®] ab dem 1. April 2019 ohne Umsatzsteuer in Rechnung gestellt. Derzeit liegt jedoch keine rechtsverbindliche Auskunft einer Finanzbehörde zur Umsatzsteuerbefreiung von YESCARTA[®] vor.



II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. Mai 2019 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Mai 2022 befristet.
Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung des rezidierten oder refraktären 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 pharmazeutische Unternehmer hat am 31. Oktober 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. Februar 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 12. April 2019 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

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

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

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

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

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden 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 Axicabtagen-Ciloleucel (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)) - Gemeinsamer Bundesausschuss
Sie sind hier:

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



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL))

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Axicabtagen-Ciloleucel
- **Handelsname:** YESCARTA®
- **Therapeutisches Gebiet:** Lymphom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Kite, a Gilead Company
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.11.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.02.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.02.2019
- **Beschlussfassung:** Anfang Mai 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-11-01-D-406)

- [Modul 1 \(300,4 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2736/2018-10-31_Modul1_Axicabtagen-Ciloleucel.pdf)
- [Modul 2 \(259,6 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2737/2018-10-31_Modul2_Axicabtagen-Ciloleucel.pdf)
- [Modul 3 \(585,4 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2738/2018-10-31_Modul3_Axicabtagen-Ciloleucel.pdf)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/408/>

01.02.2019

- [Modul 4 \(13,0 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2739/2018-10-31_Modul4A_Axicabtagen-Ciloleucel.pdf)
- [Modul 4 Addendum \(845,2 kB, PDF\)](#)
(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2740/Addendum%20zu%20Modul%204A.pdf>)

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.02.2019 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(2,4 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2741/2018-11-01_Nutzenbewertung-G-BA_Axicabtagen-Ciloleucel-D-406.pdf)
- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG \(128,9 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2742/2018-11-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Axicabtagen-Ciloleucel-D-06.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.02.2019
- Mündliche Anhörung: 11.03.2019
Bitte melden Sie sich bis zum 04.03.2019 [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)

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 Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.02.2019** 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?subject=Stellungnahme%20-%20Axicabtagen-Ciloleucel%20-%202018-11-01-D-406>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Axicabtagen-Ciloleucel - 2018-11-01-D-406*). 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.

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleuceel (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)) - Gemeinsamer Bundesaus
Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei
im RIS-Format zu übermitteln.

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

Die mündliche Anhörung wird am 11.03.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum
04.03.2019 unter 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 Mai
2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 01.11.2018 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/406/>)

[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 11.03.2019 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Gilead Sciences GmbH	22.02.2019
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, AkdÄ	22.02.2019
Miltenyi Biotec GmbH	11.02.2019
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	14.02.2019
bluebird bio Germany GmbH	15.02.2019
SERVIER Deutschland GmbH	21.02.2019
Celgene GbmH	21.02.2019
Roche Pharma AG	21.02.2019
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.02.2019
Novartis Pharma GmbH	22.02.2019
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V., BPI	22.02.2019
Janssen-Cilag GmbH	22.02.2019
DGHO, DAG-KBT, GLA	22.02.2019

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
Gilead Sciences GmbH						
Kandlbinder, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Eißmann, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Loske, Fr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Stolskij, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, AkdÄ						
Ludwig, Hr. Prof. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Miltenyi Biotec GmbH						
Overstijns, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Preußner, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Erdmann, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Johannes, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
bluebird bio Germany GmbH						
Digel, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Rancea, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

SERVIER Deutschland GmbH						
Glaser, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Ezernieks, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Celgene GmbH						
MacDonald, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Paszkievicz, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Roche Pharma GmbH						
Dünzinger, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Martin, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa - Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Novartis Pharma GmbH						
Reinhard, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Schwarz, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V., BPI						
Ertl, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Wilken, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Janssen-Cilag GmbH						
Tomeczkowski; Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Leisten, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
DGHO, DAG-KBT, GLA						
Topp, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Subklewe, Fr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	22.02.2019
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleuceel (YESCARTA®)
Stellungnahme von	Gilead Sciences GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V wurde am 01.02.2019 die Dossierbewertung zu Axicabtagen-Ciloleucel (im Folgenden Axi-Cel genannt, Handelsname: YESCARTA®) für die Indikationen rezidiviertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) und primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma, PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) veröffentlicht. Die epidemiologischen Daten und die Kosten des Arzneimittels wurden vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (IQWiG Berichte Nr. 715 und 716, Dossierbewertungen G18-18 und G18-19) überprüft.</p> <p>Der Zusatznutzen von Axi-Cel gilt durch die Zulassung und die Einordnung als Orphan Drug gemäß § 35a (1) S. 10 SGB V und § 12 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA als belegt. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (vgl. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2).</p> <p>Bei Axi-Cel handelt es sich um einen Vertreter der CAR (Chimeric Antigen Receptor)-T-Zell-Therapien und somit um ein Arzneimittel zur Immuntherapie mit genetisch modifizierten autologen T-Zellen. Die europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) hat eine Einordnung als Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Product, ATMP) gemäß Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 vorgenommen.</p> <p>DLBCL und PMBCL sind schnellwachsende bösartige Erkrankungen des lymphatischen Systems und können nicht auf rein histologischer</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Basis voneinander unterschieden werden. Es sind zusätzliche Untersuchungen oder Kenntnisse über die Krankengeschichte notwendig, um zwischen diesen Patientenpopulationen zu differenzieren. Für die vom Anwendungsgebiet von Axi-Cel umfassten Patienten stehen nur wenige Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Diese Patienten haben eine nach zwei oder mehr systemischen Therapien refraktäre oder rezidierte Erkrankung, ohne dass eine dauerhafte Remission des Lymphoms erzielt werden konnte. Sie sind physisch und psychisch extrem belastet.</p> <p>Da es sich bei Axi-Cel um ein Orphan Drug handelt, wird die Bewertung anhand der Zulassungsstudien vorgenommen. Bei diesen handelt es sich um die einarmige Zulassungsstudie ZUMA-1 sowie die einarmige zulassungsrelevante Analyse SCHOLAR-1.</p> <p>Im Folgenden nimmt Gilead Sciences zu den unten genannten Punkten Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Vorlage der Ergebnisse für den Datenschnitt nach 24 Monaten2. Berücksichtigung des modified Intention to Treat (mITT)-Analyse-Sets für die Nutzenbewertung3. Angaben zur Relevanz von Kohorte 3 für die Nutzenbewertung	<p>Siehe Ausführungen auf S. 94 ff.</p> <p>Siehe Ausführungen auf S. 102</p> <p>Siehe Ausführungen auf S. 103</p>

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA Dossierbewertung S. 80	<p>1. Vorlage der Ergebnisse für den Datenschnitt nach 24 Monaten</p> <p><i>„Am 2. Dezember 2018 erschien eine Publikation zur ZUMA-1-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit [25], die einen Datenschnitt vom 11.08.2018 enthielt. Dementsprechend wurden die Studienteilnehmer bei diesem Datenschnitt 24 Monate nachverfolgt. Die Datenlage der Publikation war allerdings für die Zwecke der vorliegenden Nutzenbewertung zu lückenhaft, um herangezogen zu werden.“</i></p> <p>Nachfolgend stellt Gilead Sciences für das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), den Morbiditätsendpunkt „objektive Ansprechrate“ (Objective Response Rate, ORR) sowie für die Sicherheit Daten für den Datenschnitt der zulassungsrelevanten Phase 2 der Zulassungsstudie ZUMA-1 nach 24 Monaten (Data Cut-Off: 11.08.2018) für das vollständige Analyse-Set (Full Analysis Set, FAS = Intention to Treat [ITT]-Population) und ergänzend für das mITT-Analyse-Set dar.</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences 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>Tabelle 1: Zusammenfassung der Ergebnisse der zulassungsrelevanten Phase 2 der Zulassungsstudie ZUMA-1 (Datenschnitt nach 24 Monaten) – vollständiges Analyse-Set [1; 2]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>DLBCL (N = 81)</th> <th>TFL (N = 21)</th> <th>PMBCL (N = 9)</th> <th>Phase 2 gesamt (N = 111)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Mortalität</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Todesfälle</td> </tr> <tr> <td>Tod, n (%)</td> <td>46 (57)</td> <td>9 (43)</td> <td>3 (33)</td> <td>58 (52)</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><i>Primäre Todesursache, n (%)</i></td> </tr> <tr> <td>UE</td> <td>1 (1)</td> <td>2 (10)</td> <td>0 (0)</td> <td>3 (3)</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsprogression</td> <td>42 (52)</td> <td>5 (24)</td> <td>2 (22)</td> <td>49 (44)</td> </tr> <tr> <td>Andere Gründe</td> <td>3 (4)</td> <td>2 (10)</td> <td>1 (11)</td> <td>6 (5)</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><i>Todeszeitraum ab Infusion von Axi-Cel, n (%)</i></td> </tr> <tr> <td>≤ 30 Tage</td> <td>1 (1)</td> <td>1 (5)</td> <td>0 (0)</td> <td>2 (2)</td> </tr> <tr> <td>> 30 Tage bis</td> <td>2 (2)</td> <td>1 (5)</td> <td>0 (0)</td> <td>3 (3)</td> </tr> </tbody> </table>				Parameter	DLBCL (N = 81)	TFL (N = 21)	PMBCL (N = 9)	Phase 2 gesamt (N = 111)	Mortalität					Todesfälle					Tod, n (%)	46 (57)	9 (43)	3 (33)	58 (52)	<i>Primäre Todesursache, n (%)</i>					UE	1 (1)	2 (10)	0 (0)	3 (3)	Krankheitsprogression	42 (52)	5 (24)	2 (22)	49 (44)	Andere Gründe	3 (4)	2 (10)	1 (11)	6 (5)	<i>Todeszeitraum ab Infusion von Axi-Cel, n (%)</i>					≤ 30 Tage	1 (1)	1 (5)	0 (0)	2 (2)	> 30 Tage bis	2 (2)	1 (5)	0 (0)	3 (3)	
Parameter	DLBCL (N = 81)	TFL (N = 21)	PMBCL (N = 9)	Phase 2 gesamt (N = 111)																																																								
Mortalität																																																												
Todesfälle																																																												
Tod, n (%)	46 (57)	9 (43)	3 (33)	58 (52)																																																								
<i>Primäre Todesursache, n (%)</i>																																																												
UE	1 (1)	2 (10)	0 (0)	3 (3)																																																								
Krankheitsprogression	42 (52)	5 (24)	2 (22)	49 (44)																																																								
Andere Gründe	3 (4)	2 (10)	1 (11)	6 (5)																																																								
<i>Todeszeitraum ab Infusion von Axi-Cel, n (%)</i>																																																												
≤ 30 Tage	1 (1)	1 (5)	0 (0)	2 (2)																																																								
> 30 Tage bis	2 (2)	1 (5)	0 (0)	3 (3)																																																								

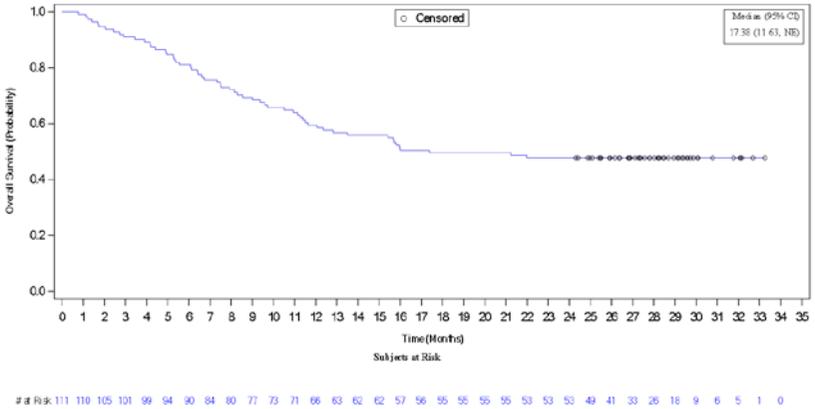
Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				
	3 Monate (92 Tage)				
	> 3 Monate	39 (48)	4 (19)	2 (22)	45 (41)
	Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)				
	Gesamtüberleben zu Monat 12, KM-Schätzer, in % [95 %-KI]	56,8 [45,3; 66,7]	66,7 [42,5; 82,5]	66,7 [28,2; 87,8]	59,5 [49,7; 67,9]
	Gesamtüberleben zu Monat 18, KM-Schätzer, in % [95 %-KI]	45,7 [34,6; 56,1]	57,1 [33,8; 74,9]	66,7 [28,2; 87,8]	49,5 [40,0; 58,4]
	Gesamtüberleben zu Monat 24, KM-Schätzer, in % [95 %-KI]	43,2 [32,3; 53,6]	57,1 [33,8; 74,9]	66,7 [28,2; 87,8]	47,7 [38,2; 56,7]
	KM-Median in Monaten [95 %-KI]	15,4 [11,1; NE]	NE [10,5; NE]	NE [2,9; NE]	17,4 [11,6; NE]
	Morbidität				
	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) bewertet durch den Prüfarzt				
	Studienteilnehmer mit objektivem Ansprechen (CR oder PR), n (%)	64 (79)	16 (76)	6 (67)	86 (77)
	Studienteilnehmer	41 (51)	14 (67)	6 (67)	61 (55)

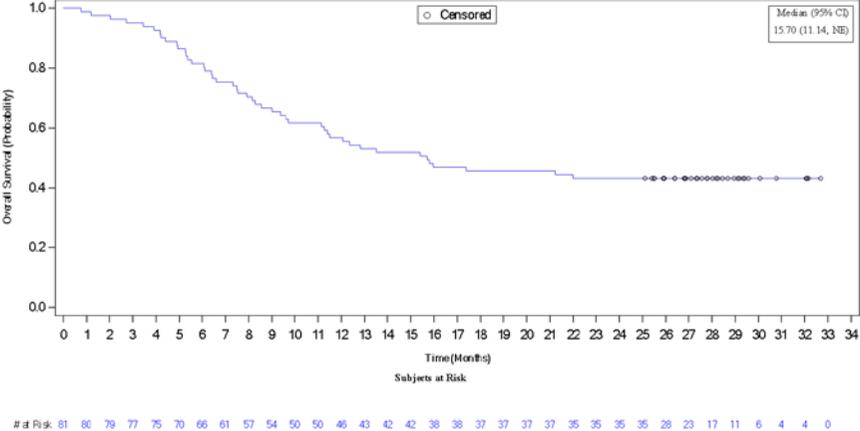
Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				
	mit CR Studienteilnehmer mit PR	23 (28)	2 (10)	0 (0)	25 (23)
	ORR, in % [95 %-KI]	79 [69; 87]	76 [53; 92]	68 [30; 93]	77 [69; 85]
	p-Wert des Exakttests für ORR ≤ 20 % ¹	< 0,0001	< 0,0001	0,0031	< 0,0001
	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) bewertet durch den zentralen Gutachter				
	Studienteilnehmer mit objektivem Ansprechen (CR oder PR), n (%)	54 (67)	14 (67)	7 (78)	75 (68)
	Studienteilnehmer mit CR	39 (48)	10 (48)	6 (67)	55 (50)
	Studienteilnehmer mit PR	15 (19)	4 (19)	1 (11)	20 (18)
	ORR, in % [95 %-KI]	67 [55; 77]	67 [43; 85]	78 [40; 97]	68 [58; 76]
	p-Wert des Exakttests für ORR ≤ 20 % ¹	< 0,0001	< 0,0001	0,0003	< 0,0001
	Hinweis: Die Angaben in Prozent erfolgen gerundet, dadurch können in der Summe Rundungsfehler auftreten. ¹ Für die Fallzahlplanung von ZUMA-1 wurde eine Kontrollrate bezüglich des Ansprechens von 20 % präspezifiziert.				

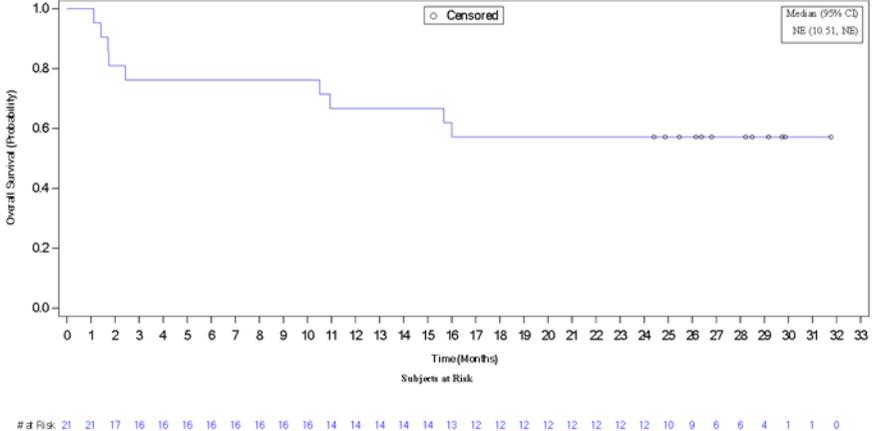
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); N = Anzahl der Patienten mit der entsprechenden Lymphomentität bzw. in Phase 2; TFL = transformiertes follikuläres Lymphom; PMBCL = Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma (primär mediastinales B-Zell-Lymphom); n = Anzahl der Patienten mit Merkmal/Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); KM = Kaplan-Meier; KI = Konfidenzintervall; NE = nicht erreicht; ORR = Objective Response Rate (objektive Ansprechrate); CR = Complete Response (vollständiges Ansprechen); PR = Partial Response (partielleres Ansprechen)</p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>Für die gepoolte Analyse der Phase 2 über alle Lymphomentitäten hinweg lag die mediane Dauer des Gesamtüberlebens bei 17,4 Monaten (95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI]: [11,6; nicht erreicht (NE)]). Insgesamt waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts nach 24 Monaten 58 Patienten (52 %) verstorben.</p>	

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	 <p>Abbildung 1: OS für die gepoolte Analyse des vollständigen Analyse-Sets [2]</p> <p>Die mediane Dauer des Gesamtüberlebens betrug für Patienten mit DLBCL 15,4 Monate (95 %-KI: [11,1; NE]). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts nach 24 Monaten waren 46 Patienten (57 %) mit DLBCL verstorben.</p>	

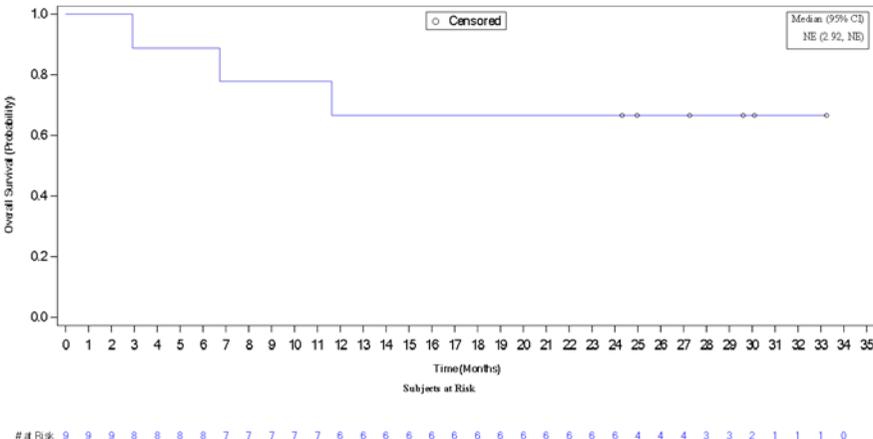
Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

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>Abbildung 2: OS für die DLBCL-Patienten des vollständigen Analyse-Sets [2]</p> <p>Für Patienten mit einem transformierten follikulären Lymphom (TFL) war das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht (95 %-KI: [10,5; NE]). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts nach 24 Monaten waren 9 Patienten (43 %) mit TFL verstorben.</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>Abbildung 3: OS für die TFL-Patienten des vollständigen Analyse-Sets [2]</p> <p>Auch für PMBCL-Patienten war das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht (95 %-KI: [2,9; NE]). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts nach 24 Monaten waren 3 Patienten (33 %) mit PMBCL verstorben.</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>Abbildung 4: OS für die PMBCL-Patienten des vollständigen Analyse-Sets [2]</p> <p>Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigt sich, dass 24 Monate nach der Infusion von Axi-Cel kein gleichmäßig abfallender „linearer“ Verlauf hinsichtlich des Gesamtüberlebens vorliegt, sondern sich ein Plateau bildet. Ein solches Plateau ist ein eindeutiger Hinweis dafür, dass es sich hierbei um einen potenziell kurativen Therapieansatz handelt.</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>Als Sensitivitätsanalyse wurde das Gesamtüberleben unter Ausschluss der Patienten untersucht, welche eine erneute Behandlung mit Axi-Cel erhalten haben. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse spiegeln diejenigen der Primäranalyse wider.</p> <p>Tabelle 2: Ergebnisse für Mortalität der zulassungsrelevanten Phase 2 der Zulassungsstudie ZUMA-1 (Datenschnitt nach 24 Monaten) – vollständiges Analyse-Set unter Ausschluss der erneut behandelten Patienten [2]</p> <table border="1" data-bbox="277 932 1155 1401"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>DLBCL (N = 72)</th> <th>TFL (N = 20)</th> <th>PMBCL (N = 8)</th> <th>Phase 2 gesamt (N = 100)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Mortalität</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Todesfälle</td> </tr> <tr> <td>Tod, n (%)</td> <td>41 (57)</td> <td>8 (40)</td> <td>2 (25)</td> <td>51 (51)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)</td> </tr> <tr> <td>Gesamtüberleben zu Monat 12, KM-Schätzer, in % [95 %-KI]</td> <td>55,6 [43,4; 66,1]</td> <td>65,0 [40,3; 81,5]</td> <td>75,0 [31,5; 93,1]</td> <td>59,0 [48,7; 67,9]</td> </tr> <tr> <td>Gesamtüberleben zu Monat 18, KM-</td> <td>44,4</td> <td>60,0</td> <td>75,0</td> <td>50,0</td> </tr> </tbody> </table>			Parameter	DLBCL (N = 72)	TFL (N = 20)	PMBCL (N = 8)	Phase 2 gesamt (N = 100)	Mortalität					Todesfälle					Tod, n (%)	41 (57)	8 (40)	2 (25)	51 (51)	Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)					Gesamtüberleben zu Monat 12, KM-Schätzer, in % [95 %-KI]	55,6 [43,4; 66,1]	65,0 [40,3; 81,5]	75,0 [31,5; 93,1]	59,0 [48,7; 67,9]	Gesamtüberleben zu Monat 18, KM-	44,4	60,0	75,0	50,0
Parameter	DLBCL (N = 72)	TFL (N = 20)	PMBCL (N = 8)	Phase 2 gesamt (N = 100)																																	
Mortalität																																					
Todesfälle																																					
Tod, n (%)	41 (57)	8 (40)	2 (25)	51 (51)																																	
Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)																																					
Gesamtüberleben zu Monat 12, KM-Schätzer, in % [95 %-KI]	55,6 [43,4; 66,1]	65,0 [40,3; 81,5]	75,0 [31,5; 93,1]	59,0 [48,7; 67,9]																																	
Gesamtüberleben zu Monat 18, KM-	44,4	60,0	75,0	50,0																																	

Stellungnehmer: Gilead Sciences 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> <table border="1" data-bbox="273 529 1169 790"> <tr> <td>Schätzer, in % [95 %-KI]</td> <td>[32,8; 55,4]</td> <td>[35,7; 77,6]</td> <td>[31,5; 93,1]</td> <td>[39,9; 59,3]</td> </tr> <tr> <td>Gesamtüberleben zu Monat 24, KM- Schätzer, in % [95 %-KI]</td> <td>43,1 [31,5; 54,1]</td> <td>60,0 [35,7; 77,6]</td> <td>75,0 [31,5; 93,1]</td> <td>49,0 [38,9; 58,3]</td> </tr> <tr> <td>KM-Median in Monaten [95 %-KI]</td> <td>15,6 [9,7; NE]</td> <td>NE [2,4; NE]</td> <td>NE [2,9; NE]</td> <td>19,7 [11,4; NE]</td> </tr> </table> <p>Hinweis: Die Angaben in Prozent erfolgen gerundet, dadurch können in der Summe Rundungsfehler auftreten.</p> <p>DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); N = Anzahl der Patienten mit der entsprechenden Lymphomentität bzw. in Phase 2; TFL = transformiertes follikuläres Lymphom; PMBCL = Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma (primär mediastinales B-Zell-Lymphom); n = Anzahl der Patienten mit Merkmal/Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); KM = Kaplan-Meier; KI = Konfidenzintervall; NE = nicht erreicht</p> <p>Der historische Vergleich zwischen der Zulassungsstudie ZUMA-1 und der zulassungsrelevanten Analyse SCHOLAR-1 wurde ergänzend zu den bisherigen Auswertungen auch unter Berücksichtigung der Daten nach 24 Monaten sowie unter Ausschluss der primär refraktären Patienten und der Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) > 1 durchgeführt. Die Ergebnisse bestätigen diejenigen</p>					Schätzer, in % [95 %-KI]	[32,8; 55,4]	[35,7; 77,6]	[31,5; 93,1]	[39,9; 59,3]	Gesamtüberleben zu Monat 24, KM- Schätzer, in % [95 %-KI]	43,1 [31,5; 54,1]	60,0 [35,7; 77,6]	75,0 [31,5; 93,1]	49,0 [38,9; 58,3]	KM-Median in Monaten [95 %-KI]	15,6 [9,7; NE]	NE [2,4; NE]	NE [2,9; NE]	19,7 [11,4; NE]	
Schätzer, in % [95 %-KI]	[32,8; 55,4]	[35,7; 77,6]	[31,5; 93,1]	[39,9; 59,3]																	
Gesamtüberleben zu Monat 24, KM- Schätzer, in % [95 %-KI]	43,1 [31,5; 54,1]	60,0 [35,7; 77,6]	75,0 [31,5; 93,1]	49,0 [38,9; 58,3]																	
KM-Median in Monaten [95 %-KI]	15,6 [9,7; NE]	NE [2,4; NE]	NE [2,9; NE]	19,7 [11,4; NE]																	

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)																												
der Primäranalyse. Tabelle 3: Zusammenfassung des standardisierten Vergleichs des Gesamtüberlebens – historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1 vollständiges Analyse-Set ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG-PS > 1 [2]																														
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="275 762 499 890">Parameter</th> <th data-bbox="499 762 719 890">ZUMA-1 ITT (N = 116)</th> <th data-bbox="719 762 938 890">SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebensstatu s ITT (N = 390)</th> <th data-bbox="938 762 1158 890">Standardisierte Differenz/Ratio [95 %-KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="275 890 499 954">Medianes OS, Monate</td> <td data-bbox="499 890 719 954">NE</td> <td data-bbox="719 890 938 954">4,3</td> <td data-bbox="938 890 1158 954">NE [NE; 17,0]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="275 954 499 1018">3-Monats- Überlebensrate</td> <td data-bbox="499 954 719 1018">0,91</td> <td data-bbox="719 954 938 1018">0,63</td> <td data-bbox="938 954 1158 1018">1,46 [1,34; 1,60]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="275 1018 499 1082">6-Monats- Überlebensrate</td> <td data-bbox="499 1018 719 1082">0,73</td> <td data-bbox="719 1018 938 1082">0,39</td> <td data-bbox="938 1018 1158 1082">1,87 [1,60; 2,21]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="275 1082 499 1145">12-Monats- Überlebensrate</td> <td data-bbox="499 1082 719 1145">0,58</td> <td data-bbox="719 1082 938 1145">0,21</td> <td data-bbox="938 1082 1158 1145">2,82 [2,22; 3,64]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="275 1145 499 1209">18-Monats- Überlebensrate</td> <td data-bbox="499 1145 719 1209">0,52</td> <td data-bbox="719 1145 938 1209">0,16</td> <td data-bbox="938 1145 1158 1209">3,19 [2,42; 4,27]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="275 1209 499 1321">24-Monats- Überlebensrate</td> <td data-bbox="499 1209 719 1321">0,50</td> <td data-bbox="719 1209 938 1321">0,14</td> <td data-bbox="938 1209 1158 1321">3,73 [2,78; 5,14]</td> </tr> </tbody> </table>		Parameter	ZUMA-1 ITT (N = 116)	SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebensstatu s ITT (N = 390)	Standardisierte Differenz/Ratio [95 %-KI]	Medianes OS, Monate	NE	4,3	NE [NE; 17,0]	3-Monats- Überlebensrate	0,91	0,63	1,46 [1,34; 1,60]	6-Monats- Überlebensrate	0,73	0,39	1,87 [1,60; 2,21]	12-Monats- Überlebensrate	0,58	0,21	2,82 [2,22; 3,64]	18-Monats- Überlebensrate	0,52	0,16	3,19 [2,42; 4,27]	24-Monats- Überlebensrate	0,50	0,14	3,73 [2,78; 5,14]	ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ITT = Intention to Treat; N = Anzahl der Patienten in der Population;
Parameter	ZUMA-1 ITT (N = 116)	SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebensstatu s ITT (N = 390)	Standardisierte Differenz/Ratio [95 %-KI]																											
Medianes OS, Monate	NE	4,3	NE [NE; 17,0]																											
3-Monats- Überlebensrate	0,91	0,63	1,46 [1,34; 1,60]																											
6-Monats- Überlebensrate	0,73	0,39	1,87 [1,60; 2,21]																											
12-Monats- Überlebensrate	0,58	0,21	2,82 [2,22; 3,64]																											
18-Monats- Überlebensrate	0,52	0,16	3,19 [2,42; 4,27]																											
24-Monats- Überlebensrate	0,50	0,14	3,73 [2,78; 5,14]																											

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>KI = Konfidenzintervall; OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); NE = not evaluable (nicht auswertbar)</p> <p>Tabelle 4: Standardisierter Vergleich des Gesamtüberlebens: Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell – historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1 vollständiges Analyse-Set ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG-PS > 1 [2]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>ZUMA-1 ITT (N = 116)</th> <th>SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebenssta- tus ITT (N = 390)</th> <th>Standardisiert e Differenz/Rati o [95 %-KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Stratifiziertes Cox- Proportional-Hazards- Modell, n (%)</td> <td>112 (97)</td> <td>340 (87)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Regressionskoeffizient [95 %-KI]</td> <td></td> <td></td> <td>-1,19 [-1,50; -0,88]</td> </tr> <tr> <td>Hazard Ratio [95 %-KI]</td> <td></td> <td></td> <td>0,30 [0,22; 0,41]</td> </tr> <tr> <td>-2 log partielle Wahrscheinlichkeit</td> <td></td> <td></td> <td>2983,212</td> </tr> <tr> <td>p-Wert</td> <td></td> <td></td> <td>< 0,0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status;</p>	Parameter	ZUMA-1 ITT (N = 116)	SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebenssta- tus ITT (N = 390)	Standardisiert e Differenz/Rati o [95 %-KI]	Stratifiziertes Cox- Proportional-Hazards- Modell, n (%)	112 (97)	340 (87)		Regressionskoeffizient [95 %-KI]			-1,19 [-1,50; -0,88]	Hazard Ratio [95 %-KI]			0,30 [0,22; 0,41]	-2 log partielle Wahrscheinlichkeit			2983,212	p-Wert			< 0,0001	
Parameter	ZUMA-1 ITT (N = 116)	SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebenssta- tus ITT (N = 390)	Standardisiert e Differenz/Rati o [95 %-KI]																							
Stratifiziertes Cox- Proportional-Hazards- Modell, n (%)	112 (97)	340 (87)																								
Regressionskoeffizient [95 %-KI]			-1,19 [-1,50; -0,88]																							
Hazard Ratio [95 %-KI]			0,30 [0,22; 0,41]																							
-2 log partielle Wahrscheinlichkeit			2983,212																							
p-Wert			< 0,0001																							

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)
	<div data-bbox="280 528 1155 592" style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <p>ITT = Intention to Treat; N = Anzahl der Patienten in der Population; KI = Konfidenzintervall; NE = not evaluable (nicht auswertbar)</p> </div> <p><i>Objektive Ansprechrate</i></p> <p>Die ORR bewertet durch den Prüfarzt betrug für die gesamte Phase 2 77 % (95 %-KI: [69; 85]), davon wiesen 61 Patienten (55 %) ein vollständiges Ansprechen und 25 Patienten (23 %) ein partielles Ansprechen auf. Hinsichtlich der ORR bewertet durch den zentralen Gutachter zeigte sich eine ORR von 68 % (95 %-KI: [58; 76]) mit einem vollständigen Ansprechen bei 55 Patienten (50 %) und einem partiellen Ansprechen bei 20 Patienten (18 %).</p> <p>Für DLBCL-Patienten zeigte sich für die ORR bewertet durch den Prüfarzt ein Wert von 79 % (95 %-KI: [69; 87]). Ein vollständiges Ansprechen wiesen dabei 41 Patienten (51 %) und ein partielles Ansprechen 23 Patienten (28 %) auf. Die ORR bewertet durch den zentralen Gutachter betrug 67 % (95 %-KI: [55; 77]), davon zeigten 39 Patienten (48 %) ein vollständiges Ansprechen und 15 Patienten (19 %) ein partielles Ansprechen.</p> <p>Die ORR bewertet durch den Prüfarzt betrug für Patienten mit TFL 76 % (95 %-KI: [53; 92]), davon zeigten 14 Patienten (67 %) ein vollständiges Ansprechen und 2 Patienten (10 %) ein partielles Ansprechen. Hinsichtlich der ORR bewertet durch den zentralen Gutachter lag die ORR bei 67 % (95 %-KI: [43; 85]) mit einem</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>vollständigen Ansprechen bei 10 Patienten (48 %) und einem partiellen Ansprechen bei 4 Patienten (19 %).</p> <p>Für PMBCL-Patienten lag die ORR bewertet durch den Prüfarzt bei 68 % (95 %-KI: [30; 93]). Ein vollständiges Ansprechen zeigten 6 Patienten (67 %), ein partielles Ansprechen trat bei keinem Patienten mit einem objektiven Ansprechen auf. Die ORR bewertet durch den zentralen Gutachter betrug 78 % (95 %-KI: [40; 97]), davon zeigten 6 Patienten (67 %) ein vollständiges Ansprechen und 1 Patient (11 %) ein partielles Ansprechen.</p> <p>Für alle Lymphomentitäten sowie für die gesamte Phase 2 waren die Ergebnisse des Exakttests im Vergleich zur historischen Kontrollrate von 20 % sowohl für die ORR bewertet durch den Prüfarzt als auch für die ORR bewertet durch den zentralen Gutachter statistisch signifikant.</p> <p>Unterstützend zu den Ergebnissen für das vollständige Analyse-Set sowie für die Sicherheitsdaten werden nachfolgend auch die entsprechenden Daten des mITT-Analyse-Sets vorgelegt. Da das mITT-Analyse-Set alle Patienten enthält, welche die Infusion mit Axi-Cel erhalten haben, ist dieses mit dem Safety-Analyse-Set identisch.</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>Tabelle 5: Zusammenfassung der Ergebnisse der zulassungsrelevanten Phase 2 der Zulassungsstudie ZUMA-1 (Datenschnitt nach 24 Monaten) – mITT-Analyse-Set [1; 2]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>DLBCL (N = 77)</th> <th>TFL (N = 16)</th> <th>PMBCL (N = 8)</th> <th>Phase 2 gesamt (N = 101)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Mortalität</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Todesfälle</td> </tr> <tr> <td>Tod, n (%)</td> <td>42 (55)</td> <td>6 (38)</td> <td>2 (25)</td> <td>50 (50)</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><i>Primäre Todesursache, n (%)</i></td> </tr> <tr> <td>UE</td> <td>1 (1)</td> <td>2 (13)</td> <td>0 (0)</td> <td>3 (3)</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsprogression</td> <td>39 (51)</td> <td>3 (19)</td> <td>1 (13)</td> <td>43 (43)</td> </tr> <tr> <td>Andere Gründe</td> <td>2 (3)</td> <td>1 (6)</td> <td>1 (13)</td> <td>6 (5)</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><i>Todeszeitraum ab Infusion von Axi-Cel, n (%)</i></td> </tr> <tr> <td>≤ 30 Tage</td> <td>1 (1)</td> <td>1 (6)</td> <td>0 (0)</td> <td>2 (2)</td> </tr> <tr> <td>> 30 Tage bis</td> <td>2 (3)</td> <td>1 (6)</td> <td>0 (0)</td> <td>3 (3)</td> </tr> </tbody> </table>			Parameter	DLBCL (N = 77)	TFL (N = 16)	PMBCL (N = 8)	Phase 2 gesamt (N = 101)	Mortalität					Todesfälle					Tod, n (%)	42 (55)	6 (38)	2 (25)	50 (50)	<i>Primäre Todesursache, n (%)</i>					UE	1 (1)	2 (13)	0 (0)	3 (3)	Krankheitsprogression	39 (51)	3 (19)	1 (13)	43 (43)	Andere Gründe	2 (3)	1 (6)	1 (13)	6 (5)	<i>Todeszeitraum ab Infusion von Axi-Cel, n (%)</i>					≤ 30 Tage	1 (1)	1 (6)	0 (0)	2 (2)	> 30 Tage bis	2 (3)	1 (6)	0 (0)	3 (3)
Parameter	DLBCL (N = 77)	TFL (N = 16)	PMBCL (N = 8)	Phase 2 gesamt (N = 101)																																																					
Mortalität																																																									
Todesfälle																																																									
Tod, n (%)	42 (55)	6 (38)	2 (25)	50 (50)																																																					
<i>Primäre Todesursache, n (%)</i>																																																									
UE	1 (1)	2 (13)	0 (0)	3 (3)																																																					
Krankheitsprogression	39 (51)	3 (19)	1 (13)	43 (43)																																																					
Andere Gründe	2 (3)	1 (6)	1 (13)	6 (5)																																																					
<i>Todeszeitraum ab Infusion von Axi-Cel, n (%)</i>																																																									
≤ 30 Tage	1 (1)	1 (6)	0 (0)	2 (2)																																																					
> 30 Tage bis	2 (3)	1 (6)	0 (0)	3 (3)																																																					

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				
	3 Monate (92 Tage)				
	> 3 Monate	39 (51)	4 (25)	2 (25)	45 (45)
	Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)				
	Gesamtüberleben zu Monat 12, KM-Schätzer, in % [95 %-KI]	55,8 [44,1; 66,1]	75,0 [46,3; 89,8]	75,0 [31,5; 93,1]	60,4 [50,2; 69,2]
	Gesamtüberleben zu Monat 18, KM-Schätzer, in % [95 %-KI]	48,1 [36,6; 58,6]	62,5 [34,9; 81,1]	75,0 [31,5; 93,1]	52,5 [42,3; 61,7]
	Gesamtüberleben zu Monat 24, KM-Schätzer, in % [95 %-KI]	45,5 [34,1; 56,1]	62,5 [34,9; 81,1]	75,0 [31,5; 93,1]	50,5 [40,4; 59,7]
	KM-Median in Monaten [95 %-KI]	15,4 [10,4; NE]	NE [10,3; NE]	NE [4,9; NE]	NE [12,8; NE]
	Morbidität				
	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) bewertet durch den Prüfarzt				
	Studienteilnehmer mit objektivem Ansprechen (CR oder PR), n (%)	64 (83)	14 (88)	6 (75)	84 (83)
	Studienteilnehmer	41 (53)	12 (75)	6 (75)	59 (58)

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)
	mit CR Studienteilnehmer mit PR	23 (30)	2 (13)	0 (0)	25 (25)
	ORR, in % [95 %-KI]	83 [73; 91]	88 [62; 98]	75 [35; 97]	83 [74; 90]
	p-Wert des Exakttests für ORR ≤ 20 % ¹	< 0,0001	< 0,0001	0,0012	< 0,0001
	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) bewertet durch den zentralen Gutachter				
	Studienteilnehmer mit objektivem Ansprechen (CR oder PR), n (%)	54 (70)	14 (88)	7 (88)	75 (74)
	Studienteilnehmer mit CR	39 (51)	10 (63)	6 (75)	55 (54)
	Studienteilnehmer mit PR	15 (19)	4 (25)	1 (13)	20 (20)
	ORR, in % [95 %-KI]	70 [59; 80]	88 [62; 98]	88 [47; 100]	74 [65; 82]
	p-Wert des Exakttests für ORR ≤ 20 % ¹	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
	Sicherheit				
	Unerwünschte Ereignisse (UEs), n (%)				

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)
	UEs Davon ≥ Grad 3 als schwerster Grad	77 (100) 76 (99)	16 (100) 15 (94)	8 (100) 8 (100)	101 (100) 99 (98)	
	UEs im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie Davon ≥ Grad 3 als schwerster Grad	75 (97) 69 (90)	15 (94) 13 (81)	7 (88) 6 (75)	97 (96) 88 (87)	
	UEs im Zusammenhang mit Axi-Cel Davon ≥ Grad 3 als schwerster Grad	77 (100) 50 (65)	15 (94) 10 (63)	8 (100) 5 (63)	100 (99) 65 (64)	
	CRS- oder neurologische Ereignisse Davon ≥ Grad 3 als schwerster Grad	74 (96) 27 (35)	13 (81) 6 (38)	8 (100) 3 (38)	95 (94) 36 (36)	
	Neurologische Ereignisse Davon ≥ Grad 3 als schwerster Grad	50 (65) 22 (29)	12 (75) 6 (38)	4 (50) 3 (38)	66 (65) 31 (31)	

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)
	CRS-Ereignisse	73 (95)	13 (81)	8 (100)	94 (93)	
	Davon ≥ Grad 3 als schwerster Grad	10 (13)	1 (6)	0 (0)	11 (11)	
	Infektionen	31 (40)	6 (38)	4 (50)	41 (41)	
	Davon ≥ Grad 3 als schwerster Grad	20 (26)	5 (31)	1 (13)	26 (26)	
	Thrombozytopenie	51 (66)	8 (50)	4 (50)	63 (62)	
	Davon ≥ Grad 3 als schwerster Grad	33 (43)	5 (31)	1 (13)	39 (39)	
	Neutropenie	68 (88)	13 (81)	6 (75)	87 (86)	
	Davon ≥ Grad 3 als schwerster Grad	64 (83)	10 (63)	6 (75)	80 (79)	
	Anämie	56 (73)	10 (63)	3 (38)	69 (68)	
	Davon ≥ Grad 3 als schwerster Grad	36 (47)	7 (44)	2 (25)	45 (45)	
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), n (%)					
	SUEs	42 (55)	9 (56)	4 (50)	55 (54)	
	Davon ≥ Grad 3 als schwerster Grad	35 (45)	9 (56)	3 (38)	47 (47)	
	SUEs im Zusammenhang mit der konditionierenden	11 (14)	0 (0)	0 (0)	11 (11)	

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)																															
	<table border="1"> <tr> <td>Chemotherapie</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Davon ≥ Grad 3 als schwerster Grad</td> <td>9 (12)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> <td>9 (9)</td> </tr> <tr> <td>SUEs im Zusammenhang mit Axi-Cel</td> <td>28 (36)</td> <td>7 (44)</td> <td>2 (25)</td> <td>37 (37)</td> </tr> <tr> <td>Davon ≥ Grad 3 als schwerster Grad</td> <td>25 (32)</td> <td>7 (44)</td> <td>1 (13)</td> <td>33 (33)</td> </tr> <tr> <td>Schwerwiegende neurologische Ereignisse</td> <td>21 (27)</td> <td>5 (31)</td> <td>2 (25)</td> <td>28 (28)</td> </tr> <tr> <td>Davon ≥ Grad 3 als schwerster Grad</td> <td>19 (25)</td> <td>5 (31)</td> <td>1 (13)</td> <td>25 (25)</td> </tr> </table>	Chemotherapie					Davon ≥ Grad 3 als schwerster Grad	9 (12)	0 (0)	0 (0)	9 (9)	SUEs im Zusammenhang mit Axi-Cel	28 (36)	7 (44)	2 (25)	37 (37)	Davon ≥ Grad 3 als schwerster Grad	25 (32)	7 (44)	1 (13)	33 (33)	Schwerwiegende neurologische Ereignisse	21 (27)	5 (31)	2 (25)	28 (28)	Davon ≥ Grad 3 als schwerster Grad	19 (25)	5 (31)	1 (13)	25 (25)					
Chemotherapie																																				
Davon ≥ Grad 3 als schwerster Grad	9 (12)	0 (0)	0 (0)	9 (9)																																
SUEs im Zusammenhang mit Axi-Cel	28 (36)	7 (44)	2 (25)	37 (37)																																
Davon ≥ Grad 3 als schwerster Grad	25 (32)	7 (44)	1 (13)	33 (33)																																
Schwerwiegende neurologische Ereignisse	21 (27)	5 (31)	2 (25)	28 (28)																																
Davon ≥ Grad 3 als schwerster Grad	19 (25)	5 (31)	1 (13)	25 (25)																																
<p>Hinweis: Die Angaben in Prozent erfolgen gerundet, dadurch können in der Summe Rundungsfehler auftreten.</p> <p>¹ Für die Fallzahlplanung von ZUMA-1 wurde eine Kontrollrate bezüglich des Ansprechens von 20 % präspezifiziert.</p> <p>mITT = modified Intention to Treat; DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); N = Anzahl der Patienten mit der entsprechenden Lymphomentität bzw. in Phase 2; TFL = transformiertes follikuläres Lymphom; PMBCL = Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma (primär mediastinales B-Zell-Lymphom); n = Anzahl der Patienten mit Merkmal/Ereignis; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); KM = Kaplan-Meier; KI = Konfidenzintervall; NE = nicht erreicht; ORR = Objective Response Rate (objektive Ansprechrate); CR = Complete Response (vollständiges Ansprechen); PR = Partial Response (partielleres Ansprechen); CRS = Cytokine Release Syndrome (Zytokin-Freisetzungssyndrom)</p> <p>Hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der objektiven</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>Ansprechrate stützen die Ergebnisse des mITT-Analyse-Sets diejenigen des vollständigen Analyse-Sets. Außerdem wurde ebenfalls der historische Vergleich mit der zulassungsrelevanten Analyse SCHOLAR-1 basierend auf dem Datenschnitt nach 24 Monaten für das mITT-Analyse-Set durchgeführt. Die entsprechenden Ergebnisse unterstützen auch hier die Primäranalyse. Detaillierte Angaben hierzu finden sich im Addendum zur Stellungnahme.</p> <p>Hinsichtlich der Sicherheit sind die Daten mit denjenigen der Primäranalyse sowie der Update-Analyse (Datenschnitt: 11.08.2017) vergleichbar. Innerhalb eines Zeitraums von 24 Monaten nach Erhalt der Infusion von Axi-Cel erlebten alle Patienten (100 %) mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE). Insgesamt zeigten 76 DLBCL-Patienten (von 77 Patienten, 99 %), 15 TFL-Patienten (von 16 Patienten, 94 %), 8 PMBCL-Patienten (von 8 Patienten, 100 %) bzw. 99 Patienten (von 101 Patienten, 98 %) im gesamten mITT-Analyse-Set UEs vom Grad 3 oder höher.</p> <p>Die Häufigkeit von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) war vergleichbar zwischen Patienten mit DLBCL (55 %) und mit TFL (56 %). Bei Patienten mit PMBCL traten diese etwas seltener (50 %) auf. Im gesamten mITT-Analyse-Set zeigten 54 % der Patienten SUEs. Im Zusammenhang mit Axi-Cel stehende UEs vom Grad 3 oder höher wurden bei 50 DLBCL-Patienten (65 %), bei 10 TFL-Patienten (63 %), bei 5 PMBCL-Patienten (63 %) bzw. bei</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>65 Patienten (64 %) des gesamten mITT-Analyse-Sets beobachtet. Für SUEs im Zusammenhang mit der Behandlung mit Axi-Cel vom Grad 3 oder höher zeigte sich Folgendes: Entsprechende Ereignisse traten 25 DLBCL-Patienten (32 %), bei 7 TFL-Patienten (44 %), bei 1 PMBCL-Patienten (13 %) und in Bezug auf das gesamte mITT-Analyse-Set bei 33 Patienten (33 %) auf. Bezüglich der identifizierten sowie potenziellen Risiken zeigten sich die im Rahmen einer Anti-CD19-Immuntherapie zu erwartenden Ergebnisse.</p> <p>Das Addendum zur Stellungnahme enthält neben den bereits genannten Daten außerdem weitere Informationen wie z. B. zu Patientencharakteristika, Studienmedikation, Sicherheit sowie auch die Daten für die weiteren Erhebungszeitpunkte für das OS und die Kaplan-Meier-Kurven für das OS des mITT-Analyse-Sets. Die Angaben für die Auswertung der Kohorte 2 sowie für die Phase 1 werden ebenfalls mit dem Addendum vorgelegt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von Gilead Sciences ist der Datenschnitt nach 24 Monaten ebenfalls im Rahmen der Nutzenbewertung heranzuziehen.</p>	<p>In seinem initialen Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer die Daten der a priori geplanten Primäranalyse als auch der post hoc durchgeführten Update-Analyse vom 11. August 2017, in der die Patienten 12 Monate nachbeobachtet wurden, vor. Der Datenschnitt der ZUMA-1 Studie vom 11. August 2017 lag 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>Zulassung zugrunde. Allerdings sind zu diesem Datenschnitt für essentielle Informationen zum Studienverlauf und zu Studienergebnissen für die Lymphomentitäten TFL und PMBCL keine separaten Auswertungen bezogen auf die FAS-Population vorhanden. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer zum Zwecke der Einbeziehung in die Nutzenbewertung die Daten der Update-Analyse mit 24-Monaten Nachbeobachtung (Datenschnitt 11. August 2018) vor. Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers waren diese Daten erst nach Einreichung des Nutzenbewertungsdossiers am 31. Oktober 2018 verfügbar. Für diesen Datenschnitt liegen umfassendere Auswertungen zu den einzelnen Lymphomentitäten bezogen auf die FAS-Population vor. Zudem wird dieser Datenschnitt laut EPAR¹ der europäischen Zulassungsbehörde zur Beurteilung der Dauerhaftigkeit der Effekte von Axi-Cel im Rahmen der Risikominimierungsmaßnahmen zur Verfügung gestellt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher, unter Berücksichtigung des längeren Beobachtungszeitraums und der für die Nutzenbewertung relevanten umfassenderen Auswertungen zu den einzelnen Lymphomentitäten, der Datenschnitt vom 11. August 2018 zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Axi-Cel herangezogen.</p>

¹ European Public Assessment Report (EPAR) - YESCARTA® (22. Juni 2018)

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>Entsprechend den Ausführungen im EPAR² ähneln sich die Patienten mit DLBCL, TFL und PMBCL hinsichtlich Pathogenese, Behandlung und Prognose der Erkrankung. Des Weiteren zeigt die Studie ZUMA-1 gleichartige Ergebnisse für Patienten mit DLBCL, TFL und PMBCL. Da Patienten mit PMBCL nur etwa 8 % der Gesamtpopulation der ZUMA-1 Studie ausmachen, werden auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation für Patienten mit DLBCL bzw. TFL vom G-BA als repräsentativ erachtet. Zudem wurden im Rahmen des Zulassungsverfahrens seitens der europäischen Zulassungsbehörde zusätzlich zu den Einzelergebnissen der Kohorte 1 und 2 die Gesamtergebnisse der ZUMA-1 Studie für die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Axi-Cel sowohl für Patienten mit r/r DLBCL als auch mit r/r PMBCL herangezogen². Unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Aspekte und der Seltenheit der Lymphomentität PMBCL werden daher in der vorliegenden Bewertung auch die Gesamtergebnisse der ZUMA-1 Studie, welche alle drei Lymphomentitäten miteinschließen, für die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Patientenpopulation mit r/r DLBCL als auch mit r/r PMBCL berücksichtigt.</p> <p>Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer einen neuen indirekten Vergleich gegenüber der SCHOLAR-1 Studie unter Verwendung der 24-Monats-Daten der ZUMA-1 Studie ein (Datenschnitt vom 11. August 2018) ein. Dieser</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>berücksichtigt auch die ITT-Population (FAS-Population) der ZUMA-1 Studie. Basierend auf der schriftlichen Stellungnahme konnte jedoch der Auswahlprozess der konkreten Vergleichspopulation für die Analyse des Gesamtüberlebens nicht nachvollzogen werden und es lagen weiterhin keine Patientencharakteristika für die konkret selektierten Patientenpopulationen der SCHOLAR-1 Studie vor. Diese Angaben wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Nachgang zur mündlichen Anhörung nachgereicht.</p> <p>Insgesamt zeigt sich bei Betrachtung der Patientencharakteristika, dass die Patienten in der ZUMA-1 Studie im Median etwa 4 Jahre älter waren und ein größerer prozentualer Anteil der Patienten gemäß IPI ≥ 3 Risikofaktoren, ein weiter fortgeschrittenes Krankheitsstadium sowie eine größere Anzahl an vorangehenden Therapielinien aufweist. Es ergeben sich Unsicherheiten, da für die „last refractory“-Patientenpopulation der SCHOLAR-1 Studie bei einem großen Teil der Patienten der ECOG-Status, der IPI-Wert und das Krankheitsstadium nicht bewertet wurde. Allerdings lässt sich unter Berücksichtigung der vorgetragenen Einschätzung medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren der prognostische Stellenwert dieser Faktoren vor dem Hintergrund der weit fortgeschrittenen</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>Behandlungssituation nach mindestens zwei systemischen Vortherapien nicht abschließend beurteilen. Unsicherheiten ergeben sich auch aufgrund eines möglichen Selektionseffektes durch die Auswahl der auswertbaren Population der SCHOLAR-1 Studie und durch die historisch-zeitlich unterschiedliche Erhebung der Daten der SCHOLAR-1 Studie im Vergleich zur ZUMA-1 Studie.</p> <p>Trotz der beschriebenen Unsicherheiten und möglichen Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen wird der vorliegende indirekte historische Vergleich gegenüber der SCHOLAR-1 Studie, unter Berücksichtigung des nicht abschließend beurteilbaren prognostischen Stellenwertes des ECOG-Status, IPI-Wertes und des Krankheitsstadiums für den weiteren Therapieverlauf in der vorliegenden Behandlungssituation sowie des weit fortgeschrittenen, überwiegend deterministischen Krankheitszustandes der hier untersuchten Patientenpopulation, als hinreichend valide für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erachtet.</p>
G-BA Dossier- bewertung	<p>2. Berücksichtigung des mITT-Analyse-Sets für die Nutzenbewertung</p> <p><i>„Die Auswertung erfolgte auf Basis der mITT-Population. [...] Für TFL konnten aus den Unterlagen des pU keine Werte für die</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)
Divers e Seiten z. B. S. 31, 56	<p><i>FAS-Population (N = 21) entnommen werden, sondern nur für die mITT-Population (N = 16).</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><i>Diese Daten beziehen sich auf die Sicherheitspopulation (N = 8). Die FAS-Population umfasst einen Studienteilnehmer mehr (N = 9).“</i></p> <p>Aufgrund der Besonderheiten der CAR-T-Zell-Therapie bei Patienten mit DLBCL und PMBCL ab der 3. Therapielinie ist die zusätzliche Betrachtung der Auswertung auf Basis der mITT-Population sinnvoll und notwendig.</p> <p>Das Konzept der CAR-T-Zell-Therapie beruht auf individualisiert hergestellten genetisch veränderten Immunzellen des einzelnen Patienten. Im Fall von Axi-Cel werden diese ex vivo mittels retroviraler Transduktion modifiziert, um einen chimären Antigenrezeptor zu exprimieren. Die lebensfähigen Anti-CD19 CAR-positiven T-Zellen werden expandiert und dem Patienten reinfundiert, wo sie die CD19-exprimierenden Zielzellen erkennen und eliminieren können.</p> <p>Da es sich bei der CAR-T-Zell-Therapie um eine patientenindividuelle Herstellung handelt, nimmt diese technologiebedingt einen gewissen Zeitraum in Anspruch. 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>pivotale Studie ZUMA-1 liefert genauere Daten hierzu inklusive des Zeitraums, welcher im Rahmen der Studie von Leukapherese bis zur Applikation von Axi-Cel vergeht.</p> <p>Der Herstellungsprozess der CAR-T-Zellen beginnt an dem Tag, an dem die Leukapherese stattfindet, und endet mit der Anwendung der gebrauchsfertigen Infusion am Patienten. In der Studie ZUMA-1 betrug die mediane Dauer von der Leukapherese bis zur Lieferung des Arzneimittels 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). Da die Prognose bei Patienten mit DLBCL und PMBCL ab der 3. Therapielinie schlecht ist und der Krankheitsverlauf dementsprechend rasch fortschreitet, findet eventuell in dieser Übergangsphase zwischen Leukapherese und Infusion der CAR-T-Zellen eine weitere Progression der Erkrankung statt.</p> <p>Die Relevanz des mITT-Analyse-Sets schlägt sich außerdem darin nieder, dass für ZUMA-1 folgende Analyse-Sets prädefiniert wurden, von denen gemäß statistischem Analyseplan für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte das mITT-Analyse-Set zu verwenden ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vollständiges Analyse-Set <p>Im vollständigen Analyse-Set wurden alle eingeschlossenen Patienten berücksichtigt (entspricht der ITT-Population).</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)
	<ul style="list-style-type: none">• mITT-Analyse-Set <p>In das mITT-Analyse-Set wurden alle Patienten eingeschlossen, die mit Axi-Cel mit einer Dosierung von mindestens 1×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht behandelt wurden.</p> <p>Insgesamt wurden 10 Patienten aus dem vollständigen Analyse-Set nicht mit Axi-Cel behandelt. Acht Patienten haben die konditionierende Chemotherapie nicht erhalten (2 Patienten sind verstorben, 4 Patienten konnten aufgrund von UEs nach der Leukapherese nicht weiter behandelt werden, 2 Patienten wiesen eine nicht-messbare Erkrankung vor der Behandlung auf, d. h. der Tumor war nicht nachweisbar). Zwei Patienten haben die konditionierende Chemotherapie, aber nicht Axi-Cel erhalten (1 Patient ist verstorben, 1 Patient wies nach der Chemotherapie UEs auf, aufgrund denen eine Gabe von Axi-Cel nicht möglich war).</p> <p>Unter Berücksichtigung des Herstellungsprozesses der CAR-T-Zellen und der Besonderheiten ihrer Anwendung – z. B. der Erfordernis einer konditionierenden Chemotherapie vor der Infusion und der Anwendung durch medizinisches Fachpersonal ausschließlich in für die Anwendung entsprechend zertifizierten Zentren – ist auch die mITT-Population für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte von einer gewissen Relevanz. Bei ausschließlicher Betrachtung der ITT-Population ist tendenziell 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>einer Unterschätzung des Effektes auszugehen. Primär sollte die Beurteilung der Wirksamkeit jedoch auf dem vollständigen Analyse-Set erfolgen, die Daten des mITT-Analyse-Sets dienen zur Unterstützung der bereits im vollständigen Analyse-Set gesehenen, dramatischen Ergebnisse.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Neben der Auswertung auf Basis des vollständigen Analyse-Sets sollte ebenfalls eine Berücksichtigung des mITT-Analyse-Sets hinsichtlich der Beurteilung der Wirksamkeitsendpunkte erfolgen.</p>	<p>Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Axi-Cel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Herstellung des Produktes und die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Axi-Cel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der FAS-Population adäquat abbilden. In der ZUMA-1 Studie sind nur wenige Patienten vor Erhalt der Infusion von Axi-Cel ausgeschieden und die Patientencharakteristika zwischen FAS- und mITT-Population sind weitgehend vergleichbar. Aufgrund der beschriebenen Aspekte wird für die vorliegende Bewertung von Axi-Cel die FAS-Population als maßgebliche Analysepopulation herangezogen.</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)
G-BA Dossier- bewertung S. 16	<p>3. Angaben zur Relevanz von Kohorte 3 für die Nutzenbewertung <i>„Für Kohorte 3 wurden vom pU keine Daten vorgelegt.“</i></p> <p>Bei Kohorte 3 handelt es sich um Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, TFL oder PMBCL, welche für eine Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. Primäres Ziel dieser Kohorte war die Untersuchung, inwiefern eine prophylaktische Gabe von Tocilizumab und Levetiracetam das Auftreten von UEs (hier insbesondere das Zytokin-Freisetzungssyndrom sowie neurologische Ereignisse betreffend) beeinflusst. Diese Patienten erhalten somit alle eine ergänzende medikamentöse Therapie, welche von der aktuell genehmigten Fachinformation von Axi-Cel nicht abgedeckt ist [3]. Somit liegen diese Patienten derzeit außerhalb der Zulassung von Axi-Cel.</p> <p>Zudem werden von der EMA nur die Auswertungen der Phase 2 zu Kohorte 1 und Kohorte 2 als zulassungsrelevanter Teil der Studie ZUMA-1 eingestuft [4]. Eine entsprechende Variation zur Ergänzung der Fachinformation hinsichtlich der prophylaktischen Anwendung von Tocilizumab und Levetiracetam wird derzeit für die Einreichung bei der EMA vorbereitet.</p>	<p>Die Studie enthält drei Patientenkohorten. In Kohorte 1 wurden Patienten mit DLBCL und in Kohorte 2 Patienten mit TFL und PMBCL eingeschlossen. In Kohorte 3 wird die prophylaktische Gabe von Tocilizumab und Levetiracetam bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, TFL und PMBCL untersucht. Da dies derzeit keine zulassungskonforme Intervention darstellt, wird Kohorte 3 für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>

Abkürzungsverzeichnis:

ATMP = Advanced Therapy Medicinal Products (Arzneimittel für neuartige Therapien);
CAR = Chimeric Antigen Receptor (chimärer Antigen-Rezeptor); CR = Complete Response
(vollständiges Ansprechen); DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-
Zell-Lymphom); ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status;
EMA = European Medicines Agency (europäische Arzneimittel-Agentur); FAS = Full Analysis
Set (vollständiges Analyse-Set); G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG = Institut
für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; (m)ITT = (modified) Intention to
Treat; KI = Konfidenzintervall; KM = Kaplan-Meier; NE = nicht erreicht; ORR = Objective
Response Rate (objektives Ansprechen); OS = Overall Survival (Gesamtüberleben);
PMBCL = Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma (primär mediastinales B-Zell-Lymphom);
PR = Partial Response (partielleres Ansprechen); SGB = Sozialgesetzbuch;
TFL = transformiertes follikuläres Lymphom; (S)UE = schwerwiegendes unerwünschtes
Ereignis; VerfO = Verfahrensordnung

Literaturverzeichnis

1. Kite Pharma 2018. 24-Month Follow-Up Analysis of ZUMA-1 Cohorts 1 and 2 - Addendum to Module 5.3.5.1 ZUMA-1 Clinical Study Report: KTE-C19-101: A Phase 1/2 Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-1).
2. Kite Pharma 2019. G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung ZUMA-1 und SCHOLAR-1.
3. Kite Pharma EU B.V. 2018. Fachinformation YESCARTA®. Stand: August 2018.
4. European Medicines Agency 2018. Yescarta®: EPAR - Public assessment report.

Datum	15.03.2019
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel (YESCARTA®)
Stellungnahme von	<i>Gilead Sciences GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen der mündlichen Anhörung vom 11.03.2019 sind Fragen aufgekommen, die abschließend nicht beantwortet werden konnten. Gilead Sciences/Kite hatte vor diesem Hintergrund angeboten, da wo möglich, entsprechende Daten bzw. Analysen für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel (nachfolgend als Axi-Cel bezeichnet) kurzfristig nachzureichen. Diese werden nachfolgend dargestellt, dabei sind Einzelergebnisse ggf. dem beigefügten Addendum zu Modul 4A vom 15.03.2019 [1] sowie den weiteren Literaturquellen [2-7] zu entnehmen</p>	

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anforderung E-Mail G-BA vom 11.03. 2019	<p><i>„Alle zusätzlichen Analysen/Daten, die in dem verfristet eingereichten Addendum zu Modul 4A vom 01.03.2019 enthalten sind.“</i></p> <p>Mit der Stellungnahme wird dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eine upgedatete Version dieser Analysen/Daten mit Stand 15.03.2019 übermittelt. Diese beziehen die im Rahmen der mündlichen Anhörung identifizierten Punkte so weit möglich ein. Ansonsten werden die entsprechenden Angaben direkt in dieser Stellungnahme dargestellt.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
Anforderung E-Mail G-BA vom 11.03. 2019	<p><i>„Zum BSA: Angabe auf welche Protokolländerung Bezug genommen wird und ggf. Nachreichung des aktuellen Studienprotokolls sofern dies dem G-BA nicht bereits vorliegt.“</i></p> <p>In den dem G-BA zur Verfügung stehenden Versionen des Studienprotokolls (letztgültige Version: Version 1.0, Amendment #5, 12.08.2016) ist die Testung auf Antikörper gegen bovines Serumalbumin (BSA) noch enthalten. Anstelle der Abkürzung BSA</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)
	wird in den Studienprotokollen jedoch die Abkürzung HABA (Human Anti-Bovine Antibodies) verwendet [8]. Die Testung entfällt mit folgender Version des Studienprotokolls: Version 1.0, Amendment #6, 18.12.2017 [9].	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
Anforderung E-Mail G-BA und mdl. Anhörung vom 11.03. 2019	<p>„Sofern möglich, Daten der Kohorte 3 und 4 der ZUMA-1 Studie“</p> <p>Ergebnisse einer ersten vorläufigen Analyse der Kohorte 3 mit 34 Patienten wurden im Rahmen des Kongresses der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (American Society of Hematology, ASH) im Jahr 2018 präsentiert; diese Quelle fügen wir dieser Stellungnahme bei [3]. Bei dieser Kohorte handelt es sich um eine Kohorte zur Untersuchung des Nebenwirkungsmanagements. Im Besonderen wird der Einfluss einer Prophylaxe mit Tocilizumab und Levetiracetam auf die Inzidenz und den Schweregrad des Zytokin-Freisetzungssyndroms und neurologischer Nebenwirkungen untersucht. Dies stellt auch den primären Endpunkt dieser Untersuchung dar. Die vorläufigen Ergebnisse deuten auf ein verändertes Nutzen/Risikoverhältnis hin. Während die Inzidenz des Zytokin-Freisetzungssyndroms abnimmt, nimmt die Inzidenz der neurologischen Nebenwirkungen zu. Dies ist möglicherweise auf erhöhte Werte von freiem Interleukin-6 (IL-6) zurückzuführen. Weitere Daten der Kohorte 3 sind zur Einreichung</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>bei der europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) vorbereitet und unterliegen momentan einem Embargo.</p> <p>Für die Kohorte 4 (einer weiteren Kohorte zur Untersuchung des Nebenwirkungsmanagements) ist ein Abstrakt zum Kongress der amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie (ASCO 2019) eingereicht. Dieser Abstrakt unterliegt einem Embargo. Die Auswertung der Daten liegt zum jetzigen Zeitpunkt auch noch nicht vor und wird voraussichtlich innerhalb der nächsten 2 Monate abgeschlossen. Es handelt sich auch hierbei um eine vorläufige Auswertung, der noch nicht die vollständige Anzahl der geplanten Patienten zu Grunde liegt. In Kohorte 4 wird der Einfluss eines früheren Einsatzes von Corticosteroiden auf die Inzidenz und den Schweregrad von Zytokin-Freisetzungssyndrom und neurologischen Nebenwirkungen untersucht. Die unter Embargo stehenden Datensätze können Ihnen für die vorliegende Nutzenbewertung leider nicht zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>In Kohorte 3 wird die prophylaktische Gabe von Tocilizumab und Levetiracetam bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, TFL und PMBCL untersucht. Da dies derzeit keine zulassungskonforme Intervention darstellt, wird Kohorte 3 für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>
Anforderung E-Mail G-BA vom 11.03.	<p>„Patientenfluss für die unerwünschten Ereignisse (inklusive der Anzahl der Patienten in den einzelnen Nachbeobachtungsphasen und die mediane Dauer der einzelnen Nachbeobachtungsphasen)“</p> <p>Nachfolgend sind die Angaben hinsichtlich des Patientenflusses für</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)
2019	<p>unerwünschte Ereignisse (UEs) für die einzelnen Nachbeobachtungsphasen dargestellt. Patienten, bei welchen die Leukapherese durchgeführt wurde, die dann aber nicht mit Axi-Cel behandelt wurden, wurden die UEs bis 30 Tage nach der letzten im Protokoll definierten Studienprozedur erfasst.</p> <p><u>UEs am Tag der Leukapherese und einen Tag danach</u></p> <p>In ZUMA-1 wurden in die Phase 1 8 Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) sowie in Phase 2 81 Patienten mit DLBCL, 21 Patienten mit transformiertem follikulärem Lymphom (TFL) und 9 Patienten mit primär mediastinalem B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma, PMBCL) eingeschlossen. Bei allen Patienten wurde die Leukapherese durchgeführt. Am Tag nach der Leukapherese befanden sich alle Patienten noch in der Studie. Hierbei handelt es sich um einen prädefinierten Zeitraum von 2 Tagen. Die mediane Dauer dieser Nachbeobachtungsphase beträgt für alle Patienten 2 Tage.</p> <p><u>UEs ab Beginn der konditionierenden Chemotherapie bis Infusion von Axi-Cel</u></p> <p>Insgesamt erhielten 7 Patienten (88 %) mit DLBCL in Phase 1 sowie 77 Patienten (95 %) mit DLBCL, 18 Patienten (86 %) mit TFL</p>	

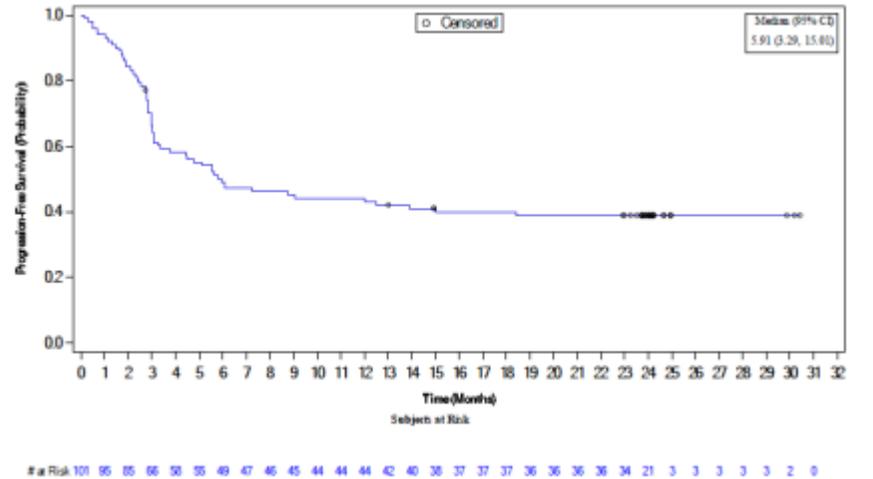
Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

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>und 8 Patienten (89 %) mit PMBCL in Phase 2 eine konditionierende Chemotherapie. Die konditionierende Chemotherapie wurde an Tag -5, -4 und -3 vor der Verabreichung der Infusion mit Axi-Cel durchgeführt. Dieses Vorgehen ist bereits im Studienprotokoll von Axi-Cel prädefiniert, so dass die mediane Dauer dieser Nachbeobachtungsdauer für alle Patienten 5 Tage betrug.</p> <p><u>UEs ab Beginn der Infusion von Axi-Cel bis 3 Monate nach Infusion</u></p> <p>Insgesamt wurden 7 Patienten (88 %) mit DLBCL in Phase 1 sowie 77 Patienten (95 %) mit DLBCL, 16 Patienten (76 %) mit TFL und 8 Patienten (89 %) mit PMBCL in Phase 2 mit Axi-Cel behandelt. Alle Patienten, welche mit Axi-Cel behandelt wurden, wurden für 3 Monate wie im Studienprotokoll vordefiniert nach der Infusion hinsichtlich des Auftretens von UEs überwacht. Daher lag die mediane Dauer für diese Nachbeobachtungsphase bei 3 Monaten.</p> <p>Die Angaben zu den Patientenanzahlen in den unterschiedlichen Nachbeobachtungsphasen befinden sich in tabellarischer Form in Tabelle 4-1 des Addendums zu Modul 4A [1].</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</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)
Anforderung E-Mail G-BA vom 11.03. 2019	<p>„Nachbeobachtungsdauer für gezielte unerwünschte Ereignisse“</p> <p>Gemäß Studienprotokoll werden die spezifischen bzw. gezielten UEs bis Monat 3 generell erfasst und nach Monat 3 bis zu Monat 24 nach der Behandlung mit Axi-Cel oder bis zur Krankheitsprogression, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt. Eine gezielte Erhebung der Nachbeobachtungsdauer erfolgte nicht für die spezifischen UEs. Hilfsweise wird daher die Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben (Progression-Free Survival, PFS) (Abbildung 1) verwendet, um die Anzahl der Patienten die zum Zeitpunkt der dem G-BA vorgelegten Datenschnitte zu Monat 12, 18 und 24 noch progressionsfrei waren und somit für die Erhebung der spezifischen UEs zur Verfügung standen.</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>Abbildung 1: PFS für die gepoolte Analyse des modified Intention to Treat (mITT)-Analyse-Sets zu Monat 24</p> <p>Im Monat 12 nach der Verabreichung der Infusion mit Axi-Cel wiesen insgesamt 44 Patienten keine Krankheitsprogression auf. Im Monat 18 betrug die Anzahl der Patienten ohne Krankheitsprogression 37 Patienten und im Monat 24 21 Patienten. Angaben zu den Beobachtungsdauern über den gesamten Studienzeitraum hinweg sind Tabelle 4-1 des Addendums zu Modul 4A zu entnehmen [1].</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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)
Anforderung E-Mail G-BA vom 11.03. 2019	<p>„Definition zu den unerwünschten Ereignissen, die nach Studienabschnitten eingeteilt wurden (Tabelle 4-14 im Addendum zu Modul 4A vom 22.02.2019)“</p> <p>In den Analysen der UEs, die nicht nach Studienabschnitten eingeteilt sind, werden die Patienten für ein spezifisches, auftretendes UE nur einmal erfasst. Für die nach Studienabschnitten eingeteilten UEs werden diese jedoch pro Studienabschnitt separat erfasst. Traten bei einem Patienten z. B. Kopfschmerzen am Tag der Leukapherese und nach der Infusion von Axi-Cel auf, so wird in jedem Studienabschnitt jeweils ein entsprechendes Ereignis für diesen Patienten erfasst und trägt entsprechend zu der Summe an UEs für den jeweiligen Studienabschnitt bei.</p> <p>Hinweis: Im vorliegenden Addendum zu Modul 4A [1] finden sich die entsprechenden Angaben ebenfalls in Tabelle 4-14.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Anforderung E-Mail G-BA vom 11.03. 2019	<p>„Analysen aller unerwünschten Ereignisse separiert nach DLBCL, TFL und PMBCL, die in den Tabellen 21, 22, und 23 der Nutzenbewertung vom 1. Februar 2019 aufgeführt sind.“</p> <p>Die entsprechenden Tabellen finden sich im Addendum zu Modul 4A [1]. Hierbei enthält die Tabelle 4-19 die entsprechenden Angaben zu Tabelle 21 der Nutzenbewertung, Tabelle 4-20 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>entsprechenden Angaben zu Tabelle 22 und Tabelle 4-21 die entsprechenden Angaben zu Tabelle 23.</p> <p>Für die Angaben der Tabelle 4-19 (Addendum zu Modul 4A) bzw. die korrespondierende Tabelle 21 der Nutzenbewertung liegen uns derzeit für das Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS) leider nicht alle erforderlichen Angaben auf der Ebene der einzelnen Studienphasen und Kohorten bzw. Lymphomentitäten vor, die uns eine eindeutige Zuordnung für die einzelnen Preferred Terms erlauben. Für die anhaltenden Zytopenien liegen uns derzeit nur die Daten getrennt nach Studienphasen vor; diese Angaben sind im Addendum zu Modul 4A in der Tabelle 4-19 enthalten. Für die Infektionen liegen uns nur die Daten auf Preferred-Term-Basis vor, jedoch nicht die Zusammenfassung hinsichtlich jeglicher UEs sowie UEs vom Grad ≥ 3. Die entsprechenden Angaben auf Preferred-Term Basis sind im Addendum zu Modul 4A in der Tabelle 4-19 enthalten.</p> <p>Um jedoch eine möglichst große Datenbasis für die Nutzenbewertung zur Verfügung zu stellen, verweisen wir auf die in der Quelle „G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung ZUMA-1 und SCHOLAR-1 – Datenschnitt nach 24 Monaten (DCO: 11.08.2018)“ in den Tabellen 14.3.1.4.0.2 (Seite 97 bis 144) dargestellten Ergebnisse zu den UEs auf Preferred-Term-Basis für: Phase 1, Phase 2 DLBCL, Phase 2 Kohorte 2, Phase 2 TFL, Phase 2 PMBCL sowie Phase 2 gesamt [6].</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p>Ferner stellen wir in der nachfolgenden Tabelle 1 die gemeinsame Auswertung der Phasen 1 und 2 aus dem aktuellsten Studienbericht mit den 24-Monats-Daten für CRS-Ereignisse dar [5].</p> <p><i>Tabelle 1: UEs von speziellem Interesse für identifizierte Risiken mit Inzidenz $\geq 5\%$ und > 1 Studienteilnehmer</i></p> <table border="1" data-bbox="277 874 1155 1375"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 874 828 954">Patienten mit mindestens einem ..., n (%)</th> <th data-bbox="828 874 1155 954">Phase 1 und 2 (N = 108)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="277 954 1155 1002">Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="277 1002 1155 1050">CRS</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1050 828 1098">Jeglicher Schweregrad</td> <td data-bbox="828 1050 1155 1098">100 (93)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1098 828 1145">UE CTCAE-Grad ≥ 3</td> <td data-bbox="828 1098 1155 1145">12 (11)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1145 828 1193">Pyrexie</td> <td data-bbox="828 1145 1155 1193">83 (83)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1193 828 1241">Hypotonie</td> <td data-bbox="828 1193 1155 1241">44 (44)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1241 828 1289">Tachykardie</td> <td data-bbox="828 1241 1155 1289">24 (24)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1289 828 1337">Hypoxie</td> <td data-bbox="828 1289 1155 1337">23 (23)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1337 828 1375">Schüttelfrost</td> <td data-bbox="828 1337 1155 1375">20 (20)</td> </tr> </tbody> </table>	Patienten mit mindestens einem ..., n (%)	Phase 1 und 2 (N = 108)	Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)		CRS		Jeglicher Schweregrad	100 (93)	UE CTCAE-Grad ≥ 3	12 (11)	Pyrexie	83 (83)	Hypotonie	44 (44)	Tachykardie	24 (24)	Hypoxie	23 (23)	Schüttelfrost	20 (20)	
Patienten mit mindestens einem ..., n (%)	Phase 1 und 2 (N = 108)																					
Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)																						
CRS																						
Jeglicher Schweregrad	100 (93)																					
UE CTCAE-Grad ≥ 3	12 (11)																					
Pyrexie	83 (83)																					
Hypotonie	44 (44)																					
Tachykardie	24 (24)																					
Hypoxie	23 (23)																					
Schüttelfrost	20 (20)																					

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)				
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="282 536 831 576">Sinustachykardie</td> <td data-bbox="840 536 1158 576">8 (8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="282 582 831 622">Kopfschmerzen</td> <td data-bbox="840 582 1158 622">5 (5)</td> </tr> </table> <p>Hinweis: Die Angaben in Prozent erfolgen gerundet, dadurch können in der Summe Rundungsfehler auftreten. UE = unerwünschtes Ereignis; CRS = Cytokine Release Syndrome (Zytokin-Freisetzungssyndrom); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events</p>	Sinustachykardie	8 (8)	Kopfschmerzen	5 (5)	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Sinustachykardie	8 (8)					
Kopfschmerzen	5 (5)					
Anforderung E-Mail G-BA vom 11.03. 2019	<p>„Analyse des unerwünschten Ereignisses B-Zell-Aplasie separat nach DLBCL, TFL und PMBCL“</p> <p>Derzeit liegen uns für die B-Zell-Aplasie nur die Daten für die gemeinsame Auswertung der Phasen 1 und 2 aus dem aktuellsten Studienbericht mit den 24-Monats-Daten vor [5]. Die entsprechenden Angaben sind in Tabelle 2 dargestellt. Da nicht alle Patienten dahingehend untersucht wurden, umfasst das Safety-Analyse-Set hier nicht 108, sondern 96 Patienten.</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><i>Tabelle 2: Angaben zur B-Zell-Aplasie, bei den hierauf getesteten Patienten des Safety-Analyse-Sets</i></p> <table border="1" data-bbox="277 671 1155 1361"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 671 831 751">Parameter</th> <th data-bbox="831 671 1155 751">Phase 1 und 2 (N = 96)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 751 831 794">Insgesamt</td> <td data-bbox="831 751 1155 794">96 (100)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 794 831 837">Keine B-Zellen bis zu Monat 3</td> <td data-bbox="831 794 1155 837">67 (70)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 837 831 880">Keine B-Zellen bis zu Monat 6</td> <td data-bbox="831 837 1155 880">37 (39)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 880 831 924">Keine B-Zellen bis zu Monat 9</td> <td data-bbox="831 880 1155 924">20 (21)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 924 831 967">Keine B-Zellen bis zu Monat 12</td> <td data-bbox="831 924 1155 967">16 (17)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 967 831 1010">Keine B-Zellen bis zu Monat 15</td> <td data-bbox="831 967 1155 1010">14 (15)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1010 831 1053">Keine B-Zellen bis zu Monat 18</td> <td data-bbox="831 1010 1155 1053">12 (13)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1053 831 1096">Keine B-Zellen bis zu Monat 24</td> <td data-bbox="831 1053 1155 1096">8 (8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1096 831 1139">Keine B-Zellen zu Baseline</td> <td data-bbox="831 1096 1155 1139">50 (52)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1139 831 1182">Keine B-Zellen bis zu Monat 3</td> <td data-bbox="831 1139 1155 1182">38 (40)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1182 831 1225">Keine B-Zellen bis zu Monat 6</td> <td data-bbox="831 1182 1155 1225">20 (21)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1225 831 1268">Keine B-Zellen bis zu Monat 9</td> <td data-bbox="831 1225 1155 1268">9 (9)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1268 831 1311">Keine B-Zellen bis zu Monat 12</td> <td data-bbox="831 1268 1155 1311">8 (8)</td> </tr> </tbody> </table>			Parameter	Phase 1 und 2 (N = 96)	Insgesamt	96 (100)	Keine B-Zellen bis zu Monat 3	67 (70)	Keine B-Zellen bis zu Monat 6	37 (39)	Keine B-Zellen bis zu Monat 9	20 (21)	Keine B-Zellen bis zu Monat 12	16 (17)	Keine B-Zellen bis zu Monat 15	14 (15)	Keine B-Zellen bis zu Monat 18	12 (13)	Keine B-Zellen bis zu Monat 24	8 (8)	Keine B-Zellen zu Baseline	50 (52)	Keine B-Zellen bis zu Monat 3	38 (40)	Keine B-Zellen bis zu Monat 6	20 (21)	Keine B-Zellen bis zu Monat 9	9 (9)	Keine B-Zellen bis zu Monat 12	8 (8)
Parameter	Phase 1 und 2 (N = 96)																													
Insgesamt	96 (100)																													
Keine B-Zellen bis zu Monat 3	67 (70)																													
Keine B-Zellen bis zu Monat 6	37 (39)																													
Keine B-Zellen bis zu Monat 9	20 (21)																													
Keine B-Zellen bis zu Monat 12	16 (17)																													
Keine B-Zellen bis zu Monat 15	14 (15)																													
Keine B-Zellen bis zu Monat 18	12 (13)																													
Keine B-Zellen bis zu Monat 24	8 (8)																													
Keine B-Zellen zu Baseline	50 (52)																													
Keine B-Zellen bis zu Monat 3	38 (40)																													
Keine B-Zellen bis zu Monat 6	20 (21)																													
Keine B-Zellen bis zu Monat 9	9 (9)																													
Keine B-Zellen bis zu Monat 12	8 (8)																													

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)
	Keine B-Zellen bis zu Monat 15 Keine B-Zellen bis zu Monat 18 Keine B-Zellen bis zu Monat 24 Mit B-Zellen zu Baseline Keine B-Zellen bis zu Monat 3 Keine B-Zellen bis zu Monat 6 Keine B-Zellen bis zu Monat 9 Keine B-Zellen bis zu Monat 12 Keine B-Zellen bis zu Monat 15 Keine B-Zellen bis zu Monat 18 Keine B-Zellen bis zu Monat 24	7 (7) 6 (6) 5 (5) 31 (32) 18 (19) 11 (11) 8 (8) 6 (6) 5 (5) 4 (4) 2 (2)	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	Hinweis: Die Angaben in Prozent beziehen sich auf alle getesteten Patienten und erfolgen gerundet, dadurch können in der Summe Rundungsfehler auftreten.		
Mdl. Anhörung vom 11.03. 2019	<i>„Analyse des unerwünschten Ereignisses Hypogammaglobulinämie separat nach DLBCL, TFL und PMBCL“</i> Daten zu einer sekundär zu einer B-Zell-Aplasie auftretenden Hypogammaglobulinämie liegen uns derzeit nur in Form der		

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>gemeinsamen Auswertung der Phasen 1 und 2 aus dem aktuellsten Studienbericht mit den 24-Monats-Daten vor [5]. Die entsprechenden Angaben sind in Tabelle 3 dargestellt. <i>Tabelle 3: Angaben zu sekundär zu einer B-Zell-Aplasie auftretenden Hypogammaglobulinämie</i></p> <table border="1" data-bbox="277 724 1155 1161"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>Phase 1 und 2 (N = 108)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hypogammaglobulinämie</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Jeglicher Schweregrad</td> <td>17 (16)</td> </tr> <tr> <td>UE CTCAE-Grad ≥ 3</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Hypogammaglobulinämie</td> <td>16 (15)</td> </tr> <tr> <td>Immunglobulin G vermindert</td> <td>2 (2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Hinweis: Die Angaben in Prozent erfolgen gerundet, dadurch können in der Summe Rundungsfehler auftreten. CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events</p>	Parameter	Phase 1 und 2 (N = 108)	Hypogammaglobulinämie		Jeglicher Schweregrad	17 (16)	UE CTCAE-Grad ≥ 3	0 (0)	Hypogammaglobulinämie	16 (15)	Immunglobulin G vermindert	2 (2)	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Parameter	Phase 1 und 2 (N = 108)													
Hypogammaglobulinämie														
Jeglicher Schweregrad	17 (16)													
UE CTCAE-Grad ≥ 3	0 (0)													
Hypogammaglobulinämie	16 (15)													
Immunglobulin G vermindert	2 (2)													

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)
Anforderung E-Mail G-BA vom 11.03.2019	<p>„Begründung zu abnehmenden Ereigniszahlen bei der Erhebung der unerwünschten Ereignisse mit zunehmender Beobachtungsdauer.“</p> <p>Bei ZUMA-1 handelt es sich um eine laufende Studie, in deren Rahmen die an der klinischen Prüfung beteiligten Zentren die Patienten und die mit ihnen assoziierten Daten fortlaufend überwachen. Hierbei kann es zu entsprechenden Neubewertungen bei Review der Daten kommen. Derartige Datenbereinigungen sind nichts Ungewöhnliches und im Rahmen einer laufenden klinischen Studie zu erwarten. Beispielhaft wird dies anhand der CRS-Ereignisse erläutert: Für einige der ursprünglich als Grad 3 eingestuften CRS-Ereignisse stellte sich nach Review der Daten heraus, dass diese hinsichtlich der Behandlung der mit dem CRS assoziierten UEs (zu verwendende Medikation und supportive Maßnahmen) nicht den in der Studie verwendeten Lee-Kriterien [7] für ein Grad-3-CRS entsprachen, so dass diese entsprechend reklassifiziert wurden. Insgesamt ist festzuhalten, dass die Zuordnung eines CRS zu einem bestimmten Grad äußerst komplex ist.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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)
Anforderung E-Mail G-BA vom 11.03. 2019	<p><i>„Aufklärung der nicht nachvollziehbaren Daten zu sekundären Malignitäten in Tabelle 4-18 des Addendums zu Modul 4A vom 22.02.2019 bezogen auf Kohorte 2“</i></p> <p>Hierbei handelt es sich um einen Übertragungsfehler. Die für Kohorte 2 berichtete Zahl von einem Patienten ist korrekt – hierbei handelt es sich wie bereits im Fließtext im Addendum vom 22.02.2019 erläutert um einen Patienten mit TFL. Die entsprechende Angabe wurde in Tabelle 4-20 des Addendums zu Modul 4A korrigiert [1].</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Anforderung E-Mail G-BA vom 11.03. 2019	<p><i>„Angabe des Patientenflusses zur Selektion der konkreten Vergleichspopulation der SCHOLAR-1 Studie“</i></p> <p>Die Selektion fand für die Analyse des Gesamtüberlebens folgendermaßen statt: Aus der gesamten, für SCHOLAR-1 zur Verfügung stehenden Populationen wurden diejenigen Patienten ausgeschlossen, die keinen Überlebensstatus zum letzten dokumentierten Follow-Up aufwiesen. Anschließend erfolgt ein Ausschluss derjenigen Patienten, die bereits auf die Erstlinientherapie therapierefraktär waren (primär refraktäre Patienten), da diese von der Zulassung von Axi-Cel nicht abgedeckt</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)
	sind. Ferner wurden alle Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) > 1 ebenfalls aus der Analyse ausgeschlossen.	Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer einen neuen indirekten Vergleich gegenüber der SCHOLAR-1 Studie unter Verwendung der 24-Monats-Daten der ZUMA-1 Studie ein (Datenschnitt vom 11. August 2018) ein. Dieser berücksichtigt auch die ITT-Population (FAS-Population) der ZUMA-1 Studie. Basierend auf der schriftlichen Stellungnahme konnte jedoch der Auswahlprozess der konkreten Vergleichspopulation für die Analyse des Gesamtüberlebens nicht nachvollzogen werden und es lagen weiterhin keine Patientencharakteristika für die konkret selektierten Patientenpopulationen der SCHOLAR-1 Studie vor.
Anforderung E-Mail G-BA vom 11.03. 2019	<p><i>„Angabe der Patientencharakteristika der konkret selektierten Vergleichspopulation für das Gesamtüberleben“</i></p> <p>Die Patientencharakteristika für die konkret selektierte Vergleichspopulation für das Gesamtüberleben liegen uns derzeit nicht vor. Im Modul 4A vom 31.10.2018 finden sich in Tabelle 4-39 Angaben hierzu für die SCHOLAR-1-Studienpopulation unter Ausschluss der primär refraktären Patienten [4].</p>	Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer einen neuen indirekten Vergleich gegenüber der SCHOLAR-1 Studie unter Verwendung der 24-Monats-Daten der ZUMA-1 Studie ein (Datenschnitt vom 11. August 2018) ein. Dieser berücksichtigt auch die ITT-Population (FAS-Population) der ZUMA-1 Studie. Basierend auf der schriftlichen Stellungnahme konnte jedoch der Auswahlprozess der konkreten Vergleichspopulation für die Analyse des Gesamtüberlebens nicht nachvollzogen werden und es lagen weiterhin keine Patientencharakteristika für die konkret selektierten

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)
		Patientenpopulationen der SCHOLAR-1 Studie vor.
Anforderung E-Mail G-BA vom 11.03. 2019	<p><i>„Sofern möglich, Aufklärung der abweichenden Patientenzahlen in der Analyse, die dem NICE zur Verfügung stand“</i></p> <p>Der grundlegende methodische Ansatz war für beide Analysen im Hinblick auf das Gesamtüberleben hinsichtlich der Auswahl der Patientenpopulation zunächst vergleichbar. Die Selektion der aus der gesamten SCHOLAR-1-Population für die jeweiligen Einreichungen beim National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und beim G-BA als zutreffend identifizierten Patientenpopulation erfolgte prinzipiell basierend auf denselben Faktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Patienten mussten einen Überlebensstatus zum letzten dokumentierten Follow-Up aufweisen. - Es durfte sich nicht um primär refraktäre Patienten handeln. - Der Einschluss war begrenzt hinsichtlich des ECOG-PS. <p>Der Unterschied zwischen den für das NICE und den G-BA verwendeten Populationen resultiert daraus, dass für das NICE alle Patienten mit einem ECOG-PS > 1 sowie unbekanntem ECOG-PS ausgeschlossen wurden [2], während in der im Addendum zu Modul 4A enthaltenen Analyse [1] die Patienten mit unbekanntem ECOG-PS eingeschlossen waren. Hieraus resultiert die Differenz</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>zwischen den beiden Analysepopulationen.</p> <p>Der Ausschluss der Patienten mit unbekanntem ECOG-PS führte jedoch dazu, dass der Anteil an Patienten mit Stammzelltransplantation in SCHOLAR-1 sehr hoch ist, was sich so nicht in der klinischen Praxis zeigt. Daher wurde in der für das NICE durchgeführten Analyse eine Modellierung hinsichtlich des Anteils an Patienten mit Stammzelltransplantation ergänzt, unter der Annahme, dass 0, 10 oder 100 % der Patienten eine ebensolche erhalten. Durch diese Modell-Annahmen enthält das vorliegende Modell eine gewisse Unsicherheit, deren Ausmaß nicht bekannt ist.</p> <p>Vergleicht man den Wert für die entsprechende Analyse mit einem Anteil an Stammzelltransplantationen von 10 %, welcher als Basisfall für die weiteren Modellierungen hinsichtlich Kosten etc. für das NICE verwendet wurde, so ergibt sich mit 15,5 % für das Gesamtüberleben nach 24 Monaten ein vergleichbarer Wert wie für die im Addendum zu Modul 4A [1] hinterlegten Analyse von 13 % für das mITT-Analyse-Set. Somit kommen beide Analysen zu einem aus unserer Sicht hinreichend vergleichbaren Ergebnis. Eine Aussage im Hinblick auf das Intention to Treat (ITT)-Analyse-Set ist nicht möglich, da im Rahmen der für das NICE durchgeführten Analyse nur das mITT-Analyse-Set betrachtet wird.</p> <p>Darüber hinaus möchten wir ergänzend ausführen, dass wir mit der dem G-BA vorgelegten Analyse zum Vergleich von ZUMA-1 mit SCHOLAR-1 den uns für die vorliegende Nutzenbewertung</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>relevantesten Vergleich ausgewählt haben. Neben dem Vereinigten Königreich liegen uns noch weitere Health Technology Assessment (HTA)-Bewertungen aus Frankreich und den Niederlanden vor. Alle Bewertungen, inklusive der vorliegenden Nutzenbewertung des G-BA, basieren auf unterschiedlichen Ansätzen für den Vergleich von ZUMA-1 und SCHOLAR-1.</p> <p>Als Referenz hätte man statt der in der Anhörung erwähnten NICE Analyse auch die entsprechenden Analysen aus Frankreich oder den Niederlanden wählen können. Jedoch beruhen all diese Analysen auf den jeweils landesspezifischen Anforderungen, die sich z. T. deutlich unterscheiden, in der Regel aber zwischen der jeweiligen Behörde und dem Hersteller abgestimmt werden. Da vor diesem Hintergrund die Erstattungs- und Bewertungssystematiken aus anderen europäischen Ländern nicht einfach austauschbar sind, haben wir bei unserer Überarbeitung des Vergleichs von ZUMA-1 und SCHOLAR-1 versucht, schlichtweg den Anforderungen des G-BA zu entsprechen.</p>	<p>Der neu durchgeführte indirekte Vergleich basiert auf der „last refractory“-Analysepopulation (n= 593). Der pharmazeutische Unternehmer schließt Patienten mit primär refraktärer Erkrankung und einem dokumentierten ECOG-Status von >1 aus, wodurch sich eine Population von n= 416 ergibt. Patienten mit nicht bewertetem bzw. unbekanntem ECOG-Status sind weiterhin in der Analyse enthalten. Auf Basis der vorgelegten Unterlagen kann nicht beurteilt werden, ob die Anzahl ausgeschlossener Patienten mit ECOG >1 und primär refraktärer Erkrankung korrekt ist.</p> <p>Für die Analyse des Gesamtüberlebens schließt der pharmazeutische Unternehmer nur Patienten mit einem dokumentierten Überlebensstatus zum letzten Follow-Up ein. Entsprechend den obigen Ausführungen wird für die vorliegende Bewertung auch für den indirekten Vergleich die Auswertung unter Berücksichtigung der ITT-Population als maßgeblich erachtet (n = 390). Zu dieser konkret selektierten Patientenpopulation liegen</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>Patientencharakteristika vor.</p> <p>Insgesamt zeigt sich bei Betrachtung der Patientencharakteristika, dass die Patienten in der ZUMA-1 Studie im Median etwa 4 Jahre älter waren und ein größerer prozentualer Anteil der Patienten gemäß IPI ≥ 3 Risikofaktoren, ein weiter fortgeschrittenes Krankheitsstadium sowie eine größere Anzahl an vorangehenden Therapielinien aufweist. Es ergeben sich Unsicherheiten, da für die „last refractory“-Patientenpopulation der SCHOLAR-1 Studie bei einem großen Teil der Patienten der ECOG-Status, der IPI-Wert und das Krankheitsstadium nicht bewertet wurde. Allerdings lässt sich unter Berücksichtigung der vorgetragenen Einschätzung medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren der prognostische Stellenwert dieser Faktoren vor dem Hintergrund der weit fortgeschrittenen Behandlungssituation nach mindestens zwei systemischen Vortherapien nicht abschließend beurteilen. Unsicherheiten ergeben sich auch aufgrund eines möglichen Selektionseffektes durch die Auswahl der auswertbaren Population der SCHOLAR-1 Studie und durch die historisch-zeitlich unterschiedliche Erhebung der Daten der SCHOLAR-1 Studie im Vergleich zur ZUMA-1 Studie.</p> <p>Trotz der beschriebenen Unsicherheiten und möglichen</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)
		Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen wird der vorliegende indirekte historische Vergleich gegenüber der SCHOLAR-1 Studie, unter Berücksichtigung des nicht abschließend beurteilbaren prognostischen Stellenwertes des ECOG-Status, IPI-Wertes und des Krankheitsstadiums für den weiteren Therapieverlauf in der vorliegenden Behandlungssituation sowie des weit fortgeschrittenen, überwiegend deterministischen Krankheitszustandes der hier untersuchten Patientenpopulation, als hinreichend valide für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erachtet.

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

Abkürzungsverzeichnis:

ASH = American Society for Hematology; BSA = bovines Serumalbumin; CRS = Cytokine Release Syndrome (Zytokin-Freisetzungssyndrom); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA = European Medicines Agency (europäische Arzneimittel-Agentur); G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss; HABA = Human Anti-Bovine Antibodies; HTA = Health Technology Assessment; IL-6 = Interleukin-6; ITT = Intention to Treat; mITT = modified Intention to Treat; NICE = National Institute for Health and Care Excellence; PFS = Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben); PMBCL = Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma (primär mediastinales B-Zell-Lymphom); TFL = transformiertes follikuläres Lymphom; UE = unerwünschtes Ereignis

Literaturverzeichnis

1. Gilead Sciences GmbH 2019. Addendum zu Modul 4A des Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V vom 15.03.2019.
2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018. Single Technology Appraisal: Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies [ID1115].
3. Frederick L. Locke, Sattva S. Neelapu, Nancy L. Bartlett, Lazaros J. Lekakis, Caron A. Jacobson, Ira Braunschweig, Olalekan O. Oluwole, Tanya Siddiqi, Yi Lin, Patrick M. Reagan, Adrian Bot, John M. Rossi, Marika Sherman, Lynn Navale, Yizhou Jiang, Aycock, J. S., Meg Elias, Jeffrey S. Wieszorek, William Y. Go & David B. Miklos 2017. Preliminary Results of Prophylactic Tocilizumab After Axicabtagene Ciloleucel (axi-cel; KTE-C19) Treatment for Patients With Refractory, Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma.
4. Kite a Gilead Company 2018. Modul 4A des Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V vom 31.10.2018.
5. Kite Pharma 2018. 24-months follow-up analysis of ZUMA-1 cohorts 1 and 2.
6. Kite Pharma 2019. G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung ZUMA-1 und SCHOLAR-1 Datenschnitt nach 24 Monaten (DCO: 11.08.2018).
7. Lee, D. W., Gardner, R., Porter, D. L., Louis, C. U., Ahmed, N., Jensen, M., Grupp, S. A. & Mackall, C. L. 2014. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*, 124, 188-95.
8. Kite Pharma 2016. A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1) - Version 1.0 (Amendment #5).
9. Kite Pharma 2017. A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1) - Version 1.0 (Amendment #6).

Datum	20.03.2019
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel (YESCARTA®)
Stellungnahme von	<i>Gilead Sciences GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen der mündlichen Anhörung vom 11.03.2019 sind Fragen aufgekommen, die abschließend nicht beantwortet werden konnten. Gilead Sciences/Kite hatte vor diesem Hintergrund angeboten, da wo möglich, entsprechende Daten bzw. Analysen für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel (nachfolgend als Axi-Cel bezeichnet) kurzfristig nachzureichen. Anbei finden Sie die ausstehenden und zum 20.03.2019 angekündigten Daten hinsichtlich des Patientenflusses sowie der Patientencharakteristika der konkreten Vergleichspopulation für die Analyse des Gesamtüberlebens des Vergleiches ZUMA-1 vs. SCHOLAR-1.</p>	

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anforderung E-Mail G-BA vom 11.03. 2019	<p>„Angabe des Patientenflusses zur Selektion der konkreten Vergleichspopulation der SCHOLAR-1 Studie“</p> <p>Die Selektion fand für die Analyse des Gesamtüberlebens folgendermaßen statt: Aus der gesamten, für SCHOLAR-1 zur Verfügung stehenden Populationen wurden diejenigen Patienten ausgeschlossen, die keinen Überlebensstatus zum letzten dokumentierten Follow-Up aufwiesen. Anschließend erfolgt ein Ausschluss derjenigen Patienten, die bereits auf die Erstlinientherapie therapierefraktär waren (primär refraktäre Patienten), da diese von der Zulassung von Axi-Cel nicht abgedeckt sind. Ferner wurden alle Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) > 1 ebenfalls aus der Analyse ausgeschlossen. In der nachfolgenden Tabelle 1 (vollständiges Analyse-Set) sowie Tabelle 2 (modified Intention to Treat [mITT]-Analyse-Set) wird diese Patientenpopulation als „Survival“-Population bezeichnet.</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><i>Tabelle 4: Angaben zum Patientenfluss der konkret selektierten Vergleichspopulation für die Analyse des Gesamtüberlebens – vollständiges Analyse-Set</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 655 719 703">Parameter</th> <th data-bbox="719 655 938 703">ZUMA-1</th> <th data-bbox="938 655 1155 703">SCHOLAR-1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="277 703 1155 751">Gesamtpopulation</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 751 719 799">Alle abstrahierten Patienten¹</td> <td data-bbox="719 751 938 799">n. z.</td> <td data-bbox="938 751 1155 799">861</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 799 719 879">SCHOLAR-1-Evaluable-Analyse-Set²</td> <td data-bbox="719 799 938 879">n. z.</td> <td data-bbox="938 799 1155 879">593</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 879 719 927">FAS/Survival FAS³</td> <td data-bbox="719 879 938 927">119</td> <td data-bbox="938 879 1155 927">562</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="277 927 1155 975">Ausschluss der primär refraktären Patienten</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 975 719 1054">SCHOLAR-1-Evaluable-Analyse-Set²</td> <td data-bbox="719 975 938 1054">n. z.</td> <td data-bbox="938 975 1155 1054">481</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1054 719 1102">FAS/Survival FAS³</td> <td data-bbox="719 1054 938 1102">116</td> <td data-bbox="938 1054 1155 1102">451</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="277 1102 1155 1150">Ausschluss der Patienten mit einem ECOG-PS > 1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1150 719 1230">SCHOLAR-1-Evaluable-Analyse-Set²</td> <td data-bbox="719 1150 938 1230">n. z.</td> <td data-bbox="938 1150 1155 1230">507</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1230 719 1278">FAS/Survival FAS³</td> <td data-bbox="719 1230 938 1278">119</td> <td data-bbox="938 1230 1155 1278">480</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="277 1278 1155 1358">Ausschluss der primär refraktären Patienten und der Patienten mit einem ECOG-PS > 1</td> </tr> </tbody> </table>	Parameter	ZUMA-1	SCHOLAR-1	Gesamtpopulation			Alle abstrahierten Patienten ¹	n. z.	861	SCHOLAR-1-Evaluable-Analyse-Set ²	n. z.	593	FAS/Survival FAS ³	119	562	Ausschluss der primär refraktären Patienten			SCHOLAR-1-Evaluable-Analyse-Set ²	n. z.	481	FAS/Survival FAS ³	116	451	Ausschluss der Patienten mit einem ECOG-PS > 1			SCHOLAR-1-Evaluable-Analyse-Set ²	n. z.	507	FAS/Survival FAS ³	119	480	Ausschluss der primär refraktären Patienten und der Patienten mit einem ECOG-PS > 1			
Parameter	ZUMA-1	SCHOLAR-1																																				
Gesamtpopulation																																						
Alle abstrahierten Patienten ¹	n. z.	861																																				
SCHOLAR-1-Evaluable-Analyse-Set ²	n. z.	593																																				
FAS/Survival FAS ³	119	562																																				
Ausschluss der primär refraktären Patienten																																						
SCHOLAR-1-Evaluable-Analyse-Set ²	n. z.	481																																				
FAS/Survival FAS ³	116	451																																				
Ausschluss der Patienten mit einem ECOG-PS > 1																																						
SCHOLAR-1-Evaluable-Analyse-Set ²	n. z.	507																																				
FAS/Survival FAS ³	119	480																																				
Ausschluss der primär refraktären Patienten und der Patienten mit einem ECOG-PS > 1																																						

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)
	SCHOLAR-1-Evaluable-Analyse-Set ²	n. z.	416
	FAS/Survival FAS ³	116	390
	<p>¹ Hier wurden alle Patienten erfasst, für welche Daten von den teilnehmenden Institutionen an Kite übermittelt wurden.</p> <p>² Es wurden alle Patienten eingeschlossen, welche die Kriterien bezüglich einer refraktären/rezidierten Erkrankung erfüllten und für die nachgewiesen werden konnte, dass sie eine Salvage-Therapie für die refraktäre/rezidierte Erkrankung erhalten haben.</p> <p>³ Es wurden nur Patienten mit einem Überlebensstatus zum letzten Follow-Up eingeschlossen.</p> <p>n. z. = nicht zutreffend; FAS = Full Analysis Set (vollständiges Analyse-Set); ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</p>		
	<p><i>Tabelle 5: Angaben zum Patientenfluss der konkret selektierten Vergleichspopulation für die Analyse des Gesamtüberlebens – mITT-Analyse-Set</i></p>		
	Parameter	ZUMA-1	SCHOLAR-1
	Gesamtpopulation		
	Alle abstrahierten Patienten ¹	n. z.	861

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)
	SCHOLAR-1-Evaluable-Analyse-Set ²	n. z.	593
	mITT/Survival ³	101	497
	Ausschluss der primär refraktären Patienten		
	SCHOLAR-1-Evaluable-Analyse-Set ²	n. z.	481
	mITT/Survival ³	98	397
	Ausschluss der Patienten mit einem ECOG-PS > 1		
	SCHOLAR-1-Evaluable-Analyse-Set ²	n. z.	507
	mITT/Survival ³	101	421
	Ausschluss der primär refraktären Patienten und der Patienten mit einem ECOG-PS > 1		
	SCHOLAR-1-Evaluable-Analyse-Set ²	n. z.	416
	mITT/Survival ³	98	338
	¹ Hier wurden alle Patienten erfasst, für welche Daten von den teilnehmenden Institutionen an Kite übermittelt wurden. ² Es wurden alle Patienten eingeschlossen, welche die Kriterien bezüglich einer refraktären/rezidierten Erkrankung erfüllten und für die nachgewiesen werden konnte, dass sie eine Salvage-Therapie für die		
	<p>Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer einen neuen indirekten Vergleich gegenüber der SCHOLAR-1 Studie unter Verwendung der 24-Monats-Daten der ZUMA-1 Studie ein (Datenschnitt vom 11. August 2018) ein. Dieser</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)												
	refraktäre/rezidierte Erkrankung erhalten haben. ³ Es wurden nur Patienten mit einem Überlebensstatus zum letzten Follow-Up eingeschlossen. mITT = modified Intention to Treat; n. z. = nicht zutreffend; ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	berücksichtigt auch die ITT-Population (FAS-Population) der ZUMA-1 Studie. Basierend auf der schriftlichen Stellungnahme konnte jedoch der Auswahlprozess der konkreten Vergleichspopulation für die Analyse des Gesamtüberlebens nicht nachvollzogen werden und es lagen weiterhin keine Patientencharakteristika für die konkret selektierten Patientenpopulationen der SCHOLAR-1 Studie vor. Diese Angaben wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Nachgang zur mündlichen Anhörung nachgereicht.												
Anforderung E-Mail G-BA vom 11.03. 2019	<p>„Angabe der Patientencharakteristika der konkret selektierten Vergleichspopulation für das Gesamtüberleben“</p> <p><i>Tabelle 6: Angaben zu den Patientencharakteristika der konkret selektierten Vergleichspopulation für die Analyse des Gesamtüberlebens – vollständiges Analyse-Set</i></p> <table border="1" data-bbox="277 1142 1153 1361"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>ZUMA-1 (N = 116)</th> <th>SCHOLAR-1 (N = 390)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Geschlecht, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>116</td> <td>390</td> </tr> <tr> <td>Weiblich</td> <td>35 (30)</td> <td>138 (35)</td> </tr> </tbody> </table>	Parameter	ZUMA-1 (N = 116)	SCHOLAR-1 (N = 390)	Geschlecht, n (%)			n	116	390	Weiblich	35 (30)	138 (35)	
Parameter	ZUMA-1 (N = 116)	SCHOLAR-1 (N = 390)												
Geschlecht, n (%)														
n	116	390												
Weiblich	35 (30)	138 (35)												

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)	
	Männlich	81 (70)	252 (65)
	Alter (Jahre)		
	n	116	390
	Median (Min; Max)	58,0 (23; 76)	54,2 (19; 81)
	< 65 Jahre	88 (76)	326 (84)
	≥ 65 Jahre	28 (24)	64 (16)
	ECOG-PS¹, n (%)		
	n	116	162
	0 – 1	116 (100)	162 (100)
	Nicht bewertet	0	228
	IPI¹, n (%)		
	n	116	122
	0 – 1	30 (26)	46 (38)
	2	33 (28)	41 (34)
	≥ 3	53 (46)	35 (29)
	Nicht bewertet	0	268
	Krankheitsstadium¹, n (%)		
	n	116	129

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		
	I – II	21 (18)	45 (35)
	III – IV	95 (82)	84 (65)
	Nicht bewertet	0	261
	Lymphomentität, n (%)		
	n	116	390
	DLBCL	86 (74)	339 (87)
	TFL/PMBCL	30 (26)	16 (4)
	Andere	0	32 (8)
	Fehlt, unbestimmt oder unbekannt	0	3 (1)
	Region, n (%)		
	n	116	390
	Europa/Israel	1 (1)	140 (36)
	Nordamerika	115 (99)	250 (64)
	Datenquelle, n (%)		
	n	116	390
	Klinische Studie	116 (100)	197 (51)
	Retrospektive Datenbank	0	193 (49)
	Anzahl der vorangehenden Therapielinien (Chemotherapie und		

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)																																																			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">ASCT)², n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>n</td> <td>116</td> <td>390</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>0</td> <td>4 (1)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>32 (28)</td> <td>290 (74)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>34 (29)</td> <td>87 (22)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>31 (27)</td> <td>6 (2)</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>10 (9)</td> <td>1 (< 1)</td> </tr> <tr> <td>> 5</td> <td>9 (8)</td> <td>2 (1)</td> </tr> <tr> <th colspan="3">Refraktäre Subgruppe, n (%)</th> </tr> <tr> <td>n</td> <td>116</td> <td>390</td> </tr> <tr> <td>Refraktär nach 2. oder späterer Linie</td> <td>90 (78)</td> <td>258 (66)</td> </tr> <tr> <td>Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT</td> <td>26 (22)</td> <td>132 (34)</td> </tr> <tr> <th colspan="3">Jemals primär refraktär, n (%)</th> </tr> <tr> <td>n</td> <td>116</td> <td>390</td> </tr> <tr> <td>Nein</td> <td>90 (78)</td> <td>271 (69)</td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td>26 (22)</td> <td>119 (31)</td> </tr> <tr> <th colspan="3">Refraktär auf mindestens 2 aufeinanderfolgende Therapielinien,</th> </tr> </tbody> </table>	ASCT)², n (%)			n	116	390	1	0	4 (1)	2	32 (28)	290 (74)	3	34 (29)	87 (22)	4	31 (27)	6 (2)	5	10 (9)	1 (< 1)	> 5	9 (8)	2 (1)	Refraktäre Subgruppe, n (%)			n	116	390	Refraktär nach 2. oder späterer Linie	90 (78)	258 (66)	Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT	26 (22)	132 (34)	Jemals primär refraktär, n (%)			n	116	390	Nein	90 (78)	271 (69)	Ja	26 (22)	119 (31)	Refraktär auf mindestens 2 aufeinanderfolgende Therapielinien,			
ASCT)², n (%)																																																					
n	116	390																																																			
1	0	4 (1)																																																			
2	32 (28)	290 (74)																																																			
3	34 (29)	87 (22)																																																			
4	31 (27)	6 (2)																																																			
5	10 (9)	1 (< 1)																																																			
> 5	9 (8)	2 (1)																																																			
Refraktäre Subgruppe, n (%)																																																					
n	116	390																																																			
Refraktär nach 2. oder späterer Linie	90 (78)	258 (66)																																																			
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT	26 (22)	132 (34)																																																			
Jemals primär refraktär, n (%)																																																					
n	116	390																																																			
Nein	90 (78)	271 (69)																																																			
Ja	26 (22)	119 (31)																																																			
Refraktär auf mindestens 2 aufeinanderfolgende Therapielinien,																																																					

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)																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="280 528 1151 564">n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="280 564 719 617">n</td> <td data-bbox="719 564 938 617">116</td> <td data-bbox="938 564 1151 617">390</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 617 719 668">Nein</td> <td data-bbox="719 617 938 668">54 (47)</td> <td data-bbox="938 617 1151 668">190 (49)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 668 719 719">Ja</td> <td data-bbox="719 668 938 719">62 (53)</td> <td data-bbox="938 668 1151 719">200 (51)</td> </tr> <tr> <th colspan="3" data-bbox="280 719 1151 791">ASCT oder allogene Transplantation zu jeder Zeit nach Bestimmung des Refraktäritäts-Status, n (%)</th> </tr> <tr> <td data-bbox="280 791 719 842">n</td> <td data-bbox="719 791 938 842">116</td> <td data-bbox="938 791 1151 842">390</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 842 719 893">Nein</td> <td data-bbox="719 842 938 893">103 (89)</td> <td data-bbox="938 842 1151 893">263 (67)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 893 719 944">Ja</td> <td data-bbox="719 893 938 944">13 (11)</td> <td data-bbox="938 893 1151 944">127 (33)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="280 944 1151 1007">Hinweis: Die Angaben in Prozent erfolgen gerundet, dadurch können in der Summe Rundungsfehler auftreten.</p> <p data-bbox="280 1007 1151 1069">¹ Gemessen zu Baseline in ZUMA-1 bzw. gemessen innerhalb von 3 Monaten nach Bestimmung des Refraktäritäts-Status in SCHOLAR-1.</p> <p data-bbox="280 1069 1151 1147">² Entweder vor ZUMA-1 oder vor der und einschließlich der qualifizierenden Therapielinie für SCHOLAR-1.</p> <p data-bbox="280 1147 1151 1369">Min = Minimum; Max = Maximum; ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IPI = Internationaler Prognostischer Index; DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); TFL = transformiertes folliculäres Lymphom; PMBCL = Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma (primär mediastinales B-Zell-Lymphom); ASCT = Autologous Stem Cell Transplantation (autologe Stammzelltransplantation)</p>	n (%)			n	116	390	Nein	54 (47)	190 (49)	Ja	62 (53)	200 (51)	ASCT oder allogene Transplantation zu jeder Zeit nach Bestimmung des Refraktäritäts-Status, n (%)			n	116	390	Nein	103 (89)	263 (67)	Ja	13 (11)	127 (33)	
n (%)																										
n	116	390																								
Nein	54 (47)	190 (49)																								
Ja	62 (53)	200 (51)																								
ASCT oder allogene Transplantation zu jeder Zeit nach Bestimmung des Refraktäritäts-Status, n (%)																										
n	116	390																								
Nein	103 (89)	263 (67)																								
Ja	13 (11)	127 (33)																								

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>Tabelle 7: Angaben zu den Patientencharakteristika der konkret selektierten Vergleichspopulation für die Analyse des Gesamtüberlebens – mITT-Analyse-Set</p> <table border="1" data-bbox="277 703 1155 1362"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>ZUMA-1 (N = 98)</th> <th>SCHOLAR-1 (N = 338)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Geschlecht, n (%)</td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>98</td> <td>338</td> </tr> <tr> <td>Weiblich</td> <td>32 (33)</td> <td>119 (35)</td> </tr> <tr> <td>Männlich</td> <td>66 (67)</td> <td>219 (65)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Alter (Jahre)</td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>98</td> <td>338</td> </tr> <tr> <td>Median (Min; Max)</td> <td>58,0 (23; 76)</td> <td>55,0 (19; 81)</td> </tr> <tr> <td>< 65 Jahre</td> <td>75 (77)</td> <td>281 (83)</td> </tr> <tr> <td>≥ 65 Jahre</td> <td>23 (23)</td> <td>57 (17)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">ECOG-PS¹, n (%)</td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>98</td> <td>161</td> </tr> <tr> <td>0 – 1</td> <td>98 (100)</td> <td>161 (100)</td> </tr> </tbody> </table>	Parameter	ZUMA-1 (N = 98)	SCHOLAR-1 (N = 338)	Geschlecht, n (%)			n	98	338	Weiblich	32 (33)	119 (35)	Männlich	66 (67)	219 (65)	Alter (Jahre)			n	98	338	Median (Min; Max)	58,0 (23; 76)	55,0 (19; 81)	< 65 Jahre	75 (77)	281 (83)	≥ 65 Jahre	23 (23)	57 (17)	ECOG-PS¹, n (%)			n	98	161	0 – 1	98 (100)	161 (100)	
Parameter	ZUMA-1 (N = 98)	SCHOLAR-1 (N = 338)																																							
Geschlecht, n (%)																																									
n	98	338																																							
Weiblich	32 (33)	119 (35)																																							
Männlich	66 (67)	219 (65)																																							
Alter (Jahre)																																									
n	98	338																																							
Median (Min; Max)	58,0 (23; 76)	55,0 (19; 81)																																							
< 65 Jahre	75 (77)	281 (83)																																							
≥ 65 Jahre	23 (23)	57 (17)																																							
ECOG-PS¹, n (%)																																									
n	98	161																																							
0 – 1	98 (100)	161 (100)																																							

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
		Nicht bewertet	0	177
		IPI¹, n (%)		
		n	98	121
		0 – 1	25 (26)	46 (38)
		2	28 (29)	41 (34)
		≥ 3	45 (46)	34 (28)
		Nicht bewertet	0	217
		Krankheitsstadium¹, n (%)		
		n	98	128
		I – II	15 (15)	45 (35)
		III – IV	83 (85)	83 (65)
		Nicht bewertet	0	210
		Lymphomentität, n (%)		
		n	98	338
		DLBCL	74 (76)	295 (87)
		TFL/PMBCL	24 (24)	8 (2)
		Andere	0	32 (9)
		Fehlt, unbestimmt oder unbekannt	0	3 (1)

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)																																																			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Region, n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>n</td> <td>98</td> <td>338</td> </tr> <tr> <td>Europa/Israel</td> <td>1 (1)</td> <td>140 (41)</td> </tr> <tr> <td>Nordamerika</td> <td>97 (99)</td> <td>198 (59)</td> </tr> <tr> <th colspan="3">Datenquelle, n (%)</th> </tr> <tr> <td>n</td> <td>98</td> <td>338</td> </tr> <tr> <td>Klinische Studie</td> <td>98 (100)</td> <td>145 (43)</td> </tr> <tr> <td>Retrospektive Datenbank</td> <td>0</td> <td>193 (57)</td> </tr> <tr> <th colspan="3">Anzahl der vorangehenden Therapielinien (Chemotherapie und ASCT)², n (%)</th> </tr> <tr> <td>n</td> <td>98</td> <td>338</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>0</td> <td>1 (< 1)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>28 (29)</td> <td>242 (72)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>29 (30)</td> <td>87 (26)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>29 (30)</td> <td>5 (1)</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>5 (5)</td> <td>1 (< 1)</td> </tr> <tr> <td>> 5</td> <td>7 (7)</td> <td>2 (1)</td> </tr> <tr> <th colspan="3">Refraktäre Subgruppe, n (%)</th> </tr> </tbody> </table>	Region, n (%)			n	98	338	Europa/Israel	1 (1)	140 (41)	Nordamerika	97 (99)	198 (59)	Datenquelle, n (%)			n	98	338	Klinische Studie	98 (100)	145 (43)	Retrospektive Datenbank	0	193 (57)	Anzahl der vorangehenden Therapielinien (Chemotherapie und ASCT)², n (%)			n	98	338	1	0	1 (< 1)	2	28 (29)	242 (72)	3	29 (30)	87 (26)	4	29 (30)	5 (1)	5	5 (5)	1 (< 1)	> 5	7 (7)	2 (1)	Refraktäre Subgruppe, n (%)			
Region, n (%)																																																					
n	98	338																																																			
Europa/Israel	1 (1)	140 (41)																																																			
Nordamerika	97 (99)	198 (59)																																																			
Datenquelle, n (%)																																																					
n	98	338																																																			
Klinische Studie	98 (100)	145 (43)																																																			
Retrospektive Datenbank	0	193 (57)																																																			
Anzahl der vorangehenden Therapielinien (Chemotherapie und ASCT)², n (%)																																																					
n	98	338																																																			
1	0	1 (< 1)																																																			
2	28 (29)	242 (72)																																																			
3	29 (30)	87 (26)																																																			
4	29 (30)	5 (1)																																																			
5	5 (5)	1 (< 1)																																																			
> 5	7 (7)	2 (1)																																																			
Refraktäre Subgruppe, n (%)																																																					

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)
	n	98	338	Für die Analyse des Gesamtüberlebens schließt der pharmazeutische Unternehmer nur Patienten mit einem dokumentierten Überlebensstatus zum letzten Follow-Up ein. Entsprechend den obigen Ausführungen wird für die vorliegende Bewertung auch für den indirekten Vergleich die Auswertung unter Berücksichtigung der ITT-Population als maßgeblich erachtet (n = 390). Zu dieser konkret selektierten Patientenpopulation liegen Patientencharakteristika vor.
Refraktär nach 2. oder späterer Linie	77 (79)	257 (76)		
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT	21 (21)	81 (24)		
Jemals primär refraktär, n (%)				
n	98	338		
Nein	75 (77)	228 (67)		
Ja	23 (23)	110 (33)		
Refraktär auf mindestens 2 aufeinanderfolgende Therapielinien, n (%)				
n	98	338		
Nein	45 (46)	142 (42)		
Ja	53 (54)	196 (58)		
ASCT oder allogene Transplantation zu jeder Zeit nach Bestimmung des Refraktäritäts-Status, n (%)				
n	98	338		
Nein	85 (87)	211 (62)		
Ja	13 (13)	127 (38)		

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>Hinweis: Die Angaben in Prozent erfolgen gerundet, dadurch können in der Summe Rundungsfehler auftreten.</p> <p>¹ Gemessen zu Baseline in ZUMA-1 bzw. gemessen innerhalb von 3 Monaten nach Bestimmung des Refraktäritäts-Status in SCHOLAR-1.</p> <p>² Entweder vor ZUMA-1 oder vor der und einschließlich der qualifizierenden Therapielinie für SCHOLAR-1.</p> <p>mITT = modified Intention to Treat; Min = Minimum; Max = Maximum; ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IPI = Internationaler Prognostischer Index; DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); TFL = transformiertes follikuläres Lymphom; PMBCL = Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma (primär mediastinales B-Zell-Lymphom); ASCT = Autologous Stem Cell Transplantation (autologe Stammzelltransplantation)</p>	<p>Insgesamt zeigt sich bei Betrachtung der Patientencharakteristika, dass die Patienten in der ZUMA-1 Studie im Median etwa 4 Jahre älter waren und ein größerer prozentualer Anteil der Patienten gemäß IPI ≥ 3 Risikofaktoren, ein weiter fortgeschrittenes Krankheitsstadium sowie eine größere Anzahl an vorangehenden Therapielinien aufweist. Es ergeben sich Unsicherheiten, da für die „last refractory“-Patientenpopulation der SCHOLAR-1 Studie bei einem großen Teil der Patienten der ECOG-Status, der IPI-Wert und das Krankheitsstadium nicht bewertet wurde. Allerdings lässt sich unter Berücksichtigung der vorgetragenen Einschätzung medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren der prognostische Stellenwert dieser Faktoren vor dem Hintergrund der weit fortgeschrittenen Behandlungssituation nach mindestens zwei systemischen Vortherapien nicht abschließend beurteilen. Unsicherheiten ergeben sich auch aufgrund eines möglichen Selektionseffektes durch die Auswahl der auswertbaren Population der SCHOLAR-1 Studie und durch die historisch-zeitlich unterschiedliche Erhebung der Daten der SCHOLAR-1 Studie im Vergleich zur ZUMA-1 Studie.</p> <p>Trotz der beschriebenen Unsicherheiten und möglichen Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen wird der vorliegende indirekte historische Vergleich gegenüber 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)
		SCHOLAR-1 Studie, unter Berücksichtigung des nicht abschließend beurteilbaren prognostischen Stellenwertes des ECOG-Status, IPI-Wertes und des Krankheitsstadiums für den weiteren Therapieverlauf in der vorliegenden Behandlungssituation sowie des weit fortgeschrittenen, überwiegend deterministischen Krankheitszustandes der hier untersuchten Patientenpopulation, als hinreichend valide für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erachtet.

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

Abkürzungsverzeichnis:

ASCT = Autologous Stem Cell Transplantation (autologe Stammzelltransplantation);
DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); ECOG-
PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FAS = Full Analysis Set
(vollständiges Analyse-Set); IPI = Internationaler Prognostischer Index; Max = Maximum;
Min = Minimum; mITT = modified Intention to Treat; n. z. = nicht zutreffend;
PMBCL = Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma (primär mediastinales B-Zell-Lymphom);
TFL = transformiertes follikuläres Lymphom

Datum	15.04.2019
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel (YESCARTA®)
Stellungnahme von	<i>Gilead Sciences GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen der mündlichen Anhörung vom 11.03.2019 sind Fragen aufgekommen, die abschließend nicht beantwortet werden konnten. Gilead Sciences/Kite hatte vor diesem Hintergrund angeboten, da wo möglich, entsprechende Daten bzw. Analysen für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel (nachfolgend als Axi-Cel bezeichnet) kurzfristig nachzureichen. Anbei finden Sie die ausstehenden Daten hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse (UEs) von speziellem Interesse für identifizierte Risiken sowie der Hypogammaglobulinämie.</p>	

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anforderung E-Mail G-BA vom 11.03.2019	<p>„Analysen aller unerwünschten Ereignisse separiert nach DLBCL, TFL und PMBCL, die in den Tabellen 21, 22, und 23 der Nutzenbewertung vom 1. Februar 2019 aufgeführt sind.“</p> <p>Für die Angaben der Tabelle 4-19 (Addendum zu Modul 4A) bzw. die korrespondierende Tabelle 21 der Nutzenbewertung lagen zur Einreichung vom 20.03.2019 nicht alle erforderlichen Angaben vor. Das beigefügte Addendum mit Stand 15.04.2019 wurde in Tabelle 4-19 um die folgenden Informationen ergänzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS): Angaben auf der Ebene der einzelnen Studienphasen und Kohorten bzw. Lymphomentitäten für die einzelnen Preferred Terms - Anhaltende Zytopenien: Angaben auf der Ebene der einzelnen Studienphasen und Kohorten bzw. Lymphomentitäten für die einzelnen Preferred Terms. Bei diesen Daten ist zu beachten, dass hier folgende Definition für die anhaltenden Zytopenien verwendet wurde: „Anhaltende Thrombozytopenie/Neutropenie/Anämie ist definiert als Thrombozytopenie/Neutropenie/Anämie, welche an oder nach Tag 30 vorlag.“ 	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a</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)												
	- Infektionen: Angaben für die Zusammenfassung hinsichtlich jeglicher UEs sowie UEs vom Grad ≥ 3	SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.												
Mdl. Anhörung vom 11.03. 2019	<p>„Analyse des unerwünschten Ereignisses Hypogammaglobulinämie separat nach DLBCL, TFL und PMBCL“</p> <p>In den nachfolgenden Tabellen werden die entsprechenden Angaben auf der Ebene der einzelnen Studienphasen und Kohorten bzw. Lymphomentitäten dargestellt.</p> <p><i>Tabelle 8: Angaben zu sekundär zu einer B-Zell-Aplasie auftretenden Hypogammaglobulinämie – Phase 1</i></p> <table border="1" data-bbox="275 1007 1155 1326"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>Phase 1 DLBCL (N = 7)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hypogammaglobulinämie</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Jeglicher Schweregrad</td> <td>3 (43)</td> </tr> <tr> <td>UE CTCAE-Grad ≥ 3</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Hypogammaglobulinämie</td> <td>3 (43)</td> </tr> <tr> <td>Immunglobulin G vermindert</td> <td>1 (14)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Hinweis: Die Angaben in Prozent erfolgen gerundet, dadurch können in</p>	Parameter	Phase 1 DLBCL (N = 7)	Hypogammaglobulinämie		Jeglicher Schweregrad	3 (43)	UE CTCAE-Grad ≥ 3	0 (0)	Hypogammaglobulinämie	3 (43)	Immunglobulin G vermindert	1 (14)	
Parameter	Phase 1 DLBCL (N = 7)													
Hypogammaglobulinämie														
Jeglicher Schweregrad	3 (43)													
UE CTCAE-Grad ≥ 3	0 (0)													
Hypogammaglobulinämie	3 (43)													
Immunglobulin G vermindert	1 (14)													

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 Summe Rundungsfehler auftreten. DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); UE = unerwünschtes Ereignis; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events</p> <p><i>Tabelle 9: Angaben zu sekundär zu einer B-Zell-Aplasie auftretenden Hypogammaglobulinämie – Phase 2</i></p> <table border="1" data-bbox="277 815 1155 1334"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>Phase 2 Kohorte 1 DLBCL (N = 77)</th> <th>Phase 2 Kohorte 2 Gesamt (N = 24)</th> <th>Phase 2 Kohorte 2 TFL (N = 16)</th> <th>Phase 2 Kohorte 2 PMBCL (N = 8)</th> <th>Phase 2 Gesamt (N = 101)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hypogammaglobulinämie</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Jeglicher Schweregrad</td> <td>11 (14)</td> <td>3 (13)</td> <td>2 (13)</td> <td>1 (13)</td> <td>14 (14)</td> </tr> <tr> <td>UE CTCAE-Grad ≥ 3</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Hypogammaglobulinämie</td> <td>10 (13)</td> <td>3 (13)</td> <td>2 (13)</td> <td>1 (13)</td> <td>13 (13)</td> </tr> <tr> <td>Immunglobulin G vermindert</td> <td>1 (1)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Hinweis: Die Angaben in Prozent erfolgen gerundet, dadurch können in der</p>		Parameter	Phase 2 Kohorte 1 DLBCL (N = 77)	Phase 2 Kohorte 2 Gesamt (N = 24)	Phase 2 Kohorte 2 TFL (N = 16)	Phase 2 Kohorte 2 PMBCL (N = 8)	Phase 2 Gesamt (N = 101)	Hypogammaglobulinämie						Jeglicher Schweregrad	11 (14)	3 (13)	2 (13)	1 (13)	14 (14)	UE CTCAE-Grad ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	Hypogammaglobulinämie	10 (13)	3 (13)	2 (13)	1 (13)	13 (13)	Immunglobulin G vermindert	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	
Parameter	Phase 2 Kohorte 1 DLBCL (N = 77)	Phase 2 Kohorte 2 Gesamt (N = 24)	Phase 2 Kohorte 2 TFL (N = 16)	Phase 2 Kohorte 2 PMBCL (N = 8)	Phase 2 Gesamt (N = 101)																																	
Hypogammaglobulinämie																																						
Jeglicher Schweregrad	11 (14)	3 (13)	2 (13)	1 (13)	14 (14)																																	
UE CTCAE-Grad ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)																																	
Hypogammaglobulinämie	10 (13)	3 (13)	2 (13)	1 (13)	13 (13)																																	
Immunglobulin G vermindert	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)																																	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Summe Rundungsfehler auftreten. DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); TFL = transformiertes follikuläres Lymphom; PMBCL = Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma (primär mediastinales B-Zell-Lymphom); UE = unerwünschtes Ereignis; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

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

Abkürzungsverzeichnis:

CRS = Cytokine Release Syndrome (Zytokin-Freisetzungssyndrom); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; PMBCL = Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma (primär mediastinales B-Zell-Lymphom); TFL = transformiertes follikuläres Lymphom; UE = unerwünschtes Ereignis

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	22. Februar 2019
Stellungnahme zu	<p>Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V</p> <p>Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO</p> <p>Wirkstoff: Axicabtagen-Ciloleucel</p> <p>AWG A: rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)</p> <p>AWG B: rezidiertes oder refraktäres primär mediastinales B-Zell-Lymphom (PMBCL)</p>
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) und das primär mediastinale B-Zell-Lymphom (PMBCL) gehören zu den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL). Von denen sind etwa 30–40 % DLBCL und 2–4 % PMBCL (1-3).</p> <p>Es handelt sich um seltene Krankheiten mit Inzidenzen von ca. 3–7/100.000 (DLBCL) (2;4) bzw. 0,004/100.000 (PMBCL) (1).</p> <p>Die bisherigen Therapieoptionen umfassen Chemo-/Immuntherapie (z. B. nach dem R-CHOP-Schema) sowie, bei refraktärer Erkrankung oder Frührezidiv, autologe oder allogene Stammzelltransplantation. Primär refraktäre Patienten oder Patienten mit einem Rezidiv nach der Zweitlinientherapie haben eine schlechte Prognose.</p> <p>Die wichtigsten prognostischen Faktoren für das DLBCL werden im Internationalen Prognostischen Index (IPI) zusammengefasst und sind wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none">• Alter > 60 Jahre• ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) ≥ 2• zwei oder mehr extralymphatische Befälle• erhöhter Lactatdehydrogenase-Wert (LDH)• Krankheitsstadium III oder IV (entsprechend Ann-Arbor-Klassifikation) <p>Abhängig von der Anzahl der Risikofaktoren wird das prognostische Risiko eines Patienten als „niedrig“ (0–1 Risikofaktor), „niedrig-intermediär“ (2 Risikofaktoren), „hoch-intermediär“ (3 Risikofaktoren)</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>oder „hoch“ (4–5 Risikofaktoren) eingestuft (5).</p> <p>Axicabtagen-Ciloleucel (AxiC) ist eine neuartige Therapie (ATMP, Advanced Therapy Medicinal Product) für Patienten mit DLBCL und PMBCL (6). Es handelt sich um ein Gentherapeutikum, mit welchem vom Patienten entnommene T-Lymphozyten mit einem viralen Vektor transfiziert werden. Es kommt zur Transduktion von DNA, die T-Lymphozyten einen gegen CD19 (CD, Cluster of Differentiation) gerichteten chimären Antigenrezeptor (CAR) exprimieren lässt. Dieser besteht aus einem „single-chain variable fragment“ (scFv), welches an CD19 bindet, das mit einer transmembranären und einer intrazellulären Domäne fusioniert. Diese beinhaltet kostimulatorische Domänen, welche zur Signalaktivierung und -amplifikation nach Bindung der T-Lymphozyten an CD19 exprimierende Lymphomzellen führen und somit zur Expansion der dem Patienten reinfundierten CAR-T-Zellen (7). Das Oberflächenmolekül CD19 wird spezifisch von B-Lymphozyten exprimiert, also auch von den Zellen des malignen Lymphoms bei DLBCL und PMBCL (7-10).</p> <p>Ein weiteres ATMP, Tisagenlecleucel, transfiziert ebenfalls T-Lymphozyten. Diese CAR-T-Zellen werden ebenfalls mit DNA für einen gegen CD19 gerichteten CAR transduziert. Tisagenlecleucel ist zugelassen für die 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) und erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie (11).</p> <p>Die Toxizität dieser neuartigen Therapie ist sehr hoch. Insbesondere gefürchtet sind das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS, Cytokine Release Syndrome), das durch eine erhöhte Freisetzung von Zytokinen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine Vielzahl von Nebenwirkungen (z. B. Fieber, Hypotension, Hypoxie und/oder Multiorgantoxizität) auslösen kann, und die Neurotoxizität wie z. B. Enzephalopathie, Kopfschmerzen, Aphasie oder Delirium und die allerdings seltene fulminante hämophagozytische Lymphohistiozytose (auch als Makrophagen-Aktivierungssyndrom bekannt) (6;7;9;10;12).</p> <p>AxiC hat eine Zulassung als Orphan Drug; deshalb wird das eingereichte Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) nur vom G-BA bewertet.</p> <p>AxiC ist laut Fachinformation zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien (13).</p> <p>Diese Stellungnahme bezieht sich auf die Dossierbewertung des G-BA, die Ergebnisse in beiden Anwendungsgebieten (DLBCL und PMBCL) beurteilt, da auch in die Zulassungsstudie ZUMA-1 (14;15) Patienten mit beiden Diagnosen eingeschlossen wurden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA Nutzen- bewertung S. 8	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz 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 keine Festlegung einer ZVT durch den G-BA erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet (1).</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V.</p>
G-BA Nutzen- bewertung S. 11–55, S. 79–86	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Die zulassungsrelevante Studie ZUMA-1 ist eine multizentrische, prospektive, einarmige Phase-I/II-Studie (14;15).</p> <p>In der Studie ZUMA-1 sollten drei Kohorten untersucht werden: Patienten mit refraktärem DLBCL (Kohorte 1), Patienten mit refraktärem PMBCL und transformiertem folliculären Lymphom (Kohorte 2) und Patienten mit Rezidiv oder refraktärem DLBCL, PMBCL bzw. transformiertem folliculären Lymphom, die nicht geeignet waren für eine Stammzelltransplantation (Kohorte 3). Allerdings hat der pU keine Daten für die Kohorte 3 eingereicht.</p> <p>In der Studie ZUMA-1 wurden zwei Phasen kombiniert: eine Phase I zur Dosisfindung, in der acht Patienten mit DLBCL eingeschlossen wurden, und die Phase II zur eigentlichen Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit, in die 111 Patienten eingeschlossen wurden (81 mit DLBCL, 21 mit transformiertem folliculären Lymphom und 9 mit</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>G-BA Nutzen- bewertung S. 80</p>	<p>PMBCL). Das mediane Alter betrug 58 Jahre (14). Es wurden nur Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 (d. h. Allgemeinstatus: 0 = uneingeschränkt, 1 = leichte Arbeiten möglich) eingeschlossen. Die tatsächliche Nachbeobachtungszeit ab Infusion von AxiC betrug im Median 12,8 Monate (Spannweite 0,3–20,4).</p> <p>Der G-BA weist in seiner Nutzenbewertung mehrfach darauf hin, dass Daten (z. B. demographische Parameter) nicht im gleichen Ausmaß für die Gesamtpopulation (Full Analysis Set, FAS) der Studie sowie für die (modified) Intention-to-treat(mITT)-Population vorhanden waren. Es ist unklar, wieso diese Daten nicht vorgelegt wurden.</p> <p>Ein hohes Verzerrungspotenzial besteht durch die fehlende Randomisierung mit einer Vergleichsgruppe.</p> <p>Langzeitdaten (> 2 Jahre Nachbeobachtung) zur Sicherheit wurden zwar als Publikation veröffentlicht (15), aber laut G-BA war „die Datenlage der Publikation [...] allerdings für die Zwecke der vorliegenden Nutzenbewertung zu lückenhaft, um herangezogen zu werden“, sodass diese durch den G-BA nicht bewertet wurden. Es wurden ferner keine Daten zu Patient-Reported Outcomes (PRO) und/oder Health-Related Quality of Life (HRQoL) in den Kohorten 1 und 2 erhoben.</p>	<p>Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Axi-Cel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Herstellung des Produktes und die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Axi-Cel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der FAS-Population adäquat abbilden. In der ZUMA-1 Studie sind nur wenige Patienten vor Erhalt der Infusion von Axi-Cel ausgeschieden und die Patientencharakteristika zwischen FAS- und mITT-Population sind weitgehend vergleichbar. Aufgrund der beschriebenen Aspekte wird für die vorliegende Bewertung von Axi-Cel die FAS-Population als maßgebliche Analysepopulation herangezogen.</p> <p>Der Datenschnitt der ZUMA-1 Studie vom 11. August 2017 lag der Zulassung zugrunde. Allerdings sind zu diesem Datenschnitt für essentielle Informationen zum Studienverlauf und zu Studienergebnissen für die Lymphomentitäten TFL und PMBCL keine separaten Auswertungen bezogen auf die FAS-Population vorhanden. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer zum Zwecke der Einbeziehung in die Nutzenbewertung die Daten der Update-Analyse mit 24-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A S. 91 ff.</p>	<p>Der primäre Endpunkt war die objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR). Dieser Endpunkt wurde als nicht patientenrelevanter Endpunkt in der Bewertung nicht berücksichtigt. Er wird dennoch ergänzend dargestellt.</p> <p>Der niedrige Anteil an Patienten mit PMBCL schränkt die Aussagekraft für diesen Subtyp der malignen B-Zell Lymphome weiter ein.</p>	<p>Monaten Nachbeobachtung (Datenschnitt 11. August 2018) vor. Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers waren diese Daten erst nach Einreichung des Nutzenbewertungsdossiers am 31. Oktober 2018 verfügbar. Für diesen Datenschnitt liegen umfassendere Auswertungen zu den einzelnen Lymphomentitäten bezogen auf die FAS-Population vor. Zudem wird dieser Datenschnitt laut EPAR¹ der europäischen Zulassungsbehörde zur Beurteilung der Dauerhaftigkeit der Effekte von Axi-Cel im Rahmen der Risikominimierungsmaßnahmen zur Verfügung gestellt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher, unter Berücksichtigung des längeren Beobachtungszeitraums und der für die Nutzenbewertung relevanten umfassenderen Auswertungen zu den einzelnen Lymphomentitäten, der Datenschnitt vom 11. August 2018 zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Axi-Cel herangezogen.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung des Ansprechens bzw. der Rate an kompletten Remissionen nicht möglich.</p> <p>Entsprechend den Ausführungen im EPAR² ähneln sich die Patienten mit DLBCL, TFL und PMBCL hinsichtlich Pathogenese, Behandlung und Prognose der Erkrankung. Des</p>

¹ European Public Assessment Report (EPAR) - YESCARTA® (22. Juni 2018)

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Langzeitverlauf wären Daten zur retroviralen Replikation und zu Zweitmalignomen wichtig. Die Integration viraler Vektoren wurde in der Vergangenheit mit dem Risiko für die Ausbildung von Zweitmalignomen assoziiert. So wurde beispielsweise bei vier von neun für X-chromosomale schwere kombinierte Immundefizienz erfolgreich mit modifizierten hämatopoetischen Stammzellen behandelten Patienten eine T-Zell-Leukämie Jahre nach der Gentherapie festgestellt (16).</p> <p>Außerdem wurden vom pU als historischer Vergleich Ergebnisse</p>	<p>Weiteren zeigt die Studie ZUMA-1 gleichartige Ergebnisse für Patienten mit DLBCL, TFL und PMBCL. Da Patienten mit PMBCL nur etwa 8 % der Gesamtpopulation der ZUMA-1 Studie ausmachen, werden auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation für Patienten mit DLBCL bzw. TFL vom G-BA als repräsentativ erachtet. Zudem wurden im Rahmen des Zulassungsverfahrens seitens der europäischen Zulassungsbehörde zusätzlich zu den Einzelergebnissen der Kohorte 1 und 2 die Gesamtergebnisse der ZUMA-1 Studie für die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Axi-Cel sowohl für Patienten mit r/r DLBCL als auch mit r/r PMBCL herangezogen². Unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Aspekte und der Seltenheit der Lymphomentität PMBCL werden daher in der vorliegenden Bewertung auch die Gesamtergebnisse der ZUMA-1 Studie, welche alle drei Lymphomentitäten miteinschließen, für die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Patientenpopulation mit r/r DLBCL als auch mit r/r PMBCL berücksichtigt.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sowohl der retrospektiven Studie SCHOLAR-1 bei Patienten mit DLBCL eingereicht (4), als auch eine Metaanalyse aus 15 weiteren Studien.</p> <p>Bei der SCHOLAR-1 Studie handelt sich um eine retrospektive, auf Patientenebene gepoolte Analyse aus vier verschiedenen Studien. Insgesamt wurden Daten von 636 seit 2011 behandelten Patienten mit DLBCL ausgewertet. Alle Patienten waren primär refraktär auf die Erstlinientherapie oder eine spätere Therapielinie oder hatten ein Frührezidiv (< 12 Monate) nach autologer Stammzelltransplantation.</p> <p>Diese Ergebnisse wurden vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da die Unterschiede in den Populationen zu groß waren, um einen validen Vergleich zu erlauben. So hatten in der Studie SCHOLAR-1 nur 70 % der Patienten einen ECOG-PS von 0–1 (für 18,6 % der Patienten lag gar kein ECOG-PS vor) vs. 100 % ECOG-PS 0–1 in der Studie ZUMA-1. Weiterhin hatten in der SCHOLAR-1-Studie 31,1 % der Patienten einen IPI \geq 3, während dieser Anteil in der ZUMA-1-Studie bei 48 % lag.</p> <p>Prinzipiell erachtet die AkdÄ die Hinzuziehung von historischen Daten hoher Qualität bei einer solchen einarmigen Studie als wünschenswert. Die Beurteilung von AxiC von dem National Institute for Health and Care Excellence (NICE) des Vereinigten Königreichs erfolgte zum Beispiel auf dieser Basis; allerdings wurden durch den pU bereinigte Daten der SCHOLAR-1-Studie zur Verfügung gestellt. So erhielt das NICE Daten aus der Studie SCHOLAR-1, die nur Patienten mit einem bekannten ECOG-PS von 0–1 beinhalteten. Außerdem wurden primär refraktäre Patienten ausgeschlossen. Diese Teilpopulation der SCHOLAR-1-</p>	<p>Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer einen neuen indirekten Vergleich gegenüber der SCHOLAR-1 Studie unter Verwendung der 24-Monats-Daten der ZUMA-1 Studie ein (Datenschnitt vom 11. August 2018) ein. Dieser berücksichtigt auch die ITT-Population (FAS-Population) der ZUMA-1 Studie. Basierend auf der schriftlichen Stellungnahme konnte jedoch der Auswahlprozess</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studie umfasste nur 133 Patienten (17).</p> <p>Insgesamt erscheint jedoch auch der AkdÄ die Aussagekraft der historischen Daten für die vorliegende Nutzenbewertung sehr begrenzt zu sein. Exemplarisch seien erwähnt die geringe Rate an Patienten mit Z. n. Stammzelltransplantation in der ZUMA-1-Studie, der hohe Anteil von Patienten mit ECOG-PS > 1 oder unbekanntem ECOG-PS in der SCHOLAR-1-Studie und die geringe Zahl an Patienten mit PMBCL (4;14).</p>	<p>der konkreten Vergleichspopulation für die Analyse des Gesamtüberlebens nicht nachvollzogen werden und es lagen weiterhin keine Patientencharakteristika für die konkret selektierten Patientenpopulationen der SCHOLAR-1 Studie vor. Diese Angaben wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Nachgang zur mündlichen Anhörung nachgereicht.</p> <p>Der neu durchgeführte indirekte Vergleich basiert auf der „last refractory“-Analysepopulation (n= 593). Der pharmazeutische Unternehmer schließt Patienten mit primär refraktärer Erkrankung und einem dokumentierten ECOG-Status von >1 aus, wodurch sich eine Population von n= 416 ergibt. Patienten mit nicht bewertetem bzw. unbekanntem ECOG-Status sind weiterhin in der Analyse enthalten. Auf Basis der vorgelegten Unterlagen kann nicht beurteilt werden, ob die Anzahl ausgeschlossener Patienten mit ECOG >1 und primär refraktärer Erkrankung korrekt ist.</p> <p>Für die Analyse des Gesamtüberlebens schließt der pharmazeutische Unternehmer nur Patienten mit einem dokumentierten Überlebensstatus zum letzten Follow-Up ein. Entsprechend den obigen Ausführungen wird für die vorliegende Bewertung auch für den indirekten Vergleich die Auswertung unter Berücksichtigung der ITT-Population als maßgeblich erachtet (n = 390). Zu dieser konkret selektierten Patientenpopulation liegen Patientencharakteristika vor.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Insgesamt zeigt sich bei Betrachtung der Patientencharakteristika, dass die Patienten in der ZUMA-1 Studie im Median etwa 4 Jahre älter waren und ein größerer prozentualer Anteil der Patienten gemäß IPI ≥ 3 Risikofaktoren, ein weiter fortgeschrittenes Krankheitsstadium sowie eine größere Anzahl an vorangehenden Therapielinien aufweist. Es ergeben sich Unsicherheiten, da für die „last refractory“-Patientenpopulation der SCHOLAR-1 Studie bei einem großen Teil der Patienten der ECOG-Status, der IPI-Wert und das Krankheitsstadium nicht bewertet wurde. Allerdings lässt sich unter Berücksichtigung der vorgetragenen Einschätzung medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren der prognostische Stellenwert dieser Faktoren vor dem Hintergrund der weit fortgeschrittenen Behandlungssituation nach mindestens zwei systemischen Vortherapien nicht abschließend beurteilen. Unsicherheiten ergeben sich auch aufgrund eines möglichen Selektionseffektes durch die Auswahl der auswertbaren Population der SCHOLAR-1 Studie und durch die historisch-zeitlich unterschiedliche Erhebung der Daten der SCHOLAR-1 Studie im Vergleich zur ZUMA-1 Studie.</p> <p>Trotz der beschriebenen Unsicherheiten und möglichen Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen wird der vorliegende indirekte historische Vergleich gegenüber der SCHOLAR-1 Studie, unter Berücksichtigung des nicht</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>abschließend beurteilbaren prognostischen Stellenwertes des ECOG-Status, IPI-Wertes und des Krankheitsstadiums für den weiteren Therapieverlauf in der vorliegenden Behandlungssituation sowie des weit fortgeschrittenen, überwiegend deterministischen Krankheitszustandes der hier untersuchten Patientenpopulation, als hinreichend valide für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erachtet.</p> <p>Im indirekten Vergleich zur SCHOLAR-1 Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Axi-Cel (Hazard Ratio = 0,30 [0,22; 0,41], $p < 0,0001$) für den Endpunkt Gesamtüberleben. Die 24-Monats-Überlebensrate für Patienten der ZUMA-1 Studie liegt bei 50 % im Vergleich zu 14 % bei Patienten der SCHOLAR-1 Studie. Dieser Effekt wird vom G-BA angesichts der schlechten Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf und des fortgeschrittenen Behandlungsstadiums sowie unter Berücksichtigung der oben dargelegten Erwägungen zur Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen derart gewertet, dass ein Effekt vorliegt, aber nicht quantifiziert werden kann.</p> <p>Demnach kann zum einen aufgrund des per se hohen Verzerrungspotentials eines indirekten historischen Vergleichs und zum anderen zusätzlicher Unsicherheiten bezüglich der Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen, der kleinen Patientenzahlen, eines möglichen Selektionseffektes durch die Auswahl der auswertbaren Population der SCHOLAR-1 Studie</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>und durch die historisch-zeitlich unterschiedliche Erhebung der Daten der SCHOLAR-1 Studie im Vergleich zur ZUMA-1 Studie, keine valide Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben erfolgen. Dies deckt sich auch mit den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren, wonach zwar eine Wirksamkeit von Axi-Cel in der hier umfassten stark vorbehandelten Patientenpopulation mit wenig Therapiealternativen gesehen, das Ausmaß des Zusatznutzens vor dem Hintergrund der derzeit vorhandenen Evidenz jedoch als nicht quantifizierbar erachtet wird.</p> <p>Insgesamt wird für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß sich nicht quantifizieren lässt.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der ZUMA-1 Studie ist für die weiteren Endpunkte zur Morbidität und zu Nebenwirkungen keine vergleichende Bewertung möglich. Die Lebensqualität der Patienten wurde in der Studie ZUMA-1 nicht erhoben.</p> <p>Vor dem Hintergrund des weit fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadiums sowie der schlechten Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf wird in der Gesamtbewertung den vergleichenden Ergebnissen zum Gesamtüberleben ein hoher Stellenwert beigemessen. Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		aufgrund der derzeit noch limitierten Datenbasis 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 Nutzen- bewertung S. 56–78, S. 86–90	<p><u>Eingeschlossene Endpunkte</u></p> <p>Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medianes OS in Monaten (FAS, Full Analysis Set): 17,4 (95 % Konfidenzintervall (CI) 11,6 bis nicht erreicht (n. e.)). • Die Wahrscheinlichkeit, nach zwölf Monaten noch zu leben, betrug 75 % (95 % CI 31,5–93,1). <p>ORR bewertet durch den Prüfarzt (FAS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 77 % (95 % CI 69–85) <p>ORR bewertet durch den zentralen Gutachter (FAS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 66 % (95 % CI 56–75) <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rate unerwünschter Ereignisse (UE): 100 % • schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3: 97 % • schwerwiegende UE (SUE): 54 % 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • CRS: 93 %, CTCAE-Grad \geq 3: 29 % • Thrombozytopenie: 61 %, CTCAE-Grad \geq 3: 39 % • Neutropenie: 85 %, CTCAE-Grad \geq 3: 78 % • Anämie: 67 %, CTCAE-Grad \geq 3: 45 % • Infektionen: <ul style="list-style-type: none"> ○ bakteriell 14 % ○ viral 17 % ○ opportunistisch 5 % ○ andere 30 % • Hypogammaglobulinämie: 13 % • Autoimmunopathien: 0 % • sekundäre Malignome: 0 % • Tumorlyse-Syndrom: 0 % • zerebrales Ödem: 0 % • kardiale Arrhythmien: 69 % • Herzinsuffizienz: 9 % • Enzephalopathie 35%, CTCAE-Grad \geq 3: 21% 	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V.</p>
G-BA Nutzen- bewertung	<u>Ausmaß des Zusatznutzens</u>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 92	<p>Ein Zusatznutzen gilt für AxiC bereits als belegt durch die Zulassung als Orphan Drug. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung soll deshalb nur das Ausmaß des Zusatznutzens bewertet werden.</p> <p>Insgesamt ist die Datenlage zu AxiC nicht ausreichend, um präzise Aussagen zum Zusatznutzen zu machen. Es fehlen Langzeitdaten, Daten zu PRO und HRQoL sowie vergleichende Studien. Die Aussagekraft der einarmigen Studie ist begrenzt. Der primäre Endpunkt war die ORR, die kein patientenrelevanter Endpunkt ist und auch nicht als Surrogat für das OS fungieren kann. Die Behandlung mit AxiC ist weiterhin mit erheblichen Nebenwirkungen behaftet. Praktisch jeder Patient hatte schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3. Ein CRS erlitten 93 % der Patienten, während 35 % eine Enzephalopathie erlitten, 21 % sogar von schwerem Ausmaß (CTCAE-Grad ≥ 3). Bei fehlenden Daten zu PRO und HRQoL lässt sich somit zu diesem Zeitpunkt wenig über das Nutzen/Risiko-Verhältnis im Vergleich zu anderen Therapien sagen.</p> <p>Die AkdÄ folgt deshalb der Einschätzung des G-BA: „Alle dargestellten Ergebnisse der ZUMA-1-Studie unterliegen aufgrund des Studiendesigns und der jeweiligen Einschränkungen des dargestellten Endpunktes einem hohen Verzerrungspotential. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist für die Bewertung des Zusatznutzens dementsprechend gering“.</p> <p>Allerdings hat die Studie ZUMA-1 die Wirksamkeit von AxiC bei Patienten mit lebensbedrohlichen Erkrankungen und wenigen Therapiealternativen eindeutig belegt. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass bei Vorliegen weiterer Daten und</p>	<p>Im indirekten Vergleich zur SCHOLAR-1 Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Axi-Cel (Hazard Ratio = 0,30 [0,22; 0,41], $p < 0,0001$). Die 24-Monats-Überlebensrate für Patienten der ZUMA-1 Studie liegt bei 50 % im Vergleich zu 14 % bei Patienten der SCHOLAR-1 Studie. Dieser Effekt wird vom G-BA angesichts der schlechten Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf und des fortgeschrittenen Behandlungsstadiums sowie unter Berücksichtigung der oben dargelegten Erwägungen zur Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen derart gewertet, dass</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>längerer Nachbeobachtung ein Zusatznutzen belegt und dessen Ausmaß besser quantifiziert werden kann.</p> <p>Die AkdÄ empfiehlt momentan die Anerkennung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens für AxiC in den vorliegenden Indikationen. Die Daten der Studie ZUMA-1 reichen nicht aus, um präzise Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen.</p>	<p>ein Effekt vorliegt, aber nicht quantifiziert werden kann.</p> <p>Demnach kann zum einen aufgrund des per se hohen Verzerrungspotentials eines indirekten historischen Vergleichs und zum anderen zusätzlicher Unsicherheiten bezüglich der Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen, der kleinen Patientenzahlen, eines möglichen Selektionseffektes durch die Auswahl der auswertbaren Population der SCHOLAR-1 Studie und durch die historisch-zeitlich unterschiedliche Erhebung der Daten der SCHOLAR-1 Studie im Vergleich zur ZUMA-1 Studie, keine valide Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben erfolgen. Dies deckt sich auch mit den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren, wonach zwar eine Wirksamkeit von Axi-Cel in der hier umfassten stark vorbehandelten Patientenpopulation mit wenig Therapiealternativen gesehen, das Ausmaß des Zusatznutzens vor dem Hintergrund der derzeit vorhandenen Evidenz jedoch als nicht quantifizierbar erachtet wird.</p> <p>Insgesamt wird für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß sich nicht quantifizieren lässt.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der ZUMA-1 Studie ist für die weiteren Endpunkte zur Morbidität und zu Nebenwirkungen keine vergleichende Bewertung möglich. Die Lebensqualität der Patienten wurde in der Studie ZUMA-1 nicht</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>erhoben.</p> <p>Vor dem Hintergrund des weit fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadiums sowie der schlechten Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf wird in der Gesamtbewertung den vergleichenden Ergebnissen zum Gesamtüberleben ein hoher Stellenwert beigemessen. Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel aufgrund der derzeit noch limitierten Datenbasis 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>Fazit</p> <p>Die AkdÄ empfiehlt die Anerkennung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens für AxiC bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien.</p>	<p>Siehe obige Ausführungen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo – Wirkstoff: Axicabtagen-Ciloleucel, AWG A: rezidiviertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), AWG B: rezidiviertes oder refraktäres primär mediastinales B-Zell-Lymphom (PMBCL): <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/408/>. Berlin, 1. Februar 2019.
2. European Medicines Agency (EMA): Yescarta® - Axicabtagen-Ciloleucel: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/yescarta-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 6. Februar 2019). Procedure No. EMEA/H/C/004480/0000, EMA/481168/2018. London, 22. Juni 2018.
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al.: The 2016 revision of the world health organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375-2390.
4. Crump M, Neelapu SS, Farooq U et al.: Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017; 130: 1800-1808.
5. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M et al.: The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007; 109: 1857-1861.
6. Schüssler-Lenz M, Müller-Berghaus J, Keller-Stanislawski B: CAR-T-Zelltherapie – Neuland: Wie man "lebende" Arzneimittel bewertet. *Dtsch Arztebl* 2018; 115: A 1702-1706.
7. June CH, Sadelain M: Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med* 2018; 379: 64-73.
8. Buchholz CJ, Hartmann, J., Schüssler-Lenz, M., Keller-Stanislawski, B.,: Neue Entwicklung in der Onkologie: CAR-T-Zelltherapie. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 2017; 4: 31-35.
9. Hartmann J, Schussler-Lenz M, Bondanza A, Buchholz CJ: Clinical development of CAR T cells-challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts. *EMBO Mol Med* 2017; 9: 1183-1197.
10. Kebriaei P: Cellular therapy implementation: The MDACC approach: https://higherlogicdownload.s3.amazonaws.com/ASBMT/43a1f41f-55cb-4c97-9e78-c03e867db505/UploadedImages/Tandem_CARTOX_v2.pdf (letzter Zugriff: 15. Februar 2019). The University of Texas – MD Anderson Cancer Center. Department of stem cell transplantation and cellular therapy. Administrative directors conference BMT tandem meetings February 24, 2017.
11. Novartis Europharm Limited: Fachinformation "Kymriah® 1,2 x 10⁶ bis 6 x 10⁸ Zellen Infusionsdispersion". Stand: September 2018.
12. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P et al.: Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15: 47-62.
13. Company KaG, GmbH GS: Fachinformation "Yescarta® 0,4 – 2 x 10⁸ Zellen, Infusionsdispersion". Stand: August 2018.
14. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL et al.: Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large b-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 2531-2544.
15. 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* 2019; 20: 31-42.
16. Hacein-Bey-Abina S, Garrigue A, Wang GP et al.: Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. *J Clin Invest* 2008; 118: 3132-3142.

17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta559> (letzter Zugriff: 6. Februar 2019). London, 23. Januar 2019.

5.3 Stellungnahme der Miltenyi Biotec GmbH

Datum	11. Februar 2019
Stellungnahme zu	Axicabtagene-Ciloleuceel (DLBCL)
Stellungnahme von	Miltenyi Biotec GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Miltenyi Biotec

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Miltenyi Biotec

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>Anmerkung: Laut GBA-Nutzenbewertung (s. 92) vom 01. Februar 2019 werden die Daten zu indirekten Vergleichen mit der SCHOLAR-1¹ aufgrund fehlender Vergleichbarkeit mit der Studie ZUMA-1 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 Axicabtagene-Ciloleucel fallen und deshalb berücksichtigt werden sollten.</p> <p>Begründung: Unserer Meinung nach ist dabei insbesondere zu beachten, dass die SCHOLAR-1-Studie die neuesten publizierten Daten von großen Patientenkohorten enthält, die somit den gleichen Standard an medizinischer Behandlung erhalten konnten, wie die Patienten in der ZUMA-1-Studie vor der Behandlung mit Axicabtagene-Ciloleucel. Das fortgeschrittene Erkrankungsstadium macht es erforderlich diese wichtigen Daten in der vom pU vorgelegten Form in die Bewertung aufzunehmen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die o.g. Studie sollte für die Nutzenbewertung als geeignet</p>	<p>Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische</p>

Stellungnehmer: Miltenyi Biotec

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)
	eingeschätzt und herangezogen werden.	<p>Unternehmer einen neuen indirekten Vergleich gegenüber der SCHOLAR-1 Studie unter Verwendung der 24-Monats-Daten der ZUMA-1 Studie ein (Datenschnitt vom 11. August 2018) ein. Dieser berücksichtigt auch die ITT-Population (FAS-Population) der ZUMA-1 Studie. Basierend auf der schriftlichen Stellungnahme konnte jedoch der Auswahlprozess der konkreten Vergleichspopulation für die Analyse des Gesamtüberlebens nicht nachvollzogen werden und es lagen weiterhin keine Patientencharakteristika für die konkret selektierten Patientenpopulationen der SCHOLAR-1 Studie vor. Diese Angaben wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Nachgang zur mündlichen Anhörung nachgereicht.</p> <p>Der neu durchgeführte indirekte Vergleich basiert auf der „last refractory“-Analysepopulation (n= 593). Der pharmazeutische Unternehmer schließt Patienten mit primär refraktärer Erkrankung und einem dokumentierten ECOG-Status von >1 aus, wodurch sich eine Population von n= 416 ergibt. Patienten mit nicht bewertetem bzw. unbekanntem ECOG-Status sind weiterhin in der Analyse enthalten. Auf Basis der vorgelegten Unterlagen kann nicht beurteilt werden, ob die Anzahl ausgeschlossener Patienten mit ECOG >1 und primär refraktärer Erkrankung korrekt ist.</p>

Stellungnehmer: Miltenyi Biotec

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 Analyse des Gesamtüberlebens schließt der pharmazeutische Unternehmer nur Patienten mit einem dokumentierten Überlebensstatus zum letzten Follow-Up ein. Entsprechend den obigen Ausführungen wird für die vorliegende Bewertung auch für den indirekten Vergleich die Auswertung unter Berücksichtigung der ITT-Population als maßgeblich erachtet (n = 390). Zu dieser konkret selektierten Patientenpopulation liegen Patientencharakteristika vor.</p> <p>Insgesamt zeigt sich bei Betrachtung der Patientencharakteristika, dass die Patienten in der ZUMA-1 Studie im Median etwa 4 Jahre älter waren und ein größerer prozentualer Anteil der Patienten gemäß IPI ≥ 3 Risikofaktoren, ein weiter fortgeschrittenes Krankheitsstadium sowie eine größere Anzahl an vorangehenden Therapielinien aufweist. Es ergeben sich Unsicherheiten, da für die „last refractory“-Patientenpopulation der SCHOLAR-1 Studie bei einem großen Teil der Patienten der ECOG-Status, der IPI-Wert und das Krankheitsstadium nicht bewertet wurde. Allerdings lässt sich unter Berücksichtigung der vorgetragenen Einschätzung medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren der prognostische Stellenwert dieser Faktoren vor dem Hintergrund der weit fortgeschrittenen Behandlungssituation nach mindestens zwei systemischen</p>

Stellungnehmer: Miltenyi Biotec

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>Vorthérapien nicht abschließend beurteilen. Unsicherheiten ergeben sich auch aufgrund eines möglichen Selektionseffektes durch die Auswahl der auswertbaren Population der SCHOLAR-1 Studie und durch die historisch-zeitlich unterschiedliche Erhebung der Daten der SCHOLAR-1 Studie im Vergleich zur ZUMA-1 Studie.</p> <p>Trotz der beschriebenen Unsicherheiten und möglichen Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen wird der vorliegende indirekte historische Vergleich gegenüber der SCHOLAR-1 Studie, unter Berücksichtigung des nicht abschließend beurteilbaren prognostischen Stellenwertes des ECOG-Status, IPI-Wertes und des Krankheitsstadiums für den weiteren Therapieverlauf in der vorliegenden Behandlungssituation sowie des weit fortgeschrittenen, überwiegend deterministischen Krankheitszustandes der hier untersuchten Patientenpopulation, als hinreichend valide für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erachtet.</p>

Literaturverzeichnis

1. Crump et al; Blood. 2017;130(16):1800-1808

5.4 Stellungnahme der medac GmbH

Datum	14.02.2019
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel/YESCARTA®/Vorgangs-Nr. 2018-11-01-D-406
Stellungnahme von	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Punkt 1:</u> Orphan Drug Status</p> <p>Wieso hat Axicabtagen-Ciloleucel einen Orphan Drug Status?</p> <p>Durch den bereits in der Nutzenbewertung vorhandenen Wirkstoff Tisagenlecleucel (Kymriah) Vorgangs-Nr. 2018-09-15-D-375 existiert bereits ein zugelassener Wirkstoff mit der Indikation diffus großzelliges B-Zell-Lymphom. Welchen klinisch relevanten Benefit hat Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber Tisagenlecleucel vom COMP ausgesprochen bekommen?</p> <p>Punkt 2: Patientenzahlen</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer schätzt ein, dass mit Axicabtagen-Ciloleucel zwischen 871 und 1.064 Patienten behandelt werden können. Vom IQWiG werden diese Zahlen als unsicher angesehen. Andererseits berechnet das IQWiG nicht mit welchen tatsächlichen Patientenzahlen von IQWiG Seite aus zu rechnen ist, obwohl dem IQWiG die dazugehörigen Studien vorliegen.</p> <p>Wie werden die tatsächlichen Patientenzahlen in diesem Verfahren festgelegt, bzw. festgestellt?</p>	<p>Die Frage hat keinen direkten Bezug zur konkreten Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V.</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien werden dem Beschluss die Patientenzahlen aus dem Beschluss zu Tisagenlecleucel zum Anwendungsgebiet rezidiviertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien vom 7. März 2019 zugrunde gelegt.</p> <p>Für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem primär mediastinalen großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien wird seitens des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier keine separate Berechnung der Patientenzahlen für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem</p>

Stellungnehmer: medac

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien durchgeführt.</p> <p>Die folgende Berechnung basiert auf den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten und vom IQWiG in der Dossierbewertung beurteilten Rechenschritten. Diese Berechnung ist aufgrund einer unklaren Datenlage zu den angenommenen Anteilswerten bezüglich der konventionell behandelten Patienten sowie der Patienten mit Versagen der Erst- und Zweitlinientherapie mit Unsicherheiten behaftet. Zudem werden keine Patienten mit Rezidiv oder Refraktärität nach der dritten oder späteren Therapielinie berücksichtigt.</p> <p>Da für deutsche Patienten keine konkreten Inzidenzraten für das PMBCL vorliegen, wird basierend auf der Publikation von Liu et al. von 2016¹ für das PMBCL eine Inzidenz von 0,042 pro 100.000 Einwohner in den USA angenommen und auf deutsche Patienten übertragen. Dies ergibt bezogen auf die für den 31.12.2017 geschätzten Anzahl von 81.757.000 in Deutschland lebenden Personen 34 PMBCL-Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2017.</p> <p>Der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte 2. Rechenschritt, bei dem die Zielpopulation auf konventionell behandelte Patienten mit PMBCL eingeschränkt wird, wird nicht angewendet. Zum einen ist der Fachinformation zu YESCARTA® keine Einschränkung auf Patienten mit konventionellen Vortherapien zu entnehmen und zum anderen kommen Patienten, die vorher im Rahmen klinischer Studien behandelt wurden, auch nach der Studienteilnahme noch für eine Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel in der GKV in Betracht.</p>

¹ Liu et al. Racial patterns of patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma: SEER analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(27): e4054

Stellungnehmer: medac

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Über folgende Rechenschritte wird die Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt (siehe Dossierbewertung des IQWiG G-18-19)²:</p> <ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="1111 507 2054 874">4. In der Review von Li et al.³ ist angegeben, dass etwa 60 % bis 70 % der PMBCL-Patienten durch die Erstlinientherapie geheilt werden. Daher wird angenommen, dass 40 % bis 30 % der Patienten auf die Erstlinientherapie versagen. Dieser angenommene Anteilswert ist mit Unsicherheiten behaftet, da keine Sterbefälle berücksichtigt werden und sich die verwendete Quelle nur auf Patienten mit DLBCL bezieht, die eine Erstlinienbehandlung mit R-CHOP⁴ erhalten haben. Aus diesem Rechenschritt ergibt sich eine Spanne von 10 - 14 PMBCL-Fälle mit Versagen der Erstlinientherapie.<li data-bbox="1111 898 2054 1042">5. Es wird ein Anteilswert von 64 % für das Versagen der Zweitlinientherapie angenommen. Zudem wird eine Unsicherheitsspanne von ± 10 angewendet. Dies ergibt 6 – 10 PMBCL-Fälle mit Versagen der Zweitlinientherapie.<li data-bbox="1111 1066 2054 1137">6. Ein Anteil von 88,9 % der deutschen Bevölkerung ist GKV-versichert. Daraus resultieren 5 – 9 Patienten in der Zielpopulation. <p>Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten sind sowohl eine Über- als</p>

² IQWiG-Berichte- Nr. 716. Axicabtagen-Ciloleucel (primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom) -
G18-19, Version 1.0, 29.01.2019

³ Li et al. Diffuse large B-cell lymphoma. Pathology (Phila) 2018; 50(1): 74-87.

⁴ Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin und Prednison

Stellungnehmer: medac

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: medac

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

Literaturverzeichnis

5.5 Stellungnahme der bluebird bio GmbH

Datum	15.02.2019
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel / YESCARTA® (DLBCL)
Stellungnahme von	bluebird bio Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: bluebird

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Axicabtagen-Ciloleucel ist eine Therapie mit autologen, genetisch modifizierten T-Zellen und bislang die zweite sogenannte CAR-T-Zelltherapie die für das rezidierte oder refraktäre diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) zugelassen wurde. YESCARTA® wurde am 23.08.2018 durch die Europäische Kommission zugelassen.</p> <p>Am 01.02.2019 veröffentlichte der Gemeinsame Bundes-ausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für den Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (YESCARTA®). Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bewertete die Patientenzahlen und Therapiekosten (1, 2).</p> <p>Axicabtagen-Ciloleucel „wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.“ (3).</p> <p>Bluebird bio nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des G-BA und der Bewertung des IQWiG zu der Anzahl gesetzlich versicherter Patienten in der vorliegenden Zielpopulation.</p>	
<p><u>Transparente Datenlage vor der mündlichen Anhörung für alle stellungnahmeberechtigten Teilnehmer.</u></p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 der Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG/G-BA zu äußern und Stellung zu nehmen. Eine wissenschaftliche Diskussion der verfügbaren Inhalte des Nutzendossiers findet dabei statt.</p> <p>Um eine umfassende Diskussion während der mündlichen Anhörung</p>	

Stellungnehmer: bluebird

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>führen zu können, ist es hilfreich, dass allen Teilnehmern die eingereichten Stellungnahmen zugänglich gemacht würden. Somit könnte ein umfassender Kenntnisstand bei der mündlichen Anhörung gewährleistet werden. Alle Teilnehmer könnten sich gleich auf die mündliche Anhörung vorbereiten und eine ausführlichere und bereichsübergreifende Diskussion würde 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. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
<p><u>Information über die Auswirkungen der Stellungnahmen auf die Nutzenbewertung nach Veröffentlichung der Beschlussfassung durch den G-BA</u></p> <p>Wir schlagen vor, dass die Bewertung der Stellungnahme und dadurch die Auswirkung auf die Nutzenbewertung durch den G-BA nach Veröffentlichung der Beschlussfassung an die entsprechenden pharmazeutischen Unternehmer versendet wird. Dadurch soll eine größere Transparenz in der Nutzenbewertung ermöglicht werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: bluebird

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 83	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Der G-BA führt auf Seite 82 aus „Außerdem bleibt unklar, warum keine Daten zur Kohorte 3 vorgelegt wurden (in der auch Lebensqualität erhoben wurde) und warum vom pU keine umfassenden Langzeitdaten über 24 Monate eingereicht wurden (obwohl diese bereits publiziert wurden)“ (1).</p> <p>bluebird bio stimmt dieser Bewertung des G-BA zu. Wenn verfügbar, sollten alle verfügbaren und vollständigen Studiendaten mit dem aktuellsten Datenschnitt dem G-BA für die Nutzenbewertung vorgelegt werden. Langzeitdaten, wie in diesem Fall von 24 Monaten, liefern eine bessere Einschätzung der Studienergebnisse, insbesondere bei innovativen Arzneimittel.</p> <p>bluebird bio stimmt der Aussage des G-BA zu, dass es unklar ist, warum Daten zur Lebensqualität der Patienten nicht in dem Nutzendossier oder dem Addendum des Nutzendossier herangezogen wurden, obschon diese verfügbar und bereits in einem der relevantesten onkologischen Zeitschriften publiziert wurden. Die Messung einer veränderten Lebensqualität durch die erhaltene Therapie ist von höchster Patientenrelevanz und wird, sofern mit einem validierten Instrument gemessen, vom G-BA in der Nutzenbewertung akzeptiert.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	<p>Die Studie enthält drei Patientenkohorten. In Kohorte 1 wurden Patienten mit DLBCL und in Kohorte 2 Patienten mit TFL und PMBCL eingeschlossen. In Kohorte 3 wird die prophylaktische Gabe von Tocilizumab und Levetiracetam bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, TFL und PMBCL untersucht. Da dies derzeit keine zulassungskonforme Intervention darstellt, wird Kohorte 3 für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: bluebird

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)
	Es werden keine Änderungen vorgeschlagen.	
S.25	<p><u>Anmerkung:</u> Der G-BA verwendet für die Bewertung der Studienergebnisse des Nutzendossiers überwiegend den Datenschnitt der primären Analyse vom 08.03.2017. Die vom pU eingereichten Daten der nachfolgenden drei Datenschnitte (06.09.2017, 08.12.2017 und 21.05.2018) wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen. Weiterhin führt der G-BA auf „Daten der Langzeitnachbeobachtung nach 24-Monaten mit einem Datenschnitt vom 11. August 2018 werden hingegen in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen. Der G-BA begründet dies mit einem Fehlen des Studienberichts oder Addendum eines Studienberichts.“ (1)</p> <p>Studienberichte bzw. ein Addendum des Studienberichts bieten die höchste Transparenz in Bezug auf Studienmethodik, -durchführung und Ergebnissqualität, daher sind diese unabdingbar in der Nutzenbewertung des G-BA. Liegen randomisierte kontrollierte Studien als zulassungsbegründende Studien vor, so wird die Beschreibung der Studie im Nutzendossier den Anforderungen des CONSORT-Statements entsprechend durchgeführt. Die Darstellung nicht-randomisierter Studien erfolgt mindestens den Anforderungen des TREND bzw. STROBE-Statements. Gilead hat die Studienbeschreibung, wie vom G-BA vorgegeben, nach den</p>	

Stellungnehmer: bluebird

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>TREND bzw. STROBE-Statements im Nutzendossier erstellt. Die Publikation von Locke et al. 2018 wurde am 02. Dezember 2018 veröffentlicht. Neben der Volltextpublikation zu den Langzeitergebnissen, ist in einem 303 Seiten langen Appendix ein ausführliches Dokument verfügbar, welches Methoden, Ergebnisse, statistischer Analyseplan und Studienprotokoll enthält. Zudem wurde sowohl die Volltextpublikation, als auch der Appendix von Experten des Journals peer-reviewed. Lancet Oncology ist in der Onkologie, weltweit die drittwichtigste onkologische Fachzeitschrift, mit einem Impact Factor von 33. Eingereichte Studienergebnisse für eine Publikation im Lancet Oncology werden von mehreren internationalen qualifizierten Experten, sowie vom Journal selber geprüft. Die Validität dieser publizierten Langzeitdaten sollte aus mindestens diesen Gründen akzeptiert werden (4, 5).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Langzeitdaten aus der Publikation von Locke et al. sollten Eingang in die Nutzenbewertung des G-BA finden.</p>	<p>In seinem initialen Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer die Daten der a priori geplanten Primäranalyse als auch der post hoc durchgeführten Update-Analyse vom 11. August 2017, in der die Patienten 12 Monate nachbeobachtet wurden, vor. Der Datenschnitt der ZUMA-1 Studie vom 11. August 2017 lag der Zulassung zugrunde. Allerdings sind zu diesem Datenschnitt für essentielle Informationen zum Studienverlauf und zu Studienergebnissen für die Lymphomentitäten TFL und PMBCL</p>

Stellungnehmer: bluebird

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 separaten Auswertungen bezogen auf die FAS-Population vorhanden. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer zum Zwecke der Einbeziehung in die Nutzenbewertung die Daten der Update-Analyse mit 24-Monaten Nachbeobachtung (Datenschnitt 11. August 2018) vor. Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers waren diese Daten erst nach Einreichung des Nutzenbewertungsdossiers am 31. Oktober 2018 verfügbar. Für diesen Datenschnitt liegen umfassendere Auswertungen zu den einzelnen Lymphomentitäten bezogen auf die FAS-Population vor. Zudem wird dieser Datenschnitt laut EPAR¹ der europäischen Zulassungsbehörde zur Beurteilung der Dauerhaftigkeit der Effekte von Axi-Cel im Rahmen der Risikominimierungsmaßnahmen zur Verfügung gestellt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher, unter Berücksichtigung des längeren Beobachtungszeitraums und der für die Nutzenbewertung relevanten umfassenderen Auswertungen zu den einzelnen Lymphomentitäten, der Datenschnitt vom 11. August 2018 zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Axi-Cel herangezogen.</p> <p>Entsprechend den Ausführungen im EPAR² ähneln sich die</p>

¹ European Public Assessment Report (EPAR) - YESCARTA® (22. Juni 2018)

Stellungnehmer: bluebird

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 mit DLBCL, TFL und PMBCL hinsichtlich Pathogenese, Behandlung und Prognose der Erkrankung. Des Weiteren zeigt die Studie ZUMA-1 gleichartige Ergebnisse für Patienten mit DLBCL, TFL und PMBCL. Da Patienten mit PMBCL nur etwa 8 % der Gesamtpopulation der ZUMA-1 Studie ausmachen, werden auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation für Patienten mit DLBCL bzw. TFL vom G-BA als repräsentativ erachtet. Zudem wurden im Rahmen des Zulassungsverfahrens seitens der europäischen Zulassungsbehörde zusätzlich zu den Einzelergebnissen der Kohorte 1 und 2 die Gesamtergebnisse der ZUMA-1 Studie für die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Axi-Cel sowohl für Patienten mit r/r DLBCL als auch mit r/r PMBCL herangezogen². Unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Aspekte und der Seltenheit der Lymphomentität PMBCL werden daher in der vorliegenden Bewertung auch die Gesamtergebnisse der ZUMA-1 Studie, welche alle drei Lymphomentitäten miteinschließen, für die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Patientenpopulation mit r/r DLBCL als auch mit r/r PMBCL berücksichtigt.</p>
	<p><u>Anmerkung: Akzeptanz des mITT-Analysesets</u> Der G-BA kritisiert an verschiedenen Stellen die Ergebnisspräsentation auf Grundlage des modifizierten-ITT-</p>	

Stellungnehmer: bluebird

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>Analysesets und insbesondere das Fehlen der Studienergebnisse auf Grundlage des ITT-Analysesets.</p> <p>bluebird bio stimmt dem G-BA zu, dass die Studienergebnisse des vollständigen ITT-Analysesets nachgeliefert werden sollten um eine umfangreichen Bewertung durchführen zu können. Allerdings bringen auch die Ergebnisse des modifizierten-ITT-Analysesets wertvolle Erkenntnisse zur Wirksamkeit des Produktes auf die Patientengruppe, die das Produkt erhalten hat.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Studienergebnisse des mITT-Analysesets sollten zumindest als Subgruppe in die Nutzenbewertung Eingang finden.</p>	<p>Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Axi-Cel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Herstellung des Produktes und die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Axi-Cel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der FAS-Population adäquat abbilden. In der ZUMA-1 Studie sind nur wenige Patienten vor Erhalt der Infusion von Axi-Cel ausgeschieden und die Patientencharakteristika zwischen FAS- und mITT-Population sind weitgehend vergleichbar. Aufgrund der beschriebenen Aspekte wird für die vorliegende Bewertung von Axi-Cel die FAS-Population als maßgebliche Analysepopulation herangezogen.</p>

Literaturverzeichnis

1. **G-BA.** Nutzenbewertung Dossierbewertung für Orphan Drugs, Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2019 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: Axicabtagen-Ciloleucel AWG A: rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) AWG B: rezidiertes oder refraktäres primär mediastinales B-Zell-Lymphom (PMBCL) 2019 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2748/2018-11-01_Nutzenbewertung-G-BA_Axicabtagen-Ciloleucel-D-416.pdf].
2. **IQWiG.** IQWiG-Berichte – Nr. 716. Axicabtagen-Ciloleucel (primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. 2019.
3. **Gilead.** Fachinformation - YESCARTA® 2018 [Available from: www.fachinfo.de].
4. **Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, 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. The Lancet Oncology. 2019;20(1):31-42.
5. **Supplement to: Locke FL GA, 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 [Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30864-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30864-7)].

5.6 Stellungnahme der SERVIER Deutschland GmbH

Datum	21.02.2019
Stellungnahme zu	Stellungnahme - Axicabtagen-Ciloleucel - 2018-11-01-D-406
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 Axicabtagen-Ciloleucel (YESCARTA®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr 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 Axicabtagen-Ciloleucel (YESCARTA®) in der oben genannten Indikation teil.</p>	

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. 28f	<p>Patientenrelevanz der Endpunkte objektive Ansprechrates, progressionsfreies Überleben, Dauer des Ansprechens und bestes Ansprechen:</p> <p>Bei der Bewertung der vorgelegten Unterlagen legte der G-BA die Patientenrelevanz der Endpunkte der ZUMA-1-Studie fest. Dabei werden folgende Morbiditätsendpunkte als nicht patientenrelevant eingestuft:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Dauer des Ansprechens (DOR) <p>Diese morbiditätsrelevanten Endpunkte wurden als nicht patientenrelevant eingestuft. Als Grund wird für PFS angeführt, dass die Erhebungsmethodik auf einem bildgebenden Verfahren beruht mit Verweis auf eine fehlende Berücksichtigung der für den Patienten spürbaren Symptomatik. Die Patientenrelevanz für DOR ist aufgrund unklarer Operationalisierung des für den Patienten spürbaren Verschwindens der Krankheitssymptome nicht beurteilbar.</p> <p>Anmerkung: 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</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>Diagnose, weitere langwierige und nebenwirkungsreiche Behandlungen sowie schwerwiegende körperliche und seelische Folgen. Unabhängig von der Art der Messung des Progresses einer 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 2012). Gemäß Leitlinie ist eine ereignisfreie Periode von mindestens zwei Jahren mit einem Gesamtüberleben in der Allgemeinbevölkerung vergleichbar (Tilly et al. 2015).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Servier ist der Meinung, dass in diesem Fall auch die Endpunkte, progressionsfreies Überleben und Dauer des Ansprechens 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>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse zum PFS nicht möglich.</p>
G-BA, S. 28	<p>Patientenrelevanz des Endpunkts objektive Ansprechrate</p> <p>Bei der Bewertung der vorgelegten Unterlagen legte der G-BA die Patientenrelevanz der Endpunkte der ZUMA-1-Studie fest. Dabei</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>wird die objektive Ansprechrate als nicht unmittelbar patientenrelevant eingestuft, da die Erhebungsmethodik auf einem bildgebenden Verfahren beruht mit Verweis auf eine unklare Operationalisierung der für den Patienten spürbaren Symptomatik.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die objektive Ansprechrate (ORR) ist ein Maß für die Remission der Erkrankung und war definiert als vollständiges (CR) oder partielles Ansprechen (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>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Servier ist der Meinung, dass in diesem Fall auch die Endpunkte objektive Ansprechrate 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 –</p>	<p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende</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)
	indikationsspezifisch und unter Einbeziehung von medizinischen Fachgesellschaften und biometrischen Experten erfolgen sollte.	Bewertung des Ansprechens bzw. der Rate an kompletten Remissionen nicht möglich.

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA) 2012. *Methodological considerations for using progression-free survival (pfs) as primary endpoint in confirmatory trials for registration*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf, abgerufen am: 21.02.2019.
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.

5.7 Stellungnahme der Celgene GmbH

Datum	22.02.2019
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel / YESCARTA® (Vorgangsnummer 2018-11-01-D-406) und Axicabtagen-Ciloleucel / YESCARTA® (Vorgangsnummer 2018-11-01-D-416)
Stellungnahme von	Celgene GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Präambel</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>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel (YESCARTA®) 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 Axicabtagen-Ciloleucel (YESCARTA®) in der Indikation primär mediastinales B-Zell-Lymphom (PMBCL).</p> <p>Allgemeine Anmerkungen zur Indikation DLBCL bzw. PMBCL</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 primär mediastinale B-Zell-Lymphom (PMBCL), 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 2018a). 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 2018a). 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 2018a).</p> <p>Der bisher einzige kurative Therapieansatz für DLBCL- bzw. PMBCL-Patienten nach mindestens zwei vorherigen Therapielinien ist eine allogene Stammzelltransplantation</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(alloSZT) (DGHO 2018a). Wie vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) beschrieben, kommt eine alloSZT allerdings bei den allerwenigsten Patienten in diesem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung überhaupt noch in Frage, da es mit massiver Morbidität und Mortalität assoziiert ist (Kite 2018). Eine schwerwiegende Nebenwirkung der alloSZT ist die Graft-versus host-disease (GVHD), welche die häufigste Ursache der therapiebedingten Mortalität (Transplant-Related Mortality, TRM) ist (Kuba 2018). Die akute GVHD (aGVHD) ist eine systemische entzündliche Erkrankung, die bei 30 – 60 % der Patienten auftritt und ursächlich für 15 – 30% der Todesfälle bei alloSZT ist (DGHO 2018b). 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 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.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

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)
<p>G-BA</p> <p>S. 13 ff, S. 82 ff (DLBCL)</p> <p>S. 13 ff, S. 82ff (PMBCL)</p>	<p>Historischer Vergleich</p> <p>Der pU legt zwei historische Vergleiche im Dossier dar. Die Studie SCHOLAR-1 wurde zum historischen Vergleich für die ZUMA-1-Studie herangezogen. Des Weiteren legt der pU einen weiteren historischen Vergleich von 15 Studien aus einer systematischen Literaturrecherche (SLR) als Vergleichspopulation für die ZUMA-1-Studie vor (Kite 2019). Zusammenfassend führt der G-BA aus, dass eine Vergleichbarkeit auf Populationsebene sowohl für die Populationen in den 15 Publikationen als auch für SCHOLAR-1 nicht ausreichend möglich ist, da zum Teil essentielle und relevante Angaben zur Patientencharakteristik und zum Studienverlauf fehlen. Darüber hinaus unterscheidet sich die Operationalisierung der Endpunkte in den historischen Vergleichspopulationen im Vergleich zur ZUMA-1-Studie bzw. kann nicht bewertet werden, da keine Angaben zur Operationalisierung der Endpunkte vorliegen. Des Weiteren bestehen relevante Unterschiede in der Verteilung der prognostischen Faktoren (soweit angegeben) zwischen den Patientenpopulationen der historischen Kontrollen und der ZUMA-1-Studie.</p> <p>Aufgrund der dargelegten Unsicherheiten werden die Darstellungen der Ergebnisse beider historischer Vergleiche nicht berücksichtigt.</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>Anmerkung:</p> <p>Nach Überzeugung von Celgene ist ein historischer Vergleich auf Basis der pivotalen Studie ZUMA-1 grundsätzlich geeignet, um einen Zusatznutzen für YESCARTA® im angestrebten Anwendungsgebiet abzuleiten.</p> <p>Bei Fehlen einer direkt vergleichenden Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT), 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 YESCARTA® 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> (ODD) und bei Wirkstoffen, bei denen ein dramatischer Effekt gegenüber der im Anwendungsgebiet üblichen Standardtherapie nachgewiesen werden konnte, eine wesentliche Rolle in der Nutzenbewertung spielten. Beide Aspekte treffen auf die Situation von YESCARTA® zu, da für beide zur Bewertung vorgelegten Anwendungsgebiete eine <i>orphan drug designation</i> von der EMA anerkannt wurde und es in 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 ODD 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>	

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 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 (DGHO 2018a). Somit war es zielführend und ethisch vertretbar, die ZUMA-1-Studie so aufzusetzen, dass keine Patienten eingeschlossen wurden, für die 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 ZUMA-1-Studie mit YESCARTA® 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</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>dramatischen Effekts der Behandlung. Das IQWiG hält dazu in seinem Methodenpapier Version 5.0 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, <u>dass nach Anwendung einer bestimmten Maßnahme die meisten Betroffenen eine längere Zeitspanne überlebt haben, so wird ein solcher dramatischer Effekt ausreichend für einen Nutzenbeleg sein können.</u> 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“ (IQWiG 2017).</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</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>Jahr.</p> <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 ZUMA-1-Studie, die geeignet ist, die Behandlungserfolge entsprechend zu dokumentieren, sollte sich daher ein dramatischer Effekt ableiten lassen.</p> <p><i>Vergleich ZUMA-1 vs. SCHOLAR-1</i></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, wird vom pU die SCHOLAR-1 Metaanalyse herangezogen, 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.</p> <p>Die ZUMA-1 Studie ist eine prospektive offene, multizentrische, einarmige Phase-2-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Axicabtagen-Ciloleucel untersucht. SCHOLAR-1 ist eine retrospektive, auf Patientenebene gepoolte Analyse. Die in SCHOLAR-1 eingeschlossenen Patienten wurden gemäß der zur Zeit der Erhebung bestmöglichen Therapie behandelt. In beiden Datenerhebungen wurden Patienten mit refraktärem/rezidiertem NHL (DLBCL, PMBCL und TFL) untersucht.</p> <p>Bezüglich der demografischen sowie der Krankheitscharakteristika waren die Studien ZUMA-1 und SCHOLAR-1 hinsichtlich Geschlecht, Lymphomentität sowie der Anzahl der Patienten, die nach zwei oder mehr systemischen Therapien refraktär waren,</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>vergleichbar.</p> <p>Bezüglich des Gesamtüberlebens betrug der standardisierte Schätzer (stratifiziert nach Therapierefraktärität und SZT) im Verhältnis zu den Patienten in ZUMA-1, welche in die präspezifizierten Strata fielen, in SCHOLAR-1 4,0 Monate mit 3-, 6-, 12- bzw. 18-Monats-Überlebensraten von 60, 36, 18 bzw. 14 %. Im Vergleich dazu betragen die entsprechenden Werte in ZUMA-1 93, 74, 59 bzw. 53%. Hier zeigt sich ein deutlicher Vorteil für die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel.</p> <p>Bezüglich des Gesamtüberlebens betrug der standardisierte Schätzer (stratifiziert nach Therapierefraktärität und ECOG-PS) im Verhältnis zu den Patienten in ZUMA-1, welche in die präspezifizierten Strata fielen, in SCHOLAR-1 für das mediane Gesamtüberleben 5,8 Monate mit 3-, 6-, 12- bzw. 18-Monats-Überlebensraten von 74, 49, 25 bzw. 23%. Im Vergleich dazu betragen die entsprechenden Werte in ZUMA-1 95, 79, 60 bzw. 54 % und das mediane Gesamtüberleben war noch nicht erreicht. Hier zeigt sich ebenfalls ein deutlicher Vorteil für die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel.</p> <p>Außerdem zeigt sich ein Anstieg um das 3-Fache (ORR) bzw. um das 8-Fache (CR) hinsichtlich der Ansprechraten für Patienten in ZUMA-1.</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. Dieses Patientenkollektiv ist in SCHOLAR-1 mit der zur Zeit der Erhebung bestmöglichen Therapie behandelt worden. Die deutlichen Vorteile der Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel bezüglich des Gesamtüberlebens sowie der Ansprechraten sollte als Basis für die Ableitung</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>eines Zusatznutzens anerkannt werden.</p> <p><i>Vergleich ZUMA-1 vs. bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel</i></p> <p>Im Rahmen der SLR konnte eine Studie für bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel identifiziert werden, die das Gesamtüberleben nach einem Jahr berichtet.</p> <p>Das Gesamtüberleben der mITT-Population in ZUMA-1 nach einem Jahr betrug 60,4% im Vergleich zu 15,6% bei Patienten aus der im Dossier des pU benannten Studie von Eyre et al. Das relative Risiko für das Gesamtüberleben betrug 0,47 (95%-KI: [0,36; 0,61]) mit einem signifikanten p-Wert von $p < 0,0001$.</p> <p>Der historische Vergleich zwischen ZUMA-1 und den in der SLR eingeschlossenen Studien zu bisher in Deutschland im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln belegt die hohe Wirksamkeit von Axicabtagen-Ciloleucel. Patienten mit rrDLBCL oder PMBCL nach zwei systemischen Therapien, die in Deutschland in-label behandelt werden, weisen gemäß der für den historischen Vergleich durchgeführten Meta-Analyse eine erheblich geringere Rate für das vollständige Ansprechen (fixed effects model: 24%; random effects model: 26%) als mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelte Patienten (58%) auf. Beim wichtigsten Endpunkt Gesamtüberleben ist der Effekt deutlich positiv ausgeprägt. So ist die Wahrscheinlichkeit innerhalb eines Jahres zu versterben unter Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu bisher in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln um 53% reduziert.</p> <p>Diese Ergebnisse entsprechen dem vom IQWiG benannten Kriterium, dass nach Anwendung einer bestimmten Maßnahme die meisten Betroffenen eine längere Zeitspanne überlebt haben müssen, um einen dramatischen Effekt darzulegen, der</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ausreichend für einen Nutzenbeleg sein kann (IQWiG 2017).</p> <p><i>Vergleich ZUMA-1 vs. allogene Stammzelltransplantation</i></p> <p>Der dargestellte Vergleich für das Gesamtüberleben zeigt einen numerischen Vorteil für Axicabtagen-Ciloleucel, obwohl mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelte Patienten eine nachweisbare Tumormast im Vergleich zu Patienten mit einem partiellen oder vollständigen Ansprechen auf eine Vorbehandlung vor einer alloSZT aufweisen.</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Für die abschließende Ableitung des Zusatznutzens sollten aus Sicht von Celgene im Fall von Axicabtagen-Ciloleucel zwei wesentliche Aspekte berücksichtigt werden: Zum einen der Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit über die vorliegende Zulassungsstudie ZUMA-1, den Vergleich zwischen ZUMA-1 und der zulassungsrelevanten gepoolten Analyse SCHOLAR-1 sowie den Vergleich zwischen ZUMA-1 und mittels einer SLR identifizierten Studien, zum anderen die Besonderheit des hier vorliegenden Therapiekonzeptes. Bezüglich der Wirksamkeit zeigen die mit diesem Dossier vorgelegten Daten einen deutlichen Vorteil von Axicabtagen-Ciloleucel bezüglich des Gesamtüberlebens – so war das Mortalitätsrisiko unter Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu den in SCHOLAR-1 erhobenen Daten statistisch signifikant um 74% reduziert (Hazard Ratio [95%-KI] 0,26 [0,19; 0,37], p-Wert < 0,0001). Insgesamt waren nach der Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel nach 18 Monaten 52% der Patienten in der Zielpopulation noch am Leben, in der</p>	<p>Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer einen neuen indirekten Vergleich gegenüber der SCHOLAR-1 Studie unter Verwendung der 24-Monats-Daten der ZUMA-1 Studie ein (Datenschnitt vom 11. August 2018) ein. Dieser berücksichtigt auch die ITT-Population (FAS-Population) der ZUMA-1 Studie. Basierend auf der schriftlichen Stellungnahme konnte jedoch der Auswahlprozess der konkreten Vergleichspopulation für die Analyse des Gesamtüberlebens nicht nachvollzogen werden und es lagen weiterhin keine</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>SCHOLAR-1 waren es 14% der Patienten. Dies entspricht einer dramatischen Verbesserung der Prognose für diese Patienten. Auch die Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen auf die Therapie ist um ein Vielfaches und eindeutig statistisch signifikant gegenüber den in SCHOLAR-1 erhobenen Daten erhöht.</p> <p>Unter diesen Gesichtspunkten sollte das eindeutige Ergebnis der historischen Vergleiche in die Bewertung einfließen. Aus der Sicht von Celgene ergibt sich 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>Patientencharakteristika für die konkret selektierten Patientenpopulationen der SCHOLAR-1 Studie vor. Diese Angaben wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Nachgang zur mündlichen Anhörung nachgereicht.</p> <p>Der neu durchgeführte indirekte Vergleich basiert auf der „last refractory“-Analysepopulation (n= 593). Der pharmazeutische Unternehmer schließt Patienten mit primär refraktärer Erkrankung und einem dokumentierten ECOG-Status von >1 aus, wodurch sich eine Population von n= 416 ergibt. Patienten mit nicht bewertetem bzw. unbekanntem ECOG-Status sind weiterhin in der Analyse enthalten. Auf Basis der vorgelegten Unterlagen kann nicht beurteilt werden, ob die Anzahl ausgeschlossener Patienten mit ECOG >1 und primär refraktärer Erkrankung korrekt ist.</p> <p>Für die Analyse des Gesamtüberlebens schließt der pharmazeutische Unternehmer nur Patienten</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>mit einem dokumentierten Überlebensstatus zum letzten Follow-Up ein. Entsprechend den obigen Ausführungen wird für die vorliegende Bewertung auch für den indirekten Vergleich die Auswertung unter Berücksichtigung der ITT-Population als maßgeblich erachtet (n = 390). Zu dieser konkret selektierten Patientenpopulation liegen Patientencharakteristika vor.</p> <p>Insgesamt zeigt sich bei Betrachtung der Patientencharakteristika, dass die Patienten in der ZUMA-1 Studie im Median etwa 4 Jahre älter waren und ein größerer prozentualer Anteil der Patienten gemäß IPI ≥ 3 Risikofaktoren, ein weiter fortgeschrittenes Krankheitsstadium sowie eine größere Anzahl an vorangehenden Therapielinien aufweist. Es ergeben sich Unsicherheiten, da für die „last refractory“-Patientenpopulation der SCHOLAR-1 Studie bei einem großen Teil der Patienten der ECOG-Status, der IPI-Wert und das Krankheitsstadium nicht bewertet wurde. Allerdings lässt sich unter Berücksichtigung der vorgetragenen</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>Einschätzung medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren der prognostische Stellenwert dieser Faktoren vor dem Hintergrund der weit fortgeschrittenen Behandlungssituation nach mindestens zwei systemischen Vortherapien nicht abschließend beurteilen. Unsicherheiten ergeben sich auch aufgrund eines möglichen Selektionseffektes durch die Auswahl der auswertbaren Population der SCHOLAR-1 Studie und durch die historisch-zeitlich unterschiedliche Erhebung der Daten der SCHOLAR-1 Studie im Vergleich zur ZUMA-1 Studie.</p> <p>Trotz der beschriebenen Unsicherheiten und möglichen Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen wird der vorliegende indirekte historische Vergleich gegenüber der SCHOLAR-1 Studie, unter Berücksichtigung des nicht abschließend beurteilbaren prognostischen Stellenwertes des ECOG-Status, IPI-Wertes und des Krankheitsstadiums für den weiteren Therapieverlauf in der vorliegenden</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>Behandlungssituation sowie des weit fortgeschrittenen, überwiegend deterministischen Krankheitszustandes der hier untersuchten Patientenpopulation, als hinreichend valide für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erachtet.</p> <p>Im indirekten Vergleich zur SCHOLAR-1 Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Axi-Cel (Hazard Ratio = 0,30 [0,22; 0,41], $p < 0,0001$) für den Endpunkt Gesamtüberleben. Die 24-Monats-Überlebensrate für Patienten der ZUMA-1 Studie liegt bei 50 % im Vergleich zu 14 % bei Patienten der SCHOLAR-1 Studie. Dieser Effekt wird vom G-BA angesichts der schlechten Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf und des fortgeschrittenen Behandlungsstadiums sowie unter Berücksichtigung der oben dargelegten Erwägungen zur Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen derart gewertet, dass ein Effekt vorliegt, aber nicht quantifiziert werden kann.</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>Demnach kann zum einen aufgrund des per se hohen Verzerrungspotentials eines indirekten historischen Vergleichs und zum anderen zusätzlicher Unsicherheiten bezüglich der Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen, der kleinen Patientenzahlen, eines möglichen Selektionseffektes durch die Auswahl der auswertbaren Population der SCHOLAR-1 Studie und durch die historisch-zeitlich unterschiedliche Erhebung der Daten der SCHOLAR-1 Studie im Vergleich zur ZUMA-1 Studie, keine valide Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben erfolgen. Dies deckt sich auch mit den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren, wonach zwar eine Wirksamkeit von Axi-Cel in der hier umfassten stark vorbehandelten Patientenpopulation mit wenig Therapiealternativen gesehen, das Ausmaß des Zusatznutzens vor dem Hintergrund der derzeit vorhandenen Evidenz jedoch als</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>nicht quantifizierbar erachtet wird.</p> <p>Insgesamt wird für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß sich nicht quantifizieren lässt.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der ZUMA-1 Studie ist für die weiteren Endpunkte zur Morbidität und zu Nebenwirkungen keine vergleichende Bewertung möglich. Die Lebensqualität der Patienten wurde in der Studie ZUMA-1 nicht erhoben.</p> <p>Vor dem Hintergrund des weit fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadiums sowie der schlechten Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf wird in der Gesamtbewertung den vergleichenden Ergebnissen zum Gesamtüberleben ein hoher Stellenwert beigemessen. Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel aufgrund der derzeit noch limitierten Datenbasis auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und 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)
		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. 28 ff (DLBCL) S. 28 ff (PMBCL)	<p>Patientenrelevanz der Endpunkte ORR, CR, PR, PFS</p> <p>Mit dem Nutzendossier zu Axicabtagen-Ciloleucel legt der pU Unterlagen für Endpunkte vor, die vom G-BA in der Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant eingeschätzt werden.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>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 (ORR, CR, PR und PFS) werden daher als patientenrelevant betrachtet.</p>	<p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der ZUMA-1 Studie ist für die weiteren Endpunkte zur Morbidität und zu Nebenwirkungen keine vergleichende Bewertung möglich. Die Lebensqualität der Patienten wurde in der 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)
		ZUMA-1 nicht erhoben.
G-BA S. 28 f (DLBCL) S. 28 f (PMBCL)	<p>Anmerkung:</p> <p>Endpunkt Objektive Ansprechrate (objective response rate, ORR):</p> <p>Die objektive Ansprechrate ist definiert als das Auftreten eines vollständigen (CR) oder partiellen Ansprechens (PR) auf die Therapie zwischen der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel und dem jeweiligen Messzeitpunkt. Der Endpunkt komplette Remission (CR) ist bezogen auf die vorliegenden Anwendungsgebiete ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Die objektive Ansprechrate ist demnach aufgrund ihrer Relevanz für den Therapieablauf patientenrelevant.</p>	Siehe obige Ausführungen.
G-BA S. 28 f (DLBCL) S. 28 f (PMBCL)	<p>Anmerkung:</p> <p>Endpunkt komplette Remission (complete remission, CR):</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>So wird ein Ansprechen vor autoSZT 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</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>(DGHO 2018a; NCCN 2016, 2018). 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 2018a; NCCN 2016, 2018; 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 kurativer Intention werden nicht angegeben (Tilly 2015).</p>	<p>Siehe obige Ausführungen.</p>
<p>G-BA S. 28 ff (DLBCL) S. 28 ff (PMBCL)</p>	<p>Anmerkung: Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS)</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</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>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 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 Endpunkte als gerechtfertigt und möglich an. Wie in der</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

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

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. 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.
3. 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, abgerufen am: 03.01.2019.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2018a. *Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom: Leitlinie Stand: November 2018*. ICD10: C83.3. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@view/pdf/index.pdf>, abgerufen am: 03.01.2019.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2018b. *Graft-versus-Host Erkrankung, akut. Leitlinie Stand: März 2018*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-akut/@@view/pdf/index.pdf>, abgerufen am: 08.02.2019.
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, abgerufen am: 14.01.2019.
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, abgerufen am: 14.01.2019.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. *Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf, abgerufen am: 14.02.2019.
9. 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/nichtmedikamentoeseverfahren/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.

10. Kite a. G. C. 2018. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Axicabtagen-Ciloleucel (YESCARTA®): Modul 3 A*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2738/2018-10-31_Modul3_Axicabtagen-Ciloleucel.pdf, abgerufen am: 08.02.2019.
11. Kite a. G. C. 2019. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Axicabtagen-Ciloleucel (YESCARTA®): Modul 4 A*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2739/2018-10-31_Modul4A_Axicabtagen-Ciloleucel.pdf, abgerufen am: 08.02.2019.
12. 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.
13. Kuba A. und Raida L. 2018. *Graft versus Host Disease: From Basic Pathogenic Principles to DNA Damage Response and Cellular Senescence*. Mediators of inflammation 2018, S. 9451950.
14. Miyazaki K. 2016. *Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Review Artikel*. J Clin Exp Hematop 56 (2), S. 79–88.
15. 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.
16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018. *B-Cell Lymphomas: Version 1.2019*. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf, abgerufen am: 29.01.2019.
17. 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.
18. 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.
19. 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.

5.8 Stellungnahme der Roche Pharma GmbH

Datum	21. Februar 2019
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleuceel (YESCARTA®)
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: 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)
25	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Berücksichtigung des aktuellen Datenschnittes (Updateanalyse vom 11. August 2017) ist im Sinne der Verwendung aktueller Evidenz richtig.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Keine</p>	<p>In seinem initialen Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer die Daten der a priori geplanten Primäranalyse als auch der post hoc durchgeführten Update-Analyse vom 11. August 2017, in der die Patienten 12 Monate nachbeobachtet wurden, vor. Der Datenschnitt der ZUMA-1 Studie vom 11. August 2017 lag der Zulassung zugrunde. Allerdings sind zu diesem Datenschnitt für essentielle Informationen zum Studienverlauf und zu Studienergebnissen für die Lymphomentitäten TFL und PMBCL keine separaten Auswertungen bezogen auf die FAS-Population vorhanden. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer zum Zwecke der Einbeziehung in die Nutzenbewertung die Daten der Update-Analyse mit 24-Monaten Nachbeobachtung (Datenschnitt 11. August 2018) vor. Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers waren diese Daten erst nach Einreichung des Nutzenbewertungsdossiers am 31. Oktober 2018 verfügbar. Für diesen Datenschnitt liegen umfassendere Auswertungen zu den einzelnen Lymphomentitäten</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)
		bezogen auf die FAS-Population vor. Zudem wird dieser Datenschnitt laut EPAR ¹ der europäischen Zulassungsbehörde zur Beurteilung der Dauerhaftigkeit der Effekte von Axi-Cel im Rahmen der Risikominimierungsmaßnahmen zur Verfügung gestellt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher, unter Berücksichtigung des längeren Beobachtungszeitraums und der für die Nutzenbewertung relevanten umfassenderen Auswertungen zu den einzelnen Lymphomentitäten, der Datenschnitt vom 11. August 2018 zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Axi-Cel herangezogen.
79	Anmerkung: Nutzenbewertung G-BA: „Hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studienpopulation mit der Zulassungspopulation ist generell anzumerken, dass bei der Studienpopulation nur Studienteilnehmer mit einem ECOG-Status von 0 oder 1 eingeschlossen wurden. Es könnten aber auch Patienten mit einem höheren ECOG-Status mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt werden. Unklar ist, ob die	

¹ European Public Assessment Report (EPAR) - YESCARTA® (22. Juni 2018)

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>Aussagen der Patienten mit ECOG 0 oder 1 auf Patienten mit höherem ECOG-Status übertragbar sind. Hierzu kann keine Aussage getroffen werden, obwohl die Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst sind.“</p> <p>Ogleich keine Daten spezifisch für Patienten mit ECOG Status 0 oder 1 vorliegen, gibt es Hinweise aus einer retrospektiven Analyse, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf eine Gesamtpopulation, welche auch Patienten mit ECOG Status 2-4 umfasst, vertretbar ist.</p> <p>Hierzu wurden jüngst Daten aus einer Studie vorgestellt, welche von einem Konsortium US-amerikanischer akademischer Zentren durchgeführt wurde [1]. Es wurden Patienten eingeschlossen, die in den jeweiligen Zentren leukapherisiert worden waren, mit der Intention kommerziell erworbenes Axicabtagen-Ciloleucel zu verabreichen. In diesem Zusammenhang ist es relevant, dass Patienten nicht aufgrund eines hohen ECOG Status</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>ausgeschlossen wurden. So hatten 14% der Patienten einen ECOG-Status von 2 und 4% einen ECOG-Status von 3 oder 4. Insgesamt waren die Ergebnisse zu Wirksamkeit (u.a. Ansprechraten, Gesamtüberleben) wie auch Sicherheit (u.a. Zytokin-Freisetzungssyndrom, neurologische Ereignisse, Todesfälle infolge UE) denen der ZUMA-1 Studie sehr ähnlich. Daraus schlossen die Autoren, dass die Ergebnisse auf den Versorgungskontext übertragbar sein, wenngleich eine Limitierung durch eine kurze Nachbeobachtungszeit gesehen wurde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Im Hinblick auf den ECOG-Status ist es vertretbar, die Ergebnisse der Studienpopulation auf die Zulassungspopulation zu übertragen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Literaturverzeichnis

- (1) Nastoupil et al. 2018. Axicabtagene Ciloleucel (Axi-cel) CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma: Real World Experience [Abstract]. ASH Annual Meeting 2018.

5.9 Stellungnahme des vfa

Datum	22.02.2019
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel (YESCARTA®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin 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>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.02.2019 eine von der Geschäftsstelle des G-BA erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (YESCARTA®) von Kite, a Gilead Company veröffentlicht. Bei Axicabtagen-Ciloleucel handelt es um ein Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) mit einem Orphan Drug-Status und zugleich um die zweite CAR-T-Zell-Therapie in der Nutzenbewertung.</p> <p>Die Therapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.</p> <p>Die Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle zu beiden Anwendungsgebieten wurde auf Grundlage der gleichen einarmigen Studie ZUMA-1 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>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzentragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>In ihrer Nutzenbewertung schließt die G-BA-Geschäftsstelle einen Großteil der vorliegenden Evidenz aus. Zum einen ist festzustellen, dass die Ergebnisse aus mehreren historischen Vergleichen gänzlich</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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. wie die objektive Ansprechrate, vollständiges Ansprechen oder PFS) aus. Alle diese Endpunkte seien nach Auffassung der G-BA-Geschäftsstelle nicht patientenrelevant.</p> <p>Angesichts der konsistenten und großen positiven Effekte, wie z.B. einer deutlichen Verlängerung der Überlebensdauer, ist das Vorgehen der G-BA-Geschäftsstelle kritisch zu hinterfragen. Die Ergebnisse der historischen Vergleiche sind nach Auffassung des vfa für die Nutzenbewertung relevant und sollten nicht ignoriert werden.</p> <p>Generell ist dabei zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p> <p>Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die vorgelegten indirekten Vergleiche in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen sind. Zudem sind auch die nutzentragenden Studienendpunkten (wie Rezidivfreies Überleben, Ereignisfreies Überleben, Remissionsdauer, Komplettes Ansprechen oder Gesamtansprechrate) in der Nutzenbewertung als patientenrelevant anzuerkennen und zu berücksichtigen.</p>	<p>Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer einen neuen indirekten Vergleich gegenüber der SCHOLAR-1 Studie unter Verwendung der 24-Monats-Daten der ZUMA-1 Studie ein (Datenschnitt vom 11. August 2018) ein. Dieser berücksichtigt auch die ITT-Population (FAS-Population) der ZUMA-1</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studie. Basierend auf der schriftlichen Stellungnahme konnte jedoch der Auswahlprozess der konkreten Vergleichspopulation für die Analyse des Gesamtüberlebens nicht nachvollzogen werden und es lagen weiterhin keine Patientencharakteristika für die konkret selektierten Patientenpopulationen der SCHOLAR-1 Studie vor. Diese Angaben wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Nachgang zur mündlichen Anhörung nachgereicht.</p> <p>Der neu durchgeführte indirekte Vergleich basiert auf der „last refractory“-Analysepopulation (n= 593). Der pharmazeutische Unternehmer schließt Patienten mit primär refraktärer Erkrankung und einem dokumentierten ECOG-Status von >1 aus, wodurch sich eine Population von n= 416 ergibt. Patienten mit nicht bewertetem bzw. unbekanntem ECOG-Status sind weiterhin in der Analyse enthalten. Auf Basis der vorgelegten Unterlagen kann nicht beurteilt werden, ob die Anzahl ausgeschlossener Patienten mit ECOG >1 und primär refraktärer Erkrankung korrekt ist.</p> <p>Für die Analyse des Gesamtüberlebens schließt der pharmazeutische Unternehmer nur Patienten mit einem dokumentierten Überlebensstatus zum letzten Follow-Up ein. Entsprechend den obigen Ausführungen wird für die vorliegende Bewertung auch für den indirekten Vergleich die Auswertung unter Berücksichtigung der ITT-Population als maßgeblich erachtet (n = 390). Zu dieser konkret selektierten Patientenpopulation liegen Patientencharakteristika vor.</p> <p>Insgesamt zeigt sich bei Betrachtung der Patientencharakteristika, dass die Patienten in der ZUMA-1 Studie im Median etwa 4 Jahre älter waren</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und ein größerer prozentualer Anteil der Patienten gemäß IPI ≥ 3 Risikofaktoren, ein weiter fortgeschrittenes Krankheitsstadium sowie eine größere Anzahl an vorangehenden Therapielinien aufweist. Es ergeben sich Unsicherheiten, da für die „last refractory“-Patientenpopulation der SCHOLAR-1 Studie bei einem großen Teil der Patienten der ECOG-Status, der IPI-Wert und das Krankheitsstadium nicht bewertet wurde. Allerdings lässt sich unter Berücksichtigung der vorgetragenen Einschätzung medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren der prognostische Stellenwert dieser Faktoren vor dem Hintergrund der weit fortgeschrittenen Behandlungssituation nach mindestens zwei systemischen Vortherapien nicht abschließend beurteilen. Unsicherheiten ergeben sich auch aufgrund eines möglichen Selektionseffektes durch die Auswahl der auswertbaren Population der SCHOLAR-1 Studie und durch die historisch-zeitlich unterschiedliche Erhebung der Daten der SCHOLAR-1 Studie im Vergleich zur ZUMA-1 Studie.</p> <p>Trotz der beschriebenen Unsicherheiten und möglichen Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen wird der vorliegende indirekte historische Vergleich gegenüber der SCHOLAR-1 Studie, unter Berücksichtigung des nicht abschließend beurteilbaren prognostischen Stellenwertes des ECOG-Status, IPI-Wertes und des Krankheitsstadiums für den weiteren Therapieverlauf in der vorliegenden Behandlungssituation sowie des weit fortgeschrittenen, überwiegend deterministischen Krankheitszustandes der hier untersuchten Patientenpopulation, als hinreichend valide für die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erachtet.</p> <p>Im indirekten Vergleich zur SCHOLAR-1 Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Axi-Cel (Hazard Ratio = 0,30 [0,22; 0,41], $p < 0,0001$) für den Endpunkt Gesamtüberleben. Die 24-Monats-Überlebensrate für Patienten der ZUMA-1 Studie liegt bei 50 % im Vergleich zu 14 % bei Patienten der SCHOLAR-1 Studie. Dieser Effekt wird vom G-BA angesichts der schlechten Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf und des fortgeschrittenen Behandlungsstadiums sowie unter Berücksichtigung der oben dargelegten Erwägungen zur Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen derart gewertet, dass ein Effekt vorliegt, aber nicht quantifiziert werden kann.</p> <p>Demnach kann zum einen aufgrund des per se hohen Verzerrungspotentials eines indirekten historischen Vergleichs und zum anderen zusätzlicher Unsicherheiten bezüglich der Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen, der kleinen Patientenzahlen, eines möglichen Selektionseffektes durch die Auswahl der auswertbaren Population der SCHOLAR-1 Studie und durch die historisch-zeitlich unterschiedliche Erhebung der Daten der SCHOLAR-1 Studie im Vergleich zur ZUMA-1 Studie, keine valide Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben erfolgen. Dies deckt sich auch mit den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren, wonach zwar eine Wirksamkeit von Axi-Cel in der hier umfassten stark vorbehandelten Patientenpopulation mit wenig Therapiealternativen gesehen, das Ausmaß des Zusatznutzens vor dem Hintergrund der derzeit vorhandenen Evidenz jedoch als nicht quantifizierbar erachtet</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wird.</p> <p>Insgesamt wird für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß sich nicht quantifizieren lässt.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der ZUMA-1 Studie ist für die weiteren Endpunkte zur Morbidität und zu Nebenwirkungen keine vergleichende Bewertung möglich. Die Lebensqualität der Patienten wurde in der Studie ZUMA-1 nicht erhoben.</p> <p>Vor dem Hintergrund des weit fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadiums sowie der schlechten Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf wird in der Gesamtbewertung den vergleichenden Ergebnissen zum Gesamtüberleben ein hoher Stellenwert beigemessen. Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel aufgrund der derzeit noch limitierten Datenbasis 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>Der indirekte historische Vergleich gegenüber 15 publizierten Studien wurde vom pharmazeutischen Unternehmer mittels eines meta-analytischen Modells mit festen und zufälligen Effekten durchgeführt, wobei der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich die Daten der mITT-Population der ZUMA-1 Studie berücksichtigt. Die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleichspopulationen umfassen 6 Studien mit Daten zu bisher in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln und 9 Studien mit Daten zur allogenen SZT.</p> <p>Von den 6 Studien mit Daten zu bisher in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln liegen ausschließlich für die Patientenpopulation der Studie von Eyre et al. (2016), bei der die Gesamtpopulation im Rahmen des indirekten Vergleichs berücksichtigt wird, Angaben zu Patientencharakteristika vor. Dabei zeigen sich relevante Unterschiede der Patientencharakteristika im Vergleich zur ZUMA-1 Studie, beispielweise bezüglich des Alters der Patienten. Von den weiteren 5 Studien mit Daten zu bisher in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln wurden nur Teilpopulationen für den indirekten Vergleich ausgewählt. Für diese konkret selektierten Teilpopulationen liegen keine Patientencharakteristika vor, sodass die Vergleichbarkeit zur ZUMA-1 Studie nicht beurteilt werden kann.</p> <p>Für die 9 Studien mit Daten zur allogenen SZT fehlen gleichermaßen Angaben zu relevanten Patientencharakteristika der konkret selektierten Vergleichspopulationen (Armand et al. (2008)) oder die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen ist nicht gegeben, beispielsweise aufgrund wesentlicher Unterschiede im Alter der Patienten (Avivi et al. (2014); Lazarus et al. (2010); Ghobadi et al. (2015); Rigacci et al. (2012) und von Kampen et al. (2011)). Hinzu kommt, dass das Charakteristikum „Alter“ in den Studien teilweise anders definiert ist als in der ZUMA-1 Studie.</p> <p>Insgesamt ergeben sich relevante Unsicherheiten aufgrund der</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>fehlenden Angaben zu den Patientencharakteristika bzw. relevanter Unterschiede zwischen den Patientencharakteristika der Studien. Darüber hinaus bezieht sich der indirekte Vergleich gegenüber den 15 publizierten Studien ausschließlich auf die 12-Monats-Daten der ZUMA-1 Studie, wodurch hinreichend valide Schlussfolgerungen zu langfristigen Effekten von Axi-Cel nicht möglich sind. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte ist nicht davon auszugehen, dass der vorliegende indirekte historische Vergleich einen relevanten, weitergehenden Erkenntnisgewinn im Gegensatz zu dem als hinreichend valide beurteilten indirekten Vergleich gegenüber der SCHOLAR-1 Studie liefern kann. Aufgrund der beschriebenen Gesichtspunkte wird der indirekte Vergleich gegenüber den 15 publizierten Studien für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

Literatur:

5.10 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	22. Februar 2019
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel (YESCARTA®)
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Axicabtagen-Ciloleucel ist für die Behandlung von <i><erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien></i> zugelassen.</p> <p>Im Folgendem nimmt Novartis Pharma GmbH Stellung zu der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu der Indikation DLBCL (2018-11-01-D-406) [1] sowie die IQWiG-Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (IQWiG-Bericht Nr. 715) [2].</p>	
<p>Patientenrelevanz von Endpunkten zu Ansprechen</p> <p>In der Nutzenbewertung wurden in Tabelle 4 unter 2.5.1 folgende Endpunkte als nicht patientenrelevant eingestuft:</p> <p>Objektive Ansprechrate (ORR) Progressionsfreies Überleben (PFS) Dauer des Ansprechens (DOR) Bestes Ansprechen</p> <p>Aus Sicht von Novartis sind diese Endpunkte jedoch patientenrelevant. Auch das IQWiG stellt im Vorbericht zur Bewertung der alloSZT bei aggressivem B-NHL und T-NHL 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“ [3]. Die damit verbundenen Endpunkte (Ansprechrate, Remissionsdauer, Progressionsfreies Überleben, Ereignisfreies Überleben) werden daher als</p>	

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>patientenrelevant betrachtet [3]. Auch der G-BA hat im Nutzenbewertungsverfahren nach §35a SGB V von Pertuzumab zur neoadjuvanten Behandlung des Brustkreb festgestellt, dass „Rezidive [...] als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit des Versuchs der Heilung der Erkrankung in der bewertungsgegenständlichen Indikation patientenrelevant (sind).“ [4] Da das DLBCL zu den aggressiven B-NHL-Erkrankungen zählt und die Therapie des DLBCL mit kurativer Intention erfolgt, werden die genannten progressions- bzw. rezidivbezogenen Endpunkte als patientenrelevant eingestuft.</p> <p>Klinische Daten im relevanten Anwendungsgebiet unterstützen diese Einschätzung der Patientenrelevanz. Das Erreichen einer Remission wird als Voraussetzung für eine mögliche Heilung gesehen [5]. Es besteht eine Korrelation mit dem Gesamtüberleben. Patienten mit einer Komplettremission nach Salvage-Chemotherapie zeigten ein deutlich besseres Zweijahres-Überleben als Patienten, die refraktär auf die Behandlung waren [6]. Das mediane Überleben bei Patienten mit r/r DLBCL lag bei 14,9 Monaten, wenn mit Salvage-Therapie eine Komplettremission (CR) erreicht werden konnte. Wurde nur eine Teilremission (PR) erreicht, lag das mediane Überleben lediglich bei 6,9 Monaten. Bei Patienten, die kein Ansprechen erreichen konnten, lag das mediane Gesamtüberleben nur noch bei 4,6 Monaten [7]. Da die Qualität des Therapieansprechens, insbesondere ein tiefes Ansprechen (CR), demnach mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert ist, wird aus Sicht von Novartis die Ansprechrate als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft.</p> <p>Fazit: Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind die Endpunkte zum Ansprechen patientenrelevant.</p>	<p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung des Ansprechens bzw. der Rate an kompletten Remissionen</p>

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und des PFS nicht möglich.
<p>Historischer Vergleich</p> <p>Bei Patienten im betrachteten Anwendungsgebiet (r/r DLBCL) handelt es sich um eine schwerkranke Population mit einem medianen Überleben von wenigen Monaten. Die historische Kontrolle SCHOLAR Studie [7] umfasst Patienten im relevanten Alterssegment, Krankheitsstatus und Vortherapien und entspricht dadurch dem Versorgungskontext. Aus Sicht von Novartis wurde ist die SCHOLAR Studie eine relevante Kontrolle und ist als historischer Vergleich geeignet.</p> <p>Fazit: Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die SCHOLAR Studie als historischer Vergleich adäquat gewählt.</p>	<p>Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer einen neuen indirekten Vergleich gegenüber der SCHOLAR-1 Studie unter Verwendung der 24-Monats-Daten der ZUMA-1 Studie ein (Datenschnitt vom 11. August 2018) ein. Dieser berücksichtigt auch die ITT-Population (FAS-Population) der ZUMA-1 Studie. Basierend auf der schriftlichen Stellungnahme konnte jedoch der Auswahlprozess der konkreten Vergleichspopulation für die Analyse des Gesamtüberlebens nicht nachvollzogen werden und es lagen weiterhin keine Patientencharakteristika für die konkret selektierten Patientenpopulationen der SCHOLAR-1 Studie vor. Diese Angaben wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Nachgang zur mündlichen Anhörung nachgereicht.</p> <p>Der neu durchgeführte indirekte Vergleich basiert auf der „last refractory“-Analysepopulation (n= 593). Der pharmazeutische Unternehmer schließt Patienten mit primär refraktärer Erkrankung und einem dokumentierten ECOG-Status von >1 aus, wodurch sich eine</p>

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Population von n= 416 ergibt. Patienten mit nicht bewertetem bzw. unbekanntem ECOG-Status sind weiterhin in der Analyse enthalten. Auf Basis der vorgelegten Unterlagen kann nicht beurteilt werden, ob die Anzahl ausgeschlossener Patienten mit ECOG >1 und primär refraktärer Erkrankung korrekt ist.</p> <p>Für die Analyse des Gesamtüberlebens schließt der pharmazeutische Unternehmer nur Patienten mit einem dokumentierten Überlebensstatus zum letzten Follow-Up ein. Entsprechend den obigen Ausführungen wird für die vorliegende Bewertung auch für den indirekten Vergleich die Auswertung unter Berücksichtigung der ITT-Population als maßgeblich erachtet (n = 390). Zu dieser konkret selektierten Patientenpopulation liegen Patientencharakteristika vor.</p> <p>Insgesamt zeigt sich bei Betrachtung der Patientencharakteristika, dass die Patienten in der ZUMA-1 Studie im Median etwa 4 Jahre älter waren und ein größerer prozentualer Anteil der Patienten gemäß IPI ≥ 3 Risikofaktoren, ein weiter fortgeschrittenes Krankheitsstadium sowie eine größere Anzahl an vorangehenden Therapielinien aufweist. Es ergeben sich Unsicherheiten, da für die „last refractory“-Patientenpopulation der SCHOLAR-1 Studie bei einem großen Teil der Patienten der ECOG-Status, der IPI-Wert und das Krankheitsstadium nicht bewertet wurde. Allerdings lässt sich unter Berücksichtigung der vorgetragenen Einschätzung medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren der prognostische Stellenwert dieser Faktoren vor dem Hintergrund der weit fortgeschrittenen Behandlungssituation nach mindestens zwei systemischen Vortherapien nicht abschließend beurteilen.</p>

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unsicherheiten ergeben sich auch aufgrund eines möglichen Selektionseffektes durch die Auswahl der auswertbaren Population der SCHOLAR-1 Studie und durch die historisch-zeitlich unterschiedliche Erhebung der Daten der SCHOLAR-1 Studie im Vergleich zur ZUMA-1 Studie.</p> <p>Trotz der beschriebenen Unsicherheiten und möglichen Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen wird der vorliegende indirekte historische Vergleich gegenüber der SCHOLAR-1 Studie, unter Berücksichtigung des nicht abschließend beurteilbaren prognostischen Stellenwertes des ECOG-Status, IPI-Wertes und des Krankheitsstadiums für den weiteren Therapieverlauf in der vorliegenden Behandlungssituation sowie des weit fortgeschrittenen, überwiegend deterministischen Krankheitszustandes der hier untersuchten Patientenpopulation, als hinreichend valide für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erachtet.</p> <p>Im indirekten Vergleich zur SCHOLAR-1 Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Axi-Cel (Hazard Ratio = 0,30 [0,22; 0,41], $p < 0,0001$) für den Endpunkt Gesamtüberleben. Die 24-Monats-Überlebensrate für Patienten der ZUMA-1 Studie liegt bei 50 % im Vergleich zu 14 % bei Patienten der SCHOLAR-1 Studie. Dieser Effekt wird vom G-BA angesichts der schlechten Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf und des fortgeschrittenen Behandlungsstadiums sowie unter Berücksichtigung der oben dargelegten Erwägungen zur Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen derart gewertet, dass ein Effekt vorliegt, aber nicht quantifiziert werden kann.</p>

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Demnach kann zum einen aufgrund des per se hohen Verzerrungspotentials eines indirekten historischen Vergleichs und zum anderen zusätzlicher Unsicherheiten bezüglich der Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen, der kleinen Patientenzahlen, eines möglichen Selektionseffektes durch die Auswahl der auswertbaren Population der SCHOLAR-1 Studie und durch die historisch-zeitlich unterschiedliche Erhebung der Daten der SCHOLAR-1 Studie im Vergleich zur ZUMA-1 Studie, keine valide Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben erfolgen. Dies deckt sich auch mit den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren, wonach zwar eine Wirksamkeit von Axi-Cel in der hier umfassten stark vorbehandelten Patientenpopulation mit wenig Therapiealternativen gesehen, das Ausmaß des Zusatznutzens vor dem Hintergrund der derzeit vorhandenen Evidenz jedoch als nicht quantifizierbar erachtet wird.</p> <p>Insgesamt wird für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß sich nicht quantifizieren lässt.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der ZUMA-1 Studie ist für die weiteren Endpunkte zur Morbidität und zu Nebenwirkungen keine vergleichende Bewertung möglich. Die Lebensqualität der Patienten wurde in der Studie ZUMA-1 nicht erhoben.</p> <p>Vor dem Hintergrund des weit fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadiums sowie der schlechten Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf wird in der Gesamtbewertung den vergleichenden</p>

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ergebnissen zum Gesamtüberleben ein hoher Stellenwert beigemessen. Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel aufgrund der derzeit noch limitierten Datenbasis 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>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

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

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Axicabtagen-Ciloleucel; AWG A: rezidiviertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL); AWG B: rezidiviertes oder refraktäres primär mediastinales B-Zell-Lymphom (PMBCL). 2019 [abgerufen am 19.02.2019]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2741/2018-11-01_Nutzenbewertung-G-BA_Axicabtagen-Ciloleucel-D-406.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 715: Axicabtagen-Ciloleucel (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. 2019 [abgerufen am 19.02.2019]. Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/G18-18_Axicabtagen-Ciloleucel_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen. Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung). Auftrag: N17-02. 2018 [abgerufen am 19.02.2019]. Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/N17-02_Allogene-Stammzelltransplantation-bei-aggressivem-B-NHL-und-T-NHL_Vorbericht_V1-0.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet). 2016 [abgerufen am 19.02.2019]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3610/2016-02-18_AM-TL-XII_Pertuzumab-nAWG_2015-09-01-D-177_TrG.pdf.
5. Hunter BD, Herr M, Meacham PJ, Barlasakar F, Evans AG, Burack WR, et al. Late Relapses After High-dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation in Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma in the Rituximab Era. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017;17(3):145-51.
6. Vose JM, Carter SL, Burns LJ, Ayala E, Press OW, Moskowitz CH, et al. Randomized Phase III Trial of 131iodine-Tositumomab (Bexxar)/Carmustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan (BEAM) Vs. Rituximab/BEAM and Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): No Difference in Progression-Free (PFS) or Overall Survival (OS). *Blood.* 2011;118(21):Abstract 661.
7. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood.* 2017;130(16):1800-8.

5.11 Stellungnahme des BPI

Datum	19. Februar 2019
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)) / Yescarta®
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>Besondere Fallkonstellation</p> <p>Der Indikationsbereich von Axicabtagen-Ciloleucel 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-Lymphom (DLBCL) und des primären mediastinalen großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) dar. Die Behandlungserfolge sind in dem vorliegenden Erkrankungsstadium für die meisten Patienten durchschlagend. Insbesondere der Datenschnitt nach 24 Monaten weist auf das kurative Potential von Axicabtagen-Ciloleucel hin, ausgehend von einer Betrachtung des OS nach 24 Monaten. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte Daten aus einer pivotalen, prospektiven, offenen, multizentrischen, einarmigen Phase-I/II-Studie vor.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
<p>Aufteilung in zwei Verfahren</p> <p>Die Aufteilung der einen, dem Verfahren zugrundeliegenden Studie in zwei Nutzenbewertungen erscheint atypisch, da bspw. ein Sonderfall nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 3 VerfO nicht vorliegt – es wurde ein Präparat gleichzeitig mit/in zwei Anwendungsgebieten in den Verkehr gebracht.</p> <p>Eine angemessene Analyse des Sachverhaltes könnte auch über eine Klassifizierung in Subgruppen erfolgen, welche keineswegs die Wertigkeit einer Patientenpopulation schmälern.</p>	<p>Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „YESCARTA wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.“ In dem zu betrachteten Anwendungsgebiet wurden daher zwei Patientengruppen unterschieden:</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a) Erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien</p> <p>b) Erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien</p> <p>Entsprechend den Ausführungen im EPAR² ähneln sich die Patienten mit DLBCL, TFL und PMBCL hinsichtlich Pathogenese, Behandlung und Prognose der Erkrankung. Des Weiteren zeigt die Studie ZUMA-1 gleichartige Ergebnisse für Patienten mit DLBCL, TFL und PMBCL. Da Patienten mit PMBCL nur etwa 8 % der Gesamtpopulation der ZUMA-1 Studie ausmachen, werden auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation für Patienten mit DLBCL bzw. TFL vom G-BA als repräsentativ erachtet. Zudem wurden im Rahmen des Zulassungsverfahrens seitens der europäischen Zulassungsbehörde zusätzlich zu den Einzelergebnissen der Kohorte 1 und 2 die Gesamtergebnisse der ZUMA-1 Studie für die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Axi-Cel sowohl für Patienten mit r/r DLBCL als auch mit r/r PMBCL herangezogen². Unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Aspekte und der Seltenheit der Lymphomentität PMBCL werden daher in der vorliegenden Bewertung auch die Gesamtergebnisse der ZUMA-1 Studie, welche alle drei Lymphomentitäten miteinschließen, für die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Patientenpopulation mit r/r DLBCL als auch mit r/r PMBCL berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beherrschbares Sicherheitsprofil</p> <p>Mit Axicabtagen-Ciloleucel liegt im Indikationsgebiet erstmals eine womöglich kurative Behandlungsoption vor. Eine adäquate Bewertung von Axicabtagen-Ciloleucel muss daher die bis dato bestehenden Therapiealternativen berücksichtigen, insbesondere da die Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel erst in der „dritten Linie“ erfolgt.</p> <p>Während andere mögliche Therapieoptionen mit schweren, teils langanhaltenden Nebenwirkungen und einer hohen behandlungsbedingten Sterblichkeitsrate assoziiert sind, ist eine behandlungsassoziierte Mortalität bei Axicabtagen-Ciloleucel praktisch nicht gegeben.</p> <p>Während die mit anderen Therapieoptionen assoziierten Nebenwirkungen möglicherweise lebenslange Einschränkungen mit sich bringen, sind Nebenwirkungen von Axicabtagen-Ciloleucel in der Regel von begrenzter Dauer, reversibel und von den Fachärzten beherrschbar. Die Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel erfolgt in spezialisierten Zentren, die insbesondere für die richtige Behandlung der Nebenwirkungen geschult worden sind.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
<p>Historischer Vergleich</p> <p>Eine vergleichende Studie ist in der vorliegenden Therapiesituation ethisch-moralisch nicht vertretbar.</p> <p>Da bereits in der frühen Phase der klinischen Studien Hinweise auf eine</p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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, deren Ergebnisse auf Patientenebene präsentiert werden können.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Therapiesituation bildet der historische Vergleich die beste verfügbare Evidenz, die herangezogen werden kann – insbesondere was die Behandlung von Patienten mit diffus oder primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom ab der „dritten Linie“ anbelangt.</p>	<p>Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer einen neuen indirekten Vergleich gegenüber der SCHOLAR-1 Studie unter Verwendung der 24-Monats-Daten der ZUMA-1 Studie ein (Datenschnitt vom 11. August 2018) ein. Dieser berücksichtigt auch die ITT-Population (FAS-Population) der ZUMA-1 Studie. Basierend auf der schriftlichen Stellungnahme konnte jedoch der Auswahlprozess der konkreten Vergleichspopulation für die Analyse des Gesamtüberlebens nicht nachvollzogen werden und es lagen weiterhin keine Patientencharakteristika für die konkret selektierten Patientenpopulationen der SCHOLAR-1 Studie vor. Diese Angaben wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Nachgang zur mündlichen Anhörung nachgereicht.</p> <p>Der neu durchgeführte indirekte Vergleich basiert auf der „last refractory“-Analysepopulation (n= 593). Der pharmazeutische Unternehmer schließt Patienten mit primär refraktärer Erkrankung und einem dokumentierten ECOG-Status von >1 aus, wodurch sich eine Population von n= 416 ergibt. Patienten mit nicht bewertetem bzw. unbekanntem ECOG-Status sind weiterhin in der Analyse enthalten. Auf Basis der vorgelegten Unterlagen kann nicht beurteilt werden, ob die Anzahl ausgeschlossener Patienten mit ECOG >1 und primär</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>refraktärer Erkrankung korrekt ist.</p> <p>Für die Analyse des Gesamtüberlebens schließt der pharmazeutische Unternehmer nur Patienten mit einem dokumentierten Überlebensstatus zum letzten Follow-Up ein. Entsprechend den obigen Ausführungen wird für die vorliegende Bewertung auch für den indirekten Vergleich die Auswertung unter Berücksichtigung der ITT-Population als maßgeblich erachtet (n = 390). Zu dieser konkret selektierten Patientenpopulation liegen Patientencharakteristika vor.</p> <p>Insgesamt zeigt sich bei Betrachtung der Patientencharakteristika, dass die Patienten in der ZUMA-1 Studie im Median etwa 4 Jahre älter waren und ein größerer prozentualer Anteil der Patienten gemäß IPI ≥ 3 Risikofaktoren, ein weiter fortgeschrittenes Krankheitsstadium sowie eine größere Anzahl an vorangehenden Therapielinien aufweist. Es ergeben sich Unsicherheiten, da für die „last refractory“-Patientenpopulation der SCHOLAR-1 Studie bei einem großen Teil der Patienten der ECOG-Status, der IPI-Wert und das Krankheitsstadium nicht bewertet wurde. Allerdings lässt sich unter Berücksichtigung der vorgetragenen Einschätzung medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren der prognostische Stellenwert dieser Faktoren vor dem Hintergrund der weit fortgeschrittenen Behandlungssituation nach mindestens zwei systemischen Vortherapien nicht abschließend beurteilen. Unsicherheiten ergeben sich auch aufgrund eines möglichen Selektionseffektes durch die Auswahl der auswertbaren Population der SCHOLAR-1 Studie und durch die historisch-zeitlich unterschiedliche Erhebung der Daten der SCHOLAR-1 Studie im Vergleich zur ZUMA-1</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studie.</p> <p>Trotz der beschriebenen Unsicherheiten und möglichen Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen wird der vorliegende indirekte historische Vergleich gegenüber der SCHOLAR-1 Studie, unter Berücksichtigung des nicht abschließend beurteilbaren prognostischen Stellenwertes des ECOG-Status, IPI-Wertes und des Krankheitsstadiums für den weiteren Therapieverlauf in der vorliegenden Behandlungssituation sowie des weit fortgeschrittenen, überwiegend deterministischen Krankheitszustandes der hier untersuchten Patientenpopulation, als hinreichend valide für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erachtet.</p> <p>Im indirekten Vergleich zur SCHOLAR-1 Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Axi-Cel (Hazard Ratio = 0,30 [0,22; 0,41], $p < 0,0001$) für den Endpunkt Gesamtüberleben. Die 24-Monats-Überlebensrate für Patienten der ZUMA-1 Studie liegt bei 50 % im Vergleich zu 14 % bei Patienten der SCHOLAR-1 Studie. Dieser Effekt wird vom G-BA angesichts der schlechten Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf und des fortgeschrittenen Behandlungsstadiums sowie unter Berücksichtigung der oben dargelegten Erwägungen zur Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen derart gewertet, dass ein Effekt vorliegt, aber nicht quantifiziert werden kann.</p> <p>Demnach kann zum einen aufgrund des per se hohen Verzerrungspotentials eines indirekten historischen Vergleichs und zum anderen zusätzlicher Unsicherheiten bezüglich der Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen, der kleinen</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientenzahlen, eines möglichen Selektionseffektes durch die Auswahl der auswertbaren Population der SCHOLAR-1 Studie und durch die historisch-zeitlich unterschiedliche Erhebung der Daten der SCHOLAR-1 Studie im Vergleich zur ZUMA-1 Studie, keine valide Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben erfolgen. Dies deckt sich auch mit den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren, wonach zwar eine Wirksamkeit von Axi-Cel in der hier umfassten stark vorbehandelten Patientenpopulation mit wenig Therapiealternativen gesehen, das Ausmaß des Zusatznutzens vor dem Hintergrund der derzeit vorhandenen Evidenz jedoch als nicht quantifizierbar erachtet wird.</p> <p>Insgesamt wird für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß sich nicht quantifizieren lässt.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der ZUMA-1 Studie ist für die weiteren Endpunkte zur Morbidität und zu Nebenwirkungen keine vergleichende Bewertung möglich. Die Lebensqualität der Patienten wurde in der Studie ZUMA-1 nicht erhoben.</p> <p>Vor dem Hintergrund des weit fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadiums sowie der schlechten Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf wird in der Gesamtbewertung den vergleichenden Ergebnissen zum Gesamtüberleben ein hoher Stellenwert beigemessen. Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel aufgrund der derzeit noch limitierten Datenbasis auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung</p>

Stellungnehmer: BPI

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

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

Literaturverzeichnis

5.12 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	22.02.2019
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel/ Yescarta®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss

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“ werden Studien von Ibrutinib durchgeführt. Es wurde zudem auch eine frühe Beratung beim G-BA durchgeführt (Vorgangsnummer 2016-B-024).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

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	<p>Hintergrund</p> <p>In der Nutzenbewertung zu Tisagenlecleucel im Anwendungsgebiet DLBCL merkte das IQWiG an, dass Patienten über 80 Jahren nicht aus der Inzidenzberechnung ausgeschlossen worden sind, obwohl sie vermutlich nicht in das Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel fallen. In der Gesamtbewertung wird vom IQWiG angeführt, dass die vom pU angegebene Spanne der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation eine Unterschätzung darstellt unter der Annahme, dass sie nicht durch die Unsicherheiten aufgewogen wird. (1)</p> <p><u>Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation</u></p> <p>In der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel im Anwendungsgebiet DLBCL erfolgt vom IQWiG jedoch kein Hinweis, dass Patienten über 80 Jahre aus der Berechnung für die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation auszuschließen sind. (2) Da der in der Fachinformation genannte Hinweis zum Anwendungsgebiet „nach 2 oder mehr systemischen Vortherapien“ bei Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel identisch sind, wäre hier in Analogie zu der Bewertung von Tisagenlecleucel vorzugehen. (3, 4)</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

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 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 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. (5)</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 (6). 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</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bewertung stehenden Indikationsgebiet nicht unerheblich und sollte bei der Festlegung der Zielpopulation betrachtet werden.	Für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien werden dem Beschluss die Patientenzahlen aus dem Beschluss zu Tisagenlecleucel zum Anwendungsgebiet rezidiviertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien vom 7. März 2019 zugrunde gelegt.

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. *Tisagenlecleucel (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Auftrag G18-10. Stand: 13.12.2018.* [21.02.2019]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2575/2018-09-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Tisagenlecleucel-DLBCL-D-375.pdf.
2. IQWiG. *Axicabtagen-Ciloleucel (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Auftrag G18-18. Stand: 29.01.2019.* [21.02.2019]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2742/2018-11-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Axicabtagen-Ciloleucel-D-406.pdf.
3. Novartis Pharma. *Fachinformation Tisagenlecleucel - Kymriah® 1,2 x 10⁶ bis 6 x 10⁸ Zellen Infusionsdispersion. Stand: September 2018.* [21.02.2019]. www.fachinfo.de.
4. Kite, a Gilead Company. *Fachinformation Axicabtagen-Ciloleucel - YESCARTA®. Stand: August 2018.* [21.02.2019]. www.fachinfo.de.
5. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, et al. *Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network.* Br J Cancer. 2015;112(9):1575-84.
6. DGHO. *Onkopedia-Leitlinie Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. Stand: November 2018.* [21.02.2019]. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@pdf-latest?filename=diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom.pdf>

5.13 Stellungnahme der DGHO

Datum	22. Februar 2019
Stellungnahme zu	Axicabtagen Ciloleucel
Stellungnahme von	DGHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Mit den Verfahren zu Axicabtagen Ciloleucel (Yescarta®) für das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) und für das primär mediastinale B-Zell-Lymphom (PMBCL) wird das zweite CAR-T-Zellprodukt bei aggressiven Lymphomen bewertet. Der G-BA hat formal zwei getrennte Verfahren initiiert. In der Zulassungsstudie zu Axicabtagen Ciloleucel waren die Entitäten DLBCL, PMBCL und das transformierte follikuläre Lymphom (TFL) in ihrer Gesamtheit ausgewertet worden. Auch der pharmazeutische Unternehmer nimmt in den vorgelegten Unterlagen keine Differenzierung der histologischen Entitäten vor. Deshalb fassen auch wir unsere Stellungnahme in einem Dokument zusammen.</p> <p>Axicabtagen Ciloleucel gehört mit dem fast zeitgleich zugelassenen Tisagenlecleucel zu den ersten, in Deutschland eingeführten Arzneimitteln aus der Gruppe der CAR-T Zellen (Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen). Axicabtagen Ciloleucel ist zugelassen als Monotherapie für Patienten* mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL oder PMBCL 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 beträchtlichen Zusatznutzens. Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Kategorisierung des Zusatznutzens. Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Für die frühe Nutzenbewertung liegen Daten einer einarmigen Studie vor. In dieser werden die Daten für DLBCL, TFL (transformiertes follikuläres Lymphom) und PMBCL zusammen ausgewertet.• Axicabtagen Ciloleucel nach mindestens zwei Vortherapien zu Remissionsraten >80% sowie zu einer Gesamtüberlebensrate nach 18 Monaten von etwa 50%.• Besondere, schwere Nebenwirkungen sind das Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine-Release-Syndrom), ein Tumorlysesyndrom und das CAR-T-Cell-Related Encephalopathy	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Syndrom (CRES).</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Gesamtüberlebensraten mit Axicabtagen Ciloleucel liegen etwa im Bereich der allogenen Stammzelltransplantation, die Patientenkollektive sind jedoch nicht identisch. Daten direk vergleichender Studien liegen nicht vor. Bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL oder PMBCL nach mindestens zwei Vortherapien ist eine sorgfältige, patientenindividuelle Abwägung der Therapieoptionen mit Unterstützung fachspezifischer Tumorboards erforderlich. <p>Axicabtagen Ciloleucel 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. Voraussetzungen für CAR-T-Zellzentren sind</p> <ul style="list-style-type: none"> Fachspezifische Kompetenz in der Behandlung von Patienten mit der jeweiligen malignen Grundkrankheit <u>und</u> Zelltherapeutische Kompetenz im Umgang mit genmodifizierten, autologen Zellen <u>und</u> Intensivmedizinische Kompetenz in der Behandlung schwerer Komplikationen <p>Durch die Bündelung der Kompetenzen 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>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
<p>2. Einleitung</p> <p>Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt rasch zum Tode. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Allgemeinsymptome (B-Symptomatik). Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden. 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. Die Heilungsrate von Patienten mit neu diagnostiziertem DLBCL liegt bei 60 - 70% [1, 2].</p> <p>Das primär mediastinale B-Zell-Lymphom macht 2-3% der Non-Hodgkin-Lymphome aus. Es ist eine biologisch und klinisch distinkte Entität. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 30 und 40 Jahren, Frauen erkranken etwa dreimal häufiger als Männer. Knochenmark und ZNS sind bei Erstdiagnose selten betroffen. Der Therapieanspruch ist ebenfalls kurativ. Die Erstlinientherapie hat sich traditionell am DLBCL mit R-CHOP-basierten Therapieregimen orientiert [3]. Das ereignisfreie Überleben nach 5 Jahren liegt zwischen 70 und 80%. Eine intensivierte Chemotherapie kann möglicherweise das ereignisfreie Überleben verbessern [4]. Eine hohe Sensitivität und Spezifität zur Therapieüberwachung wird mittels FDG-PET erreicht.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Als Standardtherapie für Rezidive gilt bei Patienten unterhalb des 60. bis 70. Lebensjahres ohne Therapie-limitierende Komorbidität eine konventionelle Salvage-Therapie gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation [1], siehe Abbildung 1.</p> <p>Abbildung 1: Therapiealgorithmus beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) [1]</p>	

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 <12 Monate ist dies nur selten der Fall [5]. Als Induktionstherapie</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>erwiesen sich 3 Zyklen des R-DHAP- bzw. R-ICE-Protokolls als gleichwertig [6]. Für die Hochdosistherapie wird meist das BEAM-Protokoll verwendet [1]. Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab ist nicht indiziert [7]. Patienten mit zweitem Rezidiv und Ansprechen auf eine erneute Induktionstherapie sind Kandidaten für eine allogene Stammzelltransplantation [8, 9].</p> <p>Mit der Verfügbarkeit von CAR-T-Zellen zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL nach mindestens zwei systemischen Vortherapien steht eine erfolversprechende therapeutische Alternative zur Verfügung [10 - 13]. 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 [14]. Axicabtagen Ciloleucel ist ein Anti-CD19-CAR-T-Zellprodukt. Daten zur Wirksamkeit beim DLBCL sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: CAR-T-Zellen bei Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem B-Zell-Lymphom (PMBCL)</p> <table border="1" data-bbox="147 1222 1303 1394"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Patienten</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>CR²</th> <th>EFÜ³</th> <th>ÜL⁴</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>JULIET</td> <td>DLBCL</td> <td>-</td> <td>Tisagenlecle</td> <td>115</td> <td>37,4⁶</td> <td>26,7⁷</td> <td>39,6⁶</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CR ²	EFÜ ³	ÜL ⁴	JULIET	DLBCL	-	Tisagenlecle	115	37,4 ⁶	26,7 ⁷	39,6 ⁶	
Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CR ²	EFÜ ³	ÜL ⁴										
JULIET	DLBCL	-	Tisagenlecle	115	37,4 ⁶	26,7 ⁷	39,6 ⁶										

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
[12, 13], Dossier			ucel					
ZUMA-1 [10, 11] Dossier	DLBCL, PMBCL, tFL ⁵	-	Axicabtagen- Ciloleucel	111	58			52,2 ⁹
Nastoupil et al., [15]	DLBCL, PMBCL, tFL, HGBCL ⁵	-	II. Axicabt agen- Ciloleuc el	165	50			

¹ N – Anzahl Patienten; ² CR – Rate kompletter Remissionen, in %; ³ EFÜ – ereignisfreie Überlebensrate, in %; ⁴ ÜL – Gesamtüberlebensrate in %; ⁵ DLBCL – diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; HGBCL – High-Grade B Cell Lymphoma, PMBCL - primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom, tFL – transformiertes follikuläres Lymphom; ⁶ **Ergebnis für neue Therapie**, bezogen auf die behandelten Patienten (n = 93); ⁷ Rate nach 21 Monaten; ⁸ Rate nach 27 Monaten; ⁹ Rate nach 18 Monaten;

Axicabtagen Ciloleucel (Yescarta®), wurde im Oktober 2017 von der FDA und 23. August 2018 von der EMA für Patienten mit DLBCL oder primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) zugelassen. Die Zulassung ist beschränkt auf Patienten mit rezidivierter bzw. refraktärer Erkrankung nach mindestens zwei systemischen Standardtherapien.

Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Axicabtagen Ciloleucel</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Geeignet zum Vergleich ist eine patientenindividuelle Therapie, die vor allem die bisher durchgeführten Therapien und das Ansprechen berücksichtigt. Zu den etablierten Therapieoptionen im wiederholten Rezidiv bzw. bei Refraktärität gehören die Polychemotherapie, Pixantron, sowie die konsolidierende allogene Stammzelltransplantation.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Basis der Nutzenbewertung ist die einarmige Zulassungsstudie ZUMA-1. Die Studie wurde an 23 Zentren in den USA und einem Zentrum in Israel durchgeführt. Primärer Endpunkt war die Ansprechrate. Eine Leukapherese wurde bei 111 Patienten durchgeführt, diese bilden die ITT-Population. 101 Patienten erhielten Axicabtagen Ciloleucel, diese werden im Dossier des pU als mITT (modified Intention to Treat) bezeichnet.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [10, 11].</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Heilung und lange Überlebenszeit sind die entscheidenden, patientenrelevanten Endpunkte bei Patienten mit DLBCL und PMBCL. 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 18- Monats-Überlebensrate lag unter Axicabtagen Ciloleucel bei etwa 50%.</p>	<p>Bezogen auf die FAS-Population zeigt sich für Patienten mit DLBCL ein medianes Gesamtüberleben von 15,7 Monaten, wobei 57 % der Patienten verstorben sind. Für Patienten mit TFL war das mediane Gesamtüberleben nicht erreicht. 43 % der Patienten mit TFL waren zum vorliegenden Datenschnitt verstorben. Für Patienten mit PMBCL war das mediane Gesamtüberleben nicht erreicht. 33 % der Patienten waren zum vorliegenden Datenschnitt verstorben.</p> <p>Bei Betrachtung der Gesamtpopulation zeigt sich ein medianes Gesamtüberleben von 17,4 Monaten. Der Kaplan-Meier-Schätzer (KM-Schätzer) ändert sich zwischen Monat 18 und Monat 24 nur geringfügig. Zu Monat 24 waren noch 47,7 % der Patienten am Leben.</p> <p>Im indirekten Vergleich zur SCHOLAR-1 Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Axi-Cel (Hazard Ratio = 0,30 [0,22; 0,41], p<0,0001). Die 24-Monats-Überlebensrate für Patienten der ZUMA-1 Studie liegt bei 50 % im Vergleich zu 14 % bei Patienten der SCHOLAR-1 Studie. Dieser Effekt wird vom G-BA</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>angesichts der schlechten Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf und des fortgeschrittenen Behandlungsstadiums sowie unter Berücksichtigung der oben dargelegten Erwägungen zur Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen derart gewertet, dass ein Effekt vorliegt, aber nicht quantifiziert werden kann.</p> <p>Demnach kann zum einen aufgrund des per se hohen Verzerrungspotentials eines indirekten historischen Vergleichs und zum anderen zusätzlicher Unsicherheiten bezüglich der Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen, der kleinen Patientenzahlen, eines möglichen Selektionseffektes durch die Auswahl der auswertbaren Population der SCHOLAR-1 Studie und durch die historisch-zeitlich unterschiedliche Erhebung der Daten der SCHOLAR-1 Studie im Vergleich zur ZUMA-1 Studie, keine valide Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben erfolgen. Dies deckt sich auch mit den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren, wonach zwar eine Wirksamkeit von Axi-Cel in der hier umfassten stark vorbehandelten Patientenpopulation mit wenig Therapiealternativen gesehen, das Ausmaß des Zusatznutzens vor dem Hintergrund der derzeit vorhandenen Evidenz jedoch als nicht quantifizierbar erachtet wird.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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)
		Insgesamt wird für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß sich nicht quantifizieren lässt.
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben</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 wurde vom pU im Dossier nicht berichtet. Er berechnet das progressionsfreie Überleben, analog zum Vorgehen bei Therapien mit palliativer Zielsetzung. Dabei ergibt sich für die mITT-Population ein medianes progressionsfreies Überleben von 5,9 Monaten.</p>	Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der ZUMA-1 Studie ist für die weiteren Endpunkte zur Morbidität keine vergleichende Bewertung möglich.
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate/Remissionsdauer</p> <p>Die Raten kompletter Remissionen lag unter Axicabtagen Ciloleucel in ZUMA-1 bei 50%, die gesamte Remissionsrate unter Einbeziehung der partiellen Remissionen bei 83%.</p> <p>Die mediane Remissionsdauer liegt bei 11,1 Monaten.</p>	Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der ZUMA-1 Studie ist für die weiteren Endpunkte zur Morbidität keine vergleichende Bewertung möglich.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in ZUMA-1 leider nicht erhoben.</p>	<p>Die Lebensqualität der Patienten wurde in der Studie ZUMA-1 nicht erhoben.</p>
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag in ZUMA-1 bei 97%. Charakteristische Nebenwirkungen von Axicabtagen Ciloleucel sind</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zytokinfreisetzungssyndrom: der Schweregrad reicht von milden Verläufen bis zu fulminanten Krankheitsbildern mit Multiorganversagen. - 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. <p>Weitere häufige Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 sind Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie und Infektionen. .</p> <p>Einschränkend muss angemerkt werden, dass die Bewertung</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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)
	insbesondere der hämatologischen Toxizität schwierig ist. Patienten mit aggressivem Lymphom haben therapiebedingt häufig schon vor Therapie eine relevante Zytopenie, z. B. nach autologer SZT.	Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der ZUMA-1 Studie ist für die weiteren Endpunkte zu Nebenwirkungen keine vergleichende Bewertung möglich.
	<p>4. 4. Bericht des G-BA</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>Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Axi-Cel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Herstellung des Produktes und die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Axi-Cel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der FAS-Population adäquat abbilden. In der ZUMA-1 Studie sind nur wenige Patienten vor Erhalt der Infusion von Axi-Cel ausgeschieden und die Patientencharakteristika zwischen FAS- und mITT-Population sind weitgehend vergleichbar. Aufgrund der beschriebenen Aspekte wird für die vorliegende Bewertung von Axi-Cel die FAS-Population als maßgebliche Analysepopulation herangezogen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Mit Axicabtagen Ciloleucel steht das zweite CAR-T-Zellprodukt für die Therapie von Patienten mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL oder PMBCL nach mindestens zwei Vortherapien zur Verfügung. Die Remissionsraten unter Axicabtagen Ciloleucel liegen bei 80%, die Gesamtüberlebensraten nach 18 Monaten bei etwa 50%. Ebenfalls hoch ist die Rate schwerer, spezifischer Nebenwirkungen.</p> <p>Im Dezember 2018 wurden retrospektive Daten aus der Versorgung zu Axicabtagen Ciloleucel vorgestellt, siehe Tabelle 2 [15].</p> <table border="1" data-bbox="293 911 1140 1369"> <thead> <tr> <th></th> <th>ZUMA-1</th> <th>This Study</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N infused pts</td> <td>108</td> <td>165</td> </tr> <tr> <td>% meeting ZUMA-1 eligibility criteria</td> <td>100%</td> <td>51%</td> </tr> <tr> <td>Age, median (range)</td> <td>58 (23-76)</td> <td>59 (21 – 82)</td> </tr> <tr> <td>ECOG 0 or 1</td> <td>100%</td> <td>84%</td> </tr> <tr> <td>Prior autologous transplant</td> <td>23%</td> <td>31%</td> </tr> <tr> <td>DLBCL including HGBCL, not tFL or PMBCL</td> <td>78%</td> <td>61%</td> </tr> <tr> <td>ORR/CR</td> <td>82%/58% (Best)</td> <td>79%/50% (Day 30)</td> </tr> <tr> <td>Grade 3 or higher toxicity</td> <td>CRS 13%/NEs 31%</td> <td>CRS 7%/NEs 31%</td> </tr> </tbody> </table>		ZUMA-1	This Study	N infused pts	108	165	% meeting ZUMA-1 eligibility criteria	100%	51%	Age, median (range)	58 (23-76)	59 (21 – 82)	ECOG 0 or 1	100%	84%	Prior autologous transplant	23%	31%	DLBCL including HGBCL, not tFL or PMBCL	78%	61%	ORR/CR	82%/58% (Best)	79%/50% (Day 30)	Grade 3 or higher toxicity	CRS 13%/NEs 31%	CRS 7%/NEs 31%	
	ZUMA-1	This Study																											
N infused pts	108	165																											
% meeting ZUMA-1 eligibility criteria	100%	51%																											
Age, median (range)	58 (23-76)	59 (21 – 82)																											
ECOG 0 or 1	100%	84%																											
Prior autologous transplant	23%	31%																											
DLBCL including HGBCL, not tFL or PMBCL	78%	61%																											
ORR/CR	82%/58% (Best)	79%/50% (Day 30)																											
Grade 3 or higher toxicity	CRS 13%/NEs 31%	CRS 7%/NEs 31%																											

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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 Daten zeigen insbesondere, dass die Rate schwerer Nebenwirkungen bei kommerzieller Anwendung in der Standardversorgung nicht höher als in der Zulassungsstudie war. Als Lerneffekt ist der höhere Anteil von mit Tocilizumab behandelten Patienten zu werten.</p> <p>Aus der Komplexität der Therapie und der hohen Nebenwirkungsrate 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/refraktären DLBCL ist unklar. Für einen kurativen Ansatz ist die allogene Stammzelltransplantation eine Alternative [16], 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>Vor dem Hintergrund der hoch malignen und weit fortgeschrittenen Erkrankung der hier betrachteten Patienten, der notwendigen immunsupprimierenden Maßnahmen für die Anwendung von Axicabtagen-Ciloleucel als auch der möglichen sehr schweren CAR-T-Zellspezifischen Nebenwirkungen wie CRS¹ und CRES² stellt die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel eine hochspezialisierte und komplexe medizinische Leistung dar.</p> <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 Axicabtagen-</p>

¹ Zytokin-Freisetzungssyndrom

² CAR-T-bezogenes Enzephalopathie-Syndrom

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.</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. Voraussetzung für eine qualitätsgesicherte Durchführung der CAR-T-Zelltherapie in Deutschland ist die Bündelung der erforderlichen Kompetenzen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>c.) Vergleich mit anderen Arzneimitteln</p> <p>Axicabtagen Ciloleucel ist beim mehrfach rezidierten bzw. refraktären DLBCL und beim PMBCL hoch wirksam mit potentiell kurativem Potential. Die kompletten Remissionsraten liegen deutlich höher als unter</p>	<p>Ciloleucel 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 CRS⁸ und CRES⁹ 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.</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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Polychemotherapie. Möglicherweise ist Axicabtagen Ciloleucel 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 Daten für die Anwendung in Deutschland beinhalten.</p>	<p>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 Axicabtagen-Ciloleucel nach Maßgabe der nachfolgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung erfolgen kann. Danach darf Axicabtagen-Ciloleucel nur an einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden, welches mindestens folgende Kriterien erfüllen muss.</p> <p>1. Anforderungen an die Qualifikation der Behandlungseinrichtung</p> <p>1.1 Umfangreiche Erfahrung in der Behandlung der jeweiligen malignen Grunderkrankung</p> <p>1.1.1 Bei großzelligen B-Zell-Lymphomen der Erwachsenen dokumentiert durch die Behandlung von ≥ 50 Fällen mit dieser Diagnose (C83.3, C85.1 oder C85.2 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</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>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 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,</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>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</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>an die qualitätsgesicherte Anwendung von Arzneimitteln, der auch die Bestimmung von Mindestmengen miteinschließt.</p> <p>Das r/r DLBCL und das r/r PMBCL sind seltene Leiden, welche in Deutschland jährlich weniger als 1.000 Patienten betreffen. Die Behandlung des r/r DLBCL bzw. r/r PMBCL 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 bzw. PMBCL ist daher unerlässlich, um bei multiple vorbehandelten Patienten das Nutzen-Risiko-Verhältnis für den Einsatz von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber anderen möglichen Therapiealternativen patientenindividuell adäquat abschätzen zu können. Studiendaten für den Zusammenhang zwischen Behandlungsmenge und Mortalität konkret für die Indikation r/r DLBCL bzw. r/r</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>PMBCL 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 werden³. 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>

³ 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 Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>1.2 Umfangreiche Erfahrung in der Zelltherapie</p> <p>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.</p> <p>Begründung:</p> <p>Die Anwendung von Axicabtagen-Ciloleucel 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 Axicabtagen-Ciloleucel 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</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>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</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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 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 Axicabtagen-Ciloleucel 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</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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 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^{4,5}. 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</p>

⁴ 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.

⁵ 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)

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 eine medizinisch nicht begründete Mengenausweitung die Schwelle kurzfristig erreichen kann.</p> <p>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).</p> <p>1.3 Personelle und fachliche Anforderungen</p> <p>1.3.1 Die für die Behandlungen von Erwachsenen mit Axicabtagen-Ciloleucel 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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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>1.3.2 Anforderungen an die Qualifikation des Pflegedienstes:</p> <p>1.3.2.1 Die Leitung und ihre Vertretung auf der Station für die Versorgung von Patienten, die mit Axicabtagen-Ciloleucel 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 Axicabtagen-Ciloleucel teilgenommen. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die entsprechenden Arbeitszeiten anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.</p> <p>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,</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Erfahrungen in der intensiven Chemotherapie von Lymphompatienten hat und an der einrichtungsinternen Schulung für die Behandlung von Patienten mit Axicabtagen-Ciloleucel teilgenommen hat. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die entsprechenden Arbeitszeiten anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.</p> <p>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.</p> <p>2. Anforderungen an Infrastruktur und Organisation</p> <p>2.1 Einrichtung eines Tumorboards:</p> <p>2.1.1 Die Indikation für die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel 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"> ▪ Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie ▪ Strahlentherapie

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pathologie ▪ diagnostische Radiologie <p>2.1.2 Datum, Teilnehmer und Beratungsergebnisse der Tumorkonferenz sind schriftlich zu dokumentieren.</p> <p>2.2 Die zuständige Apotheke muss in der Behandlungseinrichtung durch verbindliche Regelungen zur zeitgerechten Erfüllung der behördlichen Auflagen integriert sein.</p> <p>2.3 Die Räumlichkeiten für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Axicabtagen-Ciloleucel 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 SOPs⁶ 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</p>

⁶ Standard Operating Procedure

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>ungehinderten Aufnahme von intensivpflichtigen Patienten auf die Intensivstation.</p> <p>2.4 Es bestehen SOPs¹³ für die klinische, apparative und laborchemische Überwachung zur Früherkennung von CRS⁸ und CRES⁹ sowie für den Ablauf zur Verlegung des Patienten auf die Intensivstation (Entscheidungsbefugnis, beteiligte Personen etc.).</p> <p>2.5 Eine ärztliche Betreuung gemäß Facharztstandard (Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie) muss ununterbrochen für die stationäre Betreuung der Patienten, die mit Axicabtagen-Ciloleucel 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>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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Arzt ist das Behandlungskonzept auf Intensivstation abzusprechen.</p> <p>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):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Urologie <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>2.8 Eine Unterbringung in spezifischen Räumlichkeiten für Patienten der Risikogruppen 2 oder 3 entsprechend den Richtlinien des Robert Koch-Institutes⁷ ist in der Regel nicht erforderlich. Allerdings muss gewährleistet sein, dass eine solche Unterbringung jederzeit möglich ist.</p> <p>2.9 Ambulante Nachsorge</p> <p>2.9.1 Eine ärztliche Betreuung gemäß Facharztstandard (Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie) muss jederzeit für die ambulante Nachsorge der Patienten, die mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt wurden, verfügbar sein.</p>

⁷ 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.

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>2.9.2 Die räumliche Ausstattung muss die ambulante Versorgung immunsupprimierter Patienten ermöglichen.</p> <p>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.</p> <p>2.10 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>2.11 Dokumentation</p> <p>Die Dokumentation ist Bestandteil der Auflagen der europäischen Zulassungsbehörde an den pharmazeutischen Unternehmer. Die Behandlungseinrichtung muss die personellen und strukturellen Voraussetzungen für den</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>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"> ▪ Vortherapien ▪ Unerwünschte Arzneimittelwirkungen ▪ Art und Dauer des Ansprechens ▪ Folgetherapien ▪ Gesamtüberleben <p>3. Die Feststellungen nach Ziffer 1. und 2. regeln Mindestanforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Axicabtagen-Ciloleucel. Die Geltung anderer Regelungen des G-BA bleibt unberührt, sofern diese den Mindestanforderungen nicht entgegenstehen.</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. Lees C, Keane C, Gandhi MK, Gunawardana J: Biology and therapy of primary mediastinal B-cell lymphoma: current status and future directions. *Br. J Haematol* Feb 10, 2019. DOI: [10.1111/bjh.15778](https://doi.org/10.1111/bjh.15778)
4. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS et al.: Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 368:1408-1416, 2013. [10.1056/NEJMoa1214561](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214561)
5. 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/)
6. 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)
7. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30:4462-4469. DOI: [10.1200/JCO.2012.41.9416](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.41.9416)
8. Van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol* 2011; 29:1342-1348. DOI: [10.1200/JCO.2010.30.2596](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.2596)
9. Glass B, Hasenkamp J, Wulf G et al. Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation in relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:757-766. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70161-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70161-5)
10. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 377:2531-2544, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1707447](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707447)
11. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA et al.: Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 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)
12. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 377:2545-2554, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1708566](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708566)
13. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS et al.: Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-Cell lymphoma. *N Engl J Med* 380:45-56, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1804980](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804980)
14. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU et al.: CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science* 359:1361-1365, 2018. DOI: [10.1126/science.aar6711](https://doi.org/10.1126/science.aar6711)
15. 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>

16. 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)

A. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Axicabtagen Ciloleucel

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 11. März 2019

von 10.00 Uhr bis 11.22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Eißmann
Herr Kandlbinder
Frau Dr. Loske
Herr Stolskij

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Miltenyi Biotec GmbH**

Herr Dr. Overstijns
Frau Dr. Preußner

Angemeldeter Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Ludwig

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

Frau Digel
Frau Dr. Rancea

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

Herr Dr. Ertl
Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH**:

Frau MacDonald
Frau Dr. Paszkiewicz

Angemeldeter Teilnehmer des **Universitätsklinikums Würzburg – Hämatologie**:

Herr Prof. Dr. Topp

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmerin des **Klinikums der Universität München**:

Frau Prof. Dr. Subklewe

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

Frau Leisten
Herr Dr. Tomeczkowski

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH**:

Herr Dr. Erdmann
Herr Dr. Johannes

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis**:

Frau Dr. Reinhard

Frau Schwarz

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

Herr Dr. Dünzinger

Herr Martin

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Servier Deutschland GmbH**:

Herr Dr. Ezernieks

Frau Glaser

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum.)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier im etwas kühlen Sitzungssaal des Unterausschusses Arzneimittel.

Wir befinden uns im frühen Nutzenbewertungsverfahren Yescarta[®], CAR-T-Zell-Produkt, zur Behandlung von rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligen B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehreren systemischen Therapien. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des G-BA vom 01.02.2019, die Ihnen vorliegt. Wir haben Stellungnahmen von Gilead, von der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, eine gemeinsame Stellungnahme der DGHO, der DAG-KBT und der GLA, weiterhin von Celgene, Servier, Roche, Novartis, Miltenyi, Bluebird Bio Germany GmbH, von Medac - Gesellschaft für medizinische Spezialpräparate, Janssen-Cilag, Bundesverband der pharmazeutischen Industrie und vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Üblicher Hinweis: Wir führen wieder ein Wortprotokoll. Deshalb bitte ich Sie, das Mikrofon zu benutzen, wenn Sie sich zu Wort melden, und Unternehmen und entsendende Institution nennen.

Zunächst das übliche Prozedere, Feststellung der Anwesenheit: Für Gilead ist Herr Kandlbinder hier, das sehe ich, dann Herr Dr. Eißmann, ja, Frau Loske, ja, und Herr Stolskij, ja. Für die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft müsste Herr Prof. Ludwig anwesend sein, jawohl, Frau Prof. Subklewe vom Klinikum der Universität München, jawohl, Herr Wörmann von der DGHO, ja. Es müssten hier sein: Frau Digel von Bluebird, ja, Frau Dr. Rancea, ebenfalls von Bluebird, ja, Herr Dr. Ertl vom BPI, ja, Herr Dr. Wilken, BPI, jawohl, Frau MacDonald von Celgene, ja, Frau Dr. Paszkiewicz von Celgene, ja. – Heute stellen Sie mich auf eine große Bewährungsprobe. – Es müssten weiterhin anwesend sein: Herr Prof. Topp vom Universitätsklinikum Würzburg, jawohl, Frau Leisten von Janssen, ja, Herr Tomeczkowski von Janssen, jawohl, Herr Dr. Erdmann von Medac, ja, Herr Dr. Johannes, ebenfalls von Medac, Herr Dr. Overstijns von Miltenyi Biotec, ja, Frau Dr. Preußner, ja, Frau Dr. Reinhard, Novartis, ja, Frau Schwarz, Novartis, ja, Herr Dr. Dünzinger von Roche, ja, Herr Martin von Roche, ja, Herr Dr. Ezernieks von Servier, Frau Glaser von Servier, ja. Herr Rasch und Herr Werner sind beide hier. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Nein. Es sind alle anwesend.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht zur Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen. Mich würde die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer interessieren: Seitens der EMA wurde ausschließlich eine nicht-interventionelle Sicherheitsstufe auf der Basis von Registerdaten beauftragt. Inwieweit sind möglicherweise Registerstudien in Planung, die weitergehende Evidenz zur Wirksamkeit von Yescarta[®] für die qualitätsgesicherte Anwendung liefern können? Wie viele Zentren befinden sich derzeit im Qualifizierungsprozess für die Anwendung von Yescarta[®]? Bezogen auf die Kliniker habe ich noch Fragen, die ich stellen werde, nachdem der pharmazeutische Unternehmer eingeführt hat. Wer beginnt? – Bitte schön, Herr Kandlbinder.

Herr Kandlbinder (Gilead): Sehr geehrter Herr Prof. Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vorab möchte ich gern die Kollegen vorstellen, die mich heute begleiten. Das sind

zur Linken Frau Loske und Herr Stolskij, die das Dossier maßgeblich verantworten, und zu meiner Rechten ist es Herr Dr. Eißmann, der für medizinische Fragestellungen zur Verfügung steht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung, Herr Kandlbinder. Können Sie bitte etwas näher ans Mikrofon herangehen, weil es von der Akustik her hier ganz übel ist? – Danke.

Herr Kandlbinder (Gilead): Aber ich fange jetzt nicht noch einmal an, oder?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, das haben wir jetzt protokolliert. Das ist okay.

Herr Kandlbinder (Gilead): Mein Name ist Johannes Kandlbinder, und ich leite den Bereich Market Access bei Gilead.

In der heutigen Anhörung würden wir gern die Frage beantworten, was personalisierte Krebstherapie in Bezug auf unser Produkt Yescarta[®] mit dem Wirkstoff Axicabtagen Ciloleucel für die betroffenen Patienten, aber auch für die am Therapieprozess beteiligten Personen bedeutet. Was tut man eigentlich bei der personalisierten Krebstherapie? Man nutzt letztlich das Potenzial des eigenen Immunsystems. Man entnimmt körpereigene Blutzellen, reinigt diese, modifiziert diese in komplexen labortechnischen Verfahren und richtet sie spezifisch auf den Tumor aus. Diese neu entstandenen Zellen – man kann auch sagen Designer-Zellen – werden dem Patienten rückinfundiert. Wir erwirken dann eine Immunantwort zielgerichtet auf diesen Tumor. Die spezifischen Tumorzellen werden im Körper aufgespürt und eliminiert, und das zum Teil in atemberaubender Geschwindigkeit. Wir haben im Rahmen unserer Studienprogramme Patienten mit Lymphomen gesehen, die am Hals so groß wie ein Tennisball waren. Nach der Gabe des Produktes – 14 Tage später – war das Lymphom komplett verschwunden. Selbst nach eineinhalb Jahren ist der Krebs nicht mehr nachweisbar.

Das heißt, dieses Verfahren, das man CAR-T-Zell-Therapie nennt, erreicht eine langfristige Remission von Krebs. Das bedeutet, der Krebs ist schlichtweg weg.

In Bezug auf Yescarta[®] und die Daten: Bei uns handelt es sich um eine solche Therapie. Yescarta[®] ist im August 2018 von der Europäischen Zulassungsbehörde zugelassen worden, und zwar zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL – das sind zwei Lymphom-Entitäten – nach zwei oder mehr systemischen Therapien. Das heißt, diese Patienten sind wirklich schwerstkrank. Therapeutische Möglichkeiten stehen praktisch nur sehr begrenzt zur Verfügung und die Menschen kämpfen sprichwörtlich ums Überleben.

Kann beispielsweise bei diesen Patienten die allogene Stammzelltherapie nicht durchgeführt werden – die wäre theoretisch möglich –, dann bleiben nur noch experimentelle Therapieansätze, oder die Patienten wechseln vom kurativen Therapiekonzept in ein palliatives, das relativ kurzfristig mit dem Tod endet.

Wie sehen die Daten zu Yescarta[®] aus? Insgesamt kann man sagen, mit dieser neuen Therapie hat man eine komplett neue Therapieoption für Patienten zur Verfügung, die praktisch keine mehr hatten. Man erhöht das Überleben erheblich und gibt sogar eine Perspektive auf Heilung, zumindest auf der Basis der Daten, die bis heute vorliegen.

Wir haben dem G-BA im Rahmen des Dossierprozesses vier Datenlieferungen mit allen derzeit in Deutschland verfügbaren Daten zukommen lassen. Das heißt, wir zeigen hier

konsistent Ergebnisse in bisher unbekanntem Ausmaß. Seit Dezember 2018 liegen uns sogar die Zweijahres-Follow-up-Daten vor. Hier wurden die Patienten unserer ZUMA-1-Studie über zwei Jahre nachbeobachtet, und wir können im Ergebnis sehen, dass die Hälfte der Patienten noch lebt, aber nicht nur das, sondern die meisten haben sogar eine komplette Remission. Das heißt, der Krebs ist zwei Jahre nach Infusion nicht mehr nachweisbar.

Vor diesem Hintergrund zeichnet sich ein deutliches Plateau des Überlebens ab, sodass wir im Moment davon ausgehen können, dass jeder zweite behandelte Patient eine Perspektive auf Heilung hat. Das erscheint uns für die heutige Therapiesituation doch eine dramatische Verbesserung zu sein.

Mit tollen Wirkungen kommen normalerweise auch Nebenwirkungen. Deshalb möchte ich gern etwas zum Sicherheitsprofil sagen. Wir haben in der klinischen Anwendung große Erfahrungen gesammelt. Yescarta[®] wurde weltweit bei 800 Patienten angewendet. Im Ergebnis sehen wir das Studienprofil, das wir in den Studien aufgezeigt haben, in der Real-World-Anwendung vollständig bestätigt.

Man erwartet bei der CAR-T-Zell-Therapie gewisse unerwünschte Ereignisse. Hierzu gehören insbesondere das sogenannte CRS – das ist der Zytokin-Sturm, der nach der Behandlung auftritt – sowie neurologische Ereignisse. Beide Ereignistypen sind den spezialisierten Zentren hinlänglich und gut bekannt und dort extrem gut beherrschbar. Hinzu kommt, dass beide Ereignisarten zum größten Teil vollständig reversibel sind. Bezogen auf unsere ZUMA-1-Studie können wir festhalten, dass wir Patienten gesehen haben, und zwar 13 %, die die CRS-Ereignisse bei einem Schweregrad von drei und höher gesehen haben. Bei 28 % der Patienten haben wir die neurologischen Ergebnisse gesehen. Das ist in Real World komplett so bestätigt.

An dieser Stelle würde ich gern etwas weiter ausholen. Es handelt sich hierbei um ein komplett neues Produkt, aber nicht nur ein Produkt, sondern auch einen Prozess, der komplett neu ist. Neben den Daten des Überlebens, aber auch der Sicherheit, die ich eben beschrieben habe, ist insbesondere der Herstellungsprozess etwas ganz Besonderes, auch die Anwendung in der Klinik. Wie gestaltet sich das? Alles ist gänzlich neu. Alle Beteiligten, sowohl in der Klinik als auch wir, stehen vor großen Herausforderungen. Es erscheint uns nach den Monaten der Umsetzungsarbeit seit September wie eine richtige Pionierarbeit. Nur damit Sie ein Gefühl haben, was nach der Zulassung passiert ist:

Die Zulassung erfolgte im August 2018. Danach wurde aber kein einziger Patient behandelt, weil uns die hohen Zulassungsanforderungen der Zulassungsbehörde einen Qualifizierungsprozess mit den anwendenden Kliniken umsetzen lassen mussten. Was haben wir gemacht? Wir haben aufgrund bestimmter Kriterien Kliniken ausgewählt. Es gab quasi keine Vorgaben, dies zu tun. Wir sind aber froh, dass wir seit einiger Zeit ein Positionspapier von der DGHO vorliegen haben, in dem diese Auswahlkriterien komplett bestätigt wurden. Seit September qualifizieren wir nun die Häuser.

Herr Prof. Hecken, Sie haben nach Zahlen gefragt. Wir haben derzeit zehn Zentren qualifiziert. Weitere zehn Zentren befinden sich im Prozess der Qualifizierung, fünf Zentren können das Produkt derzeit anwenden und tun das auch. Mittelfristig gehen wir von 25 bis 30 anwendenden Zentren aus. Die würden den heutigen Kriterien, wie sie von der DHGO bestätigt werden, entsprechen.

Sie werden sich jetzt eventuell fragen, warum erst so wenige Kliniken qualifiziert sind und warum dieser Prozess insgesamt so lange dauert. Ich kann Ihnen sagen, dass dieser Prozess für alle Beteiligten wirklich neu ist. Ich möchte Ihnen an einem Beispiel erläutern, was passiert, wenn man qualifiziert. Über Deutschland gesehen müssen wir uns mit 37 regionalen Aufsichtsbehörden beschäftigen und diese in den Prozess einbeziehen. Jede dieser Behörden hat einen unterschiedlichen Qualitätsanforderungskatalog. Wir haben so viele unterschiedliche Angaben und Vorgaben gesehen. Ich möchte Ihnen nur an einem Thema kurz erläutern, was da passiert, und zwar am Thema Lagerung des Produktes.

Es gibt unterschiedliche Lagertanks, die man verwenden kann. Einmal sind es normale Lagertanks, dann sind es welche, die für genetisch verändertes Material vorgesehen sind, oder auch welche, in denen nicht genetisch verändertes Material gelagert werden soll. Sie müssen sich vorstellen, dass diese Behörden völlig unterschiedliche Vorstellungen haben. Bei der einen Klinik wird die eine Lagerung angefordert, bei dem anderen Haus ist es eine andere, sodass es passiert ist, dass Kliniken plötzlich neue Tanks bestellen müssen. Die müssen wieder zertifiziert und validiert werden. Das dauert alles wahnsinnig lange, und so sieht man, dass alle Beteiligten mit völlig neuen Situationen konfrontiert sind. Wie schon gesagt, für uns alle ist das Pionierarbeit.

Jetzt noch einmal zurück zu den Daten: Die Zulassung von Yescarta[®] ist aufgrund einer einarmigen Phase-II-Studie und eines historischen Vergleichs erfolgt. Wir wissen alle, was eine einarmige Studie mit sich bringt. Natürlich gibt es da erhebliche Limitationen. Jedoch ist bei großen und sichtbaren Effekten, wie sie die Studien gezeigt haben, eine Bewertung des Nutzens oder Zusatznutzens des Produktes eine andere. Man kann bei bestimmten Patientenpopulationen nicht alles in einer klassischen RCT generieren, vor allem, wenn es sich um so schwerkranke Patienten handelt. Deshalb wissen wir – das haben wir auch in der Bewertung des G-BA gesehen –, dass die Daten- und Studienqualität, die in dem Prozess gefordert wird, mit solchen limitierenden Studien schwer erfüllt werden kann. Jedoch sind wir der Ansicht, dass die Effekte so groß sind, dass man vielleicht den Sachverhalt auch anders betrachten kann.

Wir haben zum Beispiel als Gilead/Kite die SCHOLAR-1-Studie analysiert, in der die Standardtherapien aufbereitet werden, um eine Vergleichbarkeit herzustellen. Dieser Vergleich war die Grundlage für die Zulassung. Den haben wir dort eingebracht. Wir wissen natürlich, dass es hier aufgrund des indirekten Vergleiches Verzerrungen gibt. Aber für die Behörde war völlig eindeutig, wie die Ergebnisse zu interpretieren sind. Wir haben diesen Vergleich auch im AMNOG-Prozess eingebracht und sind noch darüber hinausgegangen, indem wir noch einmal einen Vergleich erstellt, 30 000 gesichtete Treffer analysiert, 15 Publikationen selektiert und auf deren Basis einen weiteren indirekten Vergleich erstellt haben. Beide Vergleiche zeigen deutlich sichtbar konsistente Effekte und dass auf dieser Ebene – das ist leider die bestmögliche Evidenz, die im Moment vorliegt – eine Beurteilung möglich ist.

Was ist in ganz einfachen Worten das Ergebnis? Wir sehen auf der Basis der heutigen Daten eine 3,5-fache Verbesserung des Überlebens. Das, vermute ich, ist für die betroffenen Patienten doch eine erhebliche dramatische Verbesserung.

Insofern glauben wir nicht, dass es sich hier um Artefakte handelt. Davon kann man nicht ausgehen. Wir möchten deshalb den G-BA bitten, diese Effekte anzuerkennen, damit die indirekten Vergleiche anerkannt werden können; denn dann wäre die Quantifizierung des

Zusatznutzens grundsätzlich möglich. Wir glauben, dass der therapeutisch bedeutsame Nutzen von Yescarta® für diese Patientenpopulation, die eigentlich keine Optionen mehr hat, plötzlich ein 3,5-faches verbessertes Überleben hat, dieser G-BA-Bewertung gerecht werden würde.

Natürlich sammeln wir weitere Daten. Wir sind in dem Bereich sehr deutlich aufgestellt. Die CAR-T-Therapie wird bei Gilead/Kite derzeit in 30 klinischen Studien weiterentwickelt. Davon laufen allein sechs Studien an 13 Studienzentren in Deutschland. Wir werden in Zukunft also deutlich Daten aus Deutschland bekommen können. Zusätzlich erheben wir Daten in einem Register. Auch darauf sind Sie anfangs eingegangen, Herr Prof. Hecken. Die Europäische Zulassungsbehörde und die pharmazeutischen Unternehmen haben sich frühzeitig auf die Fachgesellschaft EBMT als durchführende Organisation für ein solches Register fokussiert. Warum ist das so?

Die EBMT hat bereits über 500 000 Stammzelltransplantationen gesammelt und sammelt nun auch die Daten der Zelltherapien. Zur Ausgestaltung des Registers haben wir uns vom G-BA beraten lassen, um sicherzustellen, dass wir eine inhaltliche Diskussion führen und eventuell Punkte, die für den G-BA wichtig sind, aufnehmen können. Wir können Ihnen sagen, dass wir diese Punkte, die wir aus der Beratung mitgenommen haben, in das EBMT einbringen konnten. Das EBMT hat am 28. Februar 2019, also vor elf Tagen, dem Register mit den Punkten, die wir eingebracht haben, zugestimmt. Das heißt, innerhalb der nächsten fünf Jahre werden europaweit und produktübergreifend Daten von 1 500 CarT-Patienten gesammelt und über 15 Jahre nachverfolgt.

Jetzt habe ich, glaube ich, einen umfassenden Überblick gegeben. Bitte erlauben Sie mir noch einen letzten Satz zum Prozess der Produktherstellung. Der ist uns als Unternehmen sehr wichtig. Unser Produktionsprozess ist höchst zuverlässig und gut planbar. Wir sind in der Lage, in Deutschland den bestellenden Kliniken 27 Tage nach der ausgelösten Bestellung das Produkt ausliefern zu können. Das hat bis heute genau so funktioniert. Ich kann Ihnen schon einen Ausblick auf das Jahr 2020 geben. Da wird sich der Herstellungsprozess erheblich verkürzen, da Gilead/Kite in Amsterdam derzeit einen Produktionsstandort aufbaut, der im Jahr 2020 mit der Belieferung Europas beginnen wird. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kandlbinder. Herzlichen Dank vor allen Dingen für die Aussage, dass Sie die aus der Beratung resultierenden Fragestellungen in das Sicherheitsregister implementiert haben. Das ist ganz wichtig, weil wir noch belastbare Langzeitwirkungsdaten sehen wollen.

Was Ihre Ausführungen zur Auswahl der Zentren betrifft, haben Sie letzte Woche wahrscheinlich aus dem Kymriah®-Beschluss zur Kenntnis genommen, dass wir das antizipiert haben, was in der Fachwelt im Augenblick als Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung gefordert wird. Da wird man sicher noch an zwei, drei Schraubchen drehen können. Wir haben nach dem GSAV ab Herbst die Möglichkeit, das in Gestalt einer Richtlinie zu tun, weil das als Punkt in einem AMNOG-Beschluss immer problematisch ist, weil Sie in den ersten sechs Monaten de facto solchen Anforderungen nicht unterworfen wären. – Danke für diese Einführung.

Ich habe zwei Fragen an die Kliniker, bevor ich der FBMed das Wort gebe. Mich würde interessieren, wie sich die drei in der ZUMA-1-Studie enthaltenen Lymphom-Entitäten DLBCL, TFL und PMBCL hinsichtlich ihrer Prognose und der Therapiemöglichkeiten im

rezidierten oder refraktären Krankheitsstadium unterscheiden – vor dem Hintergrund, dass für die Indikation des rezidierten und refraktären DLBCL sowohl Yescarta® als auch das bereits bewährte Produkt Kymriah® zugelassen sind. Gibt es aus Ihrer Sicht relevante Unterschiede in den Nebenwirkungsprofilen der beiden Wirkstoffe? Wie wird in der klinischen Versorgung der Einsatz für den individuellen Patienten mit DLBCL entschieden? Gibt es schon irgendwelche Anhaltspunkte oder etwas, was man dazu sagen könnte? Wer möchte antworten? – Herr Prof. Topp, bitte.

Herr Prof. Dr. Topp (Universitätsklinikum Würzburg): Guten Morgen noch einmal. Zuerst zur Frage, ob es Unterschiede zwischen den drei Entitäten, also dem transformierten Lymphom, dem refraktären, aggressiven und dem primär mediastinalen gibt: Für alle drei ist die Situation gleichbedeutend, dass die Patienten im Schnitt noch unter sechs Monaten zu leben haben. Insbesondere das primäre mediastinale B-Zell-Lymphom hat in der Regel kaum noch eine relevante Therapieoption, sodass die Annahme von unter sechs Monaten Gesamtüberleben für alle drei Entitäten aus klinischer Sicht gegeben ist.

In Bezug auf die zweite Frage, ob es Unterschiede zwischen den beiden Produkten gibt, ist die Situation so, dass es die Studienlage nicht hergibt, eine Bewertung zu machen, sodass eine validierte Aussage dazu aktuell nicht möglich sein sollte.

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

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Nur ergänzend zu dem, was Herr Topp sagte: Ich war leider bei der ersten Anhörung nicht dabei, weil wir aus Kapazitätsgründen keine Stellungnahme abgegeben haben. Wir müssen die enorme Heterogenität der aggressiven B-Zell-Lymphome noch einmal erwähnen. Es gibt heute molekulare Befunde, die uns klar erkennen lassen, ob ein solches aggressives B-Zell-Lymphom, sogenannte Double-Hit-Lymphome, besser oder schlechter auf die Therapie ansprechen. All das ist in diesen beiden Studien, die hier besprochen werden, nicht so genau abgeklärt. Das heißt, wir haben derzeit bis auf das klinische Ansprechen keinen guten Biomarker, um diese Therapien gezielt zu planen.

Zur Frage der Unterschiede zwischen diesen beiden Therapien: Die Daten liegen nicht vor. Wir haben nur einarmige Studien. Wir haben keine vergleichenden Studien. Wir haben zwei unterschiedliche Konstrukte, was die stimulatorische Domäne angeht. Ob das irgendeine klinische Bedeutung hat, wissen wir derzeit nicht. Von daher können wir die Frage nicht endgültig beurteilen.

Die dritte Frage war, glaube ich, Herr Hecken, wie man sich in einer Situation entscheidet, in der ein Patient rezidiert oder refraktär wird. Das ist eine Frage, die sich, wenn es denn möglich ist, an Leitlinien orientiert. Das heißt, wir haben heute aufgrund der Dauer der ersten Remission, aufgrund der Vorbehandlung sehr unterschiedliche Möglichkeiten, in der Rezidivsituation oder in der refraktären Situation eine Therapie durchzuführen. Das ist alles, aber das muss man fairerweise nicht wahnsinnig gut standardisieren. Diese Leitlinien können nur auf dem basieren, was an klinischen Studien durchgeführt wurde. Die fehlen gerade in der refraktären und rezidierten Situation weitgehend. Das heißt, es hängt schon etwas von der Klinik ab, welches Therapieregime man als Second-line-Therapie einsetzt. In der refraktären Situation bleibt dann – das war bei der ersten Anhörung sehr deutlich geworden – nur die autologe Transplantation. Wenn das mehr oder weniger auch nicht erfolgreich ist, ist es eindeutig eine Indikation für diese neuartige Therapie.

Von daher, glaube ich, kann man bei der dritten Frage nicht definitiv sagen, wir haben ein ganz klares Schema, mit dem wir derzeit klinisch vorgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es Fragen? – Bitte, Herr Lorenz.

Herr Lorenz: Sie haben vorhin den historischen Vergleich erwähnt. Dazu haben wir einige Nachfragen. Sie hatten in der ursprünglichen Einreichung bei der Vergleichspopulation der SCHOLAR-1-Studie alle primär refraktären Patienten ausgeschlossen. In den nachgereichten Unterlagen, die Sie im Rahmen der Stellungnahme nachgereicht haben, haben Sie zusätzlich die Patienten, die einen ECOG-Status von größer 1 haben auch ausgeschlossen. Dadurch reduziert sich die Anzahl der Teilnehmer in der Vergleichspopulation. Trotzdem ist uns nicht klargeworden, wie es zu dieser Teilpopulation kam. Wie ist das Auswahlverfahren genau vonstattengegangen? Gab es so etwas wie ein Propensity Matching? Das war einmal in dem Technical Addendum erwähnt. Wie wurde mit Patienten mit unbekanntem ECOG-Status umgegangen? Das war in der SCHOLAR-1-Studie noch ein beträchtlicher Anteil. Um die Vergleichspopulation vor allem für OS mit der ZUMA-1-Studie gut vergleichen zu können, benötigen wir unbedingt die Patientencharakteristika. Wie ist die Vergleichspopulation genau charakterisiert? Soweit wir wissen, haben Sie Patient-level-Data. Dementsprechend müsste Ihnen das vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Loske, bitte.

Frau Loske (Gilead): In Bezug auf die unterschiedlichen Versionen – sage ich einmal –, die wir Ihnen von SCHOLAR-1 haben zukommen lassen: Zum Zeitpunkt der Einreichung bei der EMA waren die primär refraktären Patienten noch im Label inkludiert, was sich im Laufe des Zulassungsprozesses geändert hat. Deshalb haben wir proaktiv für die ursprüngliche Einreichung des Dossiers die primär refraktären Patienten ausgeschlossen. In dem Vergleich, den wir Ihnen jetzt mit der Stellungnahme mit dem ECOG-Status übermittelt haben, haben wir versucht, den Punkt aus der Nutzenbewertung aufzugreifen, dass die Patientenpopulation, wie sie jetzt ist, hinsichtlich des ECOG-Status stark unterschiedlich ist.

Zu Ihrer Frage, was mit den Patienten in SCHOLAR-1 passiert ist, für die kein ECOG-Status vorlag: Die Ursprungsanalyse von SCHOLAR-1 war schon nach ECOG 0 bis 1 und ECOG 2 bis 4 stratifiziert. Das heißt, die Patienten ohne Status sind im Vorwege aus der Analyse ausgeschlossen worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ludwig, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ausnahmsweise haben wir einmal eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wir haben nicht verstanden, auch nicht, nachdem wir uns die NICE-Papiere angeschaut haben, warum nicht eine derartige Analyse hier vorgelegt wurde; denn diese Analyse ist sehr aussagekräftig. Sie wurde vom NICE herangezogen, um den historischen Vergleich mit den SCHOLAR-Daten einigermaßen kompatibel zu machen. Ich denke, das wäre eine vernünftige Auswertung gewesen. Die Daten, wie sie jetzt aus SCHOLAR-1 vorliegen, sind aufgrund der Dinge, die wir in unserer Stellungnahme sehr sorgfältig ausgeführt haben, nach meiner Einschätzung nicht verwertbar. Eine bereinigte Analyse der SCHOLAR-1-Studie, sodass man mit den Patienten, die Sie im Rahmen Ihrer Phase I-, -II-Studie behandelt haben, wirklich ein vergleichbares Kollektiv hat, wäre sehr aussagekräftig gewesen.

Ich wundere mich einfach, warum NICE solche Daten kennt und bereits im Januar publiziert hat. Allerdings waren sie academic confidential. Dabei frage ich mich, was in dieser Situation

„confidential“ heißt. Es geht um die Patienten, um die Sicherheit. Da kann eigentlich nichts vertraulich sein, sondern es müsste alles maximal transparent sein, sodass wir den Nutzen anhand aller vernünftigen Daten einschließlich eines immer begrenzt aussagekräftigen historischen Vergleichs haben. Deshalb die Frage: Warum sind diese Daten hier nicht auch vorgelegt worden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten? – Herr Kandlbinder.

Herr Kandlbinder (Gilead): Ich glaube, wir müssen diese Frage mitnehmen. Wir würden Ihnen das Ergebnis gern im Nachgang zu der Anhörung zukommen lassen. Wir sind dazu im Moment leider nicht aussagefähig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, das ist ähnlich, wie wir es bei der ersten Anhörung zu Kymriah[®] diskutiert haben. SCHOLAR-1 ist trotzdem eine Zusammensetzung von vier Studien. Das ist nicht eine Studie, sondern es sind vier Studien aus vier verschiedenen Zentren, unter anderem sind vom MD Anderson Daten zusammengetragen worden. Es ist eine extrem heterogene Gruppe von Patienten, auch wenn sie bereinigt ist. Herr Ludwig hat darauf hingewiesen, dass es biologisch eine relativ heterogene Gruppe von Patienten ist. Selbst innerhalb der DLBCL gibt es unterschiedliche Untergruppen, die man biologisch unterscheiden kann.

Wir sehen schon, dass das möglicherweise einen Ansatz geben würde. Aber ich glaube nicht, dass es wirklich sehr belastbare Daten gibt, die zum Teil über 20 Jahre bei Patienten gesammelt wurden, und komplett mit den heutigen Therapiestandard übereinstimmen. SCHOLAR-1 kann vielleicht Hinweise geben, dass das jetzige Plateau etwas höher liegt. In der SCHOLAR-1 lag es bei 18 % Überlebenden nach 24 Monaten. Das sieht jetzt höher aus. Aber eine ganz belastbare Analyse finden wir aufgrund dieser Daten schwierig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Topp, Sie haben mit dem Kopf geschüttelt. Das wird immer als Reaktion gewertet. Danach Herr Jantschak und Herr Lorenz.

Herr Prof. Dr. Topp (Universitätsklinikum Würzburg): Ich wollte zu den Prognosefaktoren beim aggressiven Lymphom Stellung nehmen. Es ist sicherlich so, dass alles, was wir jetzt gesagt haben, für die Erstdiagnose gilt. Da können wir sehr gut stratifizieren, welches Lymphom besonders gut ansprechen wird und welches eher schlecht läuft. In der rezidierten Situation, vor allem nach dem zweiten Rezidiv, hat das keine klinische Bedeutung mehr. Dort ist es so, dass der Patient rezidiert, refraktär ist. Wir verstehen zum Teil nicht, warum das so ist. Die klinische Situation ist in dem Moment für diese Patienten desaströs, sodass ich davor warnen würde, diese Prognosefaktoren, die nur für die Ersttherapie validiert sind, für irgendwelche Aussagen für die rezidierte Situation heranzuziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Prof. Subklewe, Sie haben genickt und wollen das bestätigen.

Frau Prof. Dr. Subklewe (Klinikum der Universität München): Genau. Ich wollte nur bestätigen, was Herr Topp gesagt hat, dass ich es auch schwierig finde, die ABC- und sonstigen Stratifizierungen hier anzuwenden.

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

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Rückfrage an den pharmazeutischen Unternehmer. Was wurde hinsichtlich der SCHOLAR-1-Studie mit der Stellungnahme nachgereicht? Das sind, wie ich es verstanden habe, nicht die NICE-Daten, die Daten, die dem NICE zur Verfügung gestellt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Loske.

Frau Loske (Gilead): Die NICE-Daten liegen uns, wie schon von Herrn Kandlbinder gesagt, nicht vor. Von daher können wir dazu keine Aussage treffen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Was wurde konkret neu vorgelegt? Nur die Patienten mit ECOG 2 bis 4 und die mit unbekanntem ECOG sind herausgenommen worden. Oder wurden noch weitere Anpassungen vorgenommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Loske.

Frau Loske (Gilead): Genau. Es wurden nur die Patienten mit unklarem ECOG-Status sowie ECOG-Status größer 1 herausgenommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Lorenz.

Herr Lorenz: Für uns war das leider nicht ganz nachvollziehbar. Aus den Unterlagen, die uns am Anfang vorlagen, ist hervorgegangen, dass die, die primär refraktär waren und ECOG-Status 0 und 1 hatten, nur 319 Patienten waren. In den nachgereichten Unterlagen wurde von 390 oder 338 gesprochen, je nachdem, ob ITT- oder mITT-Population. Von daher war es für uns nicht nachvollziehbar. Um hinsichtlich OS eine Vergleichbarkeit beurteilen zu können, wäre es für uns sehr wichtig, klarzustellen, welche Patienten genau herausfallen, am besten in einem Flussdiagramm darzustellen. Am Ende brauchen wir die Patientencharakteristika, dass man die Populationen miteinander vergleichen kann. Das lag, wie ich das bei NICE gesehen habe, teilweise vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten? – Herr Stolskij.

Herr Stolskij (Gilead): Die NICE-Daten nehmen wir mit, und wir werden versuchen, das im Nachgang nachzureichen.

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

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Nur kurz zwei Ergänzungen: Ich habe vorhin nicht gesagt, dass wir im Rezidiv die derzeitigen prognostischen Faktoren anschauen müssen, die wir haben. Wir haben ja keine. Deshalb gibt es bei uns in der klinischen Situation häufig die Therapie Trial and Error. Das bezog sich auf die Primärsituation. Dort haben wir sehr wohl prognostische Faktoren, die wir heute nutzen.

Aber noch einmal zu den anderen Dingen: Mich wundert es ein wenig. Das ist ein pharmazeutischer Unternehmer. Nachdem die ECOG-Daten 2 bis 4 herausgefallen sind, blieben von 562 133 Patienten übrig, die von NICE analysiert wurden. Ich frage mich: Wie ist es möglich, dass man bei einer derartigen Erkrankung und einer derartig intensiven nebenwirkungsbelasteten Therapie keine Daten zum ECOG-Status hat? Das kann ich als Kliniker nicht nachvollziehen.

Die zweite Frage zeigt, dass nur noch 133 Patienten ausgewertet wurden. Basierend auf diesen 133 Patienten hat NICE gesagt, das halten sie für einen historischen Vergleich mit

allen Einschränkungen, der geeignet ist, um etwas zur Wirksamkeit des Gilead-Produktes zu sagen.

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

Frau Dr. Müller: Ich wollte das, was Sie, Herr Prof. Ludwig gerade angesprochen haben, noch einmal klarstellen, ob ich das richtig verstanden habe. Sie haben in der Indikation in dieser fortgeschrittenen Therapiesituation eigentlich keine Datenbasis, um irgendetwas über prognostische Faktoren zu sagen, wenn man vom ECOG absieht. Habe ich das richtig verstanden? Wenn man jetzt die Baseline-Charakteristika nachgeliefert bekäme, könnte man von klinischer Expertenseite keine Aussage machen – einmal etwas überspitzt gesagt. Können Sie sich dazu vielleicht noch etwas deutlicher äußern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Prof. Topp.

Herr Prof. Dr. Topp (Universitätsklinikum Würzburg): Ich kann definitiv bestätigen, dass in der Situation im zweiten Rezidiv - - Es gibt keine prognostischen Faktoren, die uns voraussagen, wie der Patient danach noch auf irgendeine andere Therapie ansprechen wird.

Frau Dr. Müller: Eine Nachfrage: Aber der ECOG spielt eine Rolle. Ich meine, insgesamt ist das mediane Gesamtüberleben in dieser Population extrem kurz. Welche Rolle spielt der ECOG?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Zunächst noch einmal: Wir müssen bei diesen drei Entitäten unterscheiden. Es gibt die aggressiven B-Zell-Lymphome, die einen Großteil ausgemacht haben. Es gibt transformierte folliculäre Lymphome, die sich klinisch vollkommen anders verhalten, wo jeder der hier anwesenden Hämatologen weiß, dass man mit gewissen Therapien diese Patienten durchaus langfristig noch in einem guten Zustand am Leben erhalten kann, und es gibt das primär mediastinale B-Zell-Lymphom. Neben dem ECOG und den Komorbiditäten ist auch die Dauer der Remission ein wichtiger Faktor, an dem sich die Kliniker orientieren. Wenn jemand nach drei, vier Jahren ein Rezidiv hat, ist das etwas vollkommen anderes, als wenn er mit seinem Lymphom innerhalb von sechs Monaten rezidiert. Einen biologischen prognostischen Parameter, den wir in dieser Situation nutzen können, haben wir definitiv nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Topp.

Herr Prof. Dr. Topp (Universitätsklinikum Würzburg): Ich kann es nur noch einmal wiederholen. Wir reden von Patienten im zweiten Rezidiv. Ich gebe Herrn Ludwig vollkommen recht. Man hat Patienten dabei, die vorher eine Erstremission hatten, die vielleicht zwei Jahre war, versus Patienten, die refraktär waren. Aber sie sind jetzt in derselben Situation angekommen, dass sie doppelt refraktär/rezidiert sind. Danach ist es wirklich so, dass ich als Kliniker zwischen diesen drei Entitäten keinen großen Unterschied sehe. Ich würde sogar sagen, dass das primäre mediastinale B-Zell-Lymphom noch aggressiver läuft als das rezidierte transformierte oder rezidierte aggressive Lymphom. Da sind die Daten katastrophal. Es gibt zwar nichts Belastbares, aber in der klinischen Versorgung wissen wir in der Regel nicht, was wir mit diesen Patienten noch machen sollen.

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

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an die Fachgesellschaften. Die DGHO hat in der Stellungnahme geschrieben, dass die Überlebensraten ungefähr im Bereich der allogenen

Stammzelltransplantation liegen, allerdings die Patientenkollektive nicht identisch seien. Jetzt noch einmal die Rückfrage für das Kollektiv, das in der Studie ZUMA-1-Studie war: Welche Therapieoptionen hatten die noch zur Verfügung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): In Ergänzung zu dem, was eben diskutiert wurde, erstes Rezidiv, autologe Transplantation – Herr Ludwig hat das gesagt. Beim zweiten Rezidiv gibt es keine autologe Transplantation mehr. Dann könnte grundsätzlich eine allogene Transplantation in Frage kommen. Deshalb haben wir immer gesagt: Option geprüft. Hintergrund: Die größte, glaube ich, vielleicht auch hier zitierte Studie war Lancet Oncology, 2014 von Herrn Glaß publiziert. Er war bei Kymriah® als Experte dabei. Dabei kam ein Plateau von etwa 40 % Langzeitüberleben heraus. Aber das mediane Alter der Patienten in dieser Studie war 48 Jahre. In der ZUMA-1-Studie sind es 58 Jahre. Wir reden über ein anderes Patientenkollektiv. Sie sind deutlich älter, in einem anderen Gesamtzustand und haben eine etwas andere Vorgeschichte.

Wir haben die Option der allogenen Transplantation. Das ist eher für die jüngere Gruppe, wenn ein Spender zur Verfügung steht. Dann ist es eine individuelle Entscheidung. Wie gut passt der Spender? Gibt es irgendwelche Kontraindikationen gegen eine allogene Transplantation? Aber noch einmal: Es sind nicht dieselben Patienten. Es gibt eine überlappende Gruppe, die für beides in Frage kommt. Dann entscheidet man, was dazu passt und wie gut der Spender passt. Aber es gibt eine größere Gruppe von Patienten, die nicht für die allogene Transplantation in Frage kommt. Deshalb sind die Daten unterschiedlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ist das okay, Herr Jantschak? – Herr Eißmann.

Herr Dr. Eißmann (Gilead): Ich würde das gern ergänzen. Spezifisch zur Population ZUMA-1 muss man bedenken, dass darin über 70 % refraktäre Patienten waren, für die, denke ich, eine allogene Stammzelltransplantation weniger in Frage kommt und die auch in der Studie von Herrn Glaß ein schlechteres Ansprechen auf die allogene Stammzelltransplantation als die 40 % hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, danach Herr Kuhn.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich sage es noch einmal für das Protokoll: Die refraktäre Erkrankung ist primär eine Kontraindikation für die allogene Transplantation. Wir müssen den Patienten für eine allogene Transplantation in Remission haben. Das sind nicht dieselben Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer bezüglich des Zulassungsstatus, was die transformierten follikulären Patienten betrifft. Die waren im ursprünglichen Text des Anwendungsgebietes, das Sie angefordert haben, enthalten und stehen jetzt nicht mehr explizit drin. Können Sie uns aufklären? Sieht man sie einfach als diffus großzellige an, und sind sie damit vom Anwendungsgebiet umfasst? Oder ist das eine eigene Kohorte, und man hat sie im Zulassungsprozess explizit ausgeschlossen?

Herr Stolskij (Gilead): Ersteres trifft zu. Das wird als DLBCL gewertet.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das folliculäre Lymphom wird in verschiedene Stadien eingeteilt. Das Stadium 3b des folliculären Lymphoms kann vom Pathologen nicht sicher von einem DLBCL unterschieden werden. Deshalb ist es in derselben Gruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Göppel, bitte.

Frau Dr. Göppel: Eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Wir haben die Daten für die Patienten der Kohorte 3 - Patienten, die für die Stammzelltransplantation nicht in Frage kamen - nicht vorliegen. Können Sie kurz ausführen, warum das der Fall ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eißmann.

Herr Dr. Eißmann (Gilead): Genau. Die Kohorte 3 ist eine der sogenannten Sicherheitskohorten, die im Prinzip nach den Kohorten 1 und 2 gestartet ist, bei der vor allem die prophylaktische Gabe von Tocilizumab noch einmal getestet wurde. Die vollständige Studie ist noch nicht abgeschlossen. Innerhalb dieser Kohorte wurde den Patienten eine weitere medikamentöse Therapie gegeben, eben prophylaktisch. Das ist von der derzeitigen Zulassung nicht abgedeckt und sollte somit auch nicht bewertungsrelevant sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Lorenz.

Herr Lorenz: Ich hätte noch Fragen zu den unerwünschten Ereignissen, und zwar ist es so, dass wir in der Nutzenbewertung geschrieben hatten, dass der Patientenfluss der UE an verschiedenen Stellen nicht klar dargelegt ist. Zum Beispiel ist uns nicht klar gewesen, was mit Patienten passiert, die ausgeschieden sind bzw. die einen Krankheitsprogress erlitten haben. Im Dossier bzw. im Studienbericht stand, dass sie direkt der Drei-Monats-Visite zugewiesen werden. Wir wissen nicht, wie viele davon betroffen waren. Wir bräuchten darüber Informationen, wie viele Patienten bei den UE genau in welchem Zeitraum beobachtet wurden. Es gab diese gezielten UE, die über einen längeren Zeitraum als drei Monate nach der Infusion aufgezeichnet wurden. Es wäre auch interessant, zu wissen, welche UE den längeren Beobachtungszeitraum hatten und wie viele Patienten davon umfasst wurden. Wann sind welche Patienten ausgeschieden? Diese Informationen wären für uns sehr wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stolskij oder Herr Eißmann.

Herr Dr. Eißmann (Gilead): Genau. Ich beginne einmal. Vielleicht ergänzt Herr Stolskij dann. – Prinzipiell sind die Nebenwirkungen, was die CarT-Zell-Therapie angeht, über den gesamten Zeitraum beobachtet worden. Im Zeitraum bis drei Monate wurden – wie Sie richtig gesagt haben – alle Nebenwirkungen dokumentiert. Es hat sich gezeigt, dass darüber hinaus keine Nebenwirkungen von besonderem Interesse mehr aufgetreten sind. Was wir jetzt nach den Zwei-Jahres-Daten gesehen haben, ist, dass schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen nicht mehr aufgetreten sind. Es sind bei vier Patienten schwerwiegende Nebenwirkungen dokumentiert worden. Die waren aber alle nicht im Zusammenhang mit Yescarta® dokumentiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Eine Nachfrage?

Herr Lorenz: Für uns wäre für die Bewertung wichtig, dass wir einen Patientenfluss bekommen. Es wäre schön, wenn Sie es nachreichen könnten.

Herr Dr. Eißmann (Gilead): Das machen wir.

Herr Lorenz: Weitere Nachfragen zu dem, was uns im Dossier bzw. in dem Addendum, das jetzt nachgereicht wurde, aufgefallen ist: Mit zunehmender Beobachtungsdauer gab es in den Studienberichten auch abnehmende Zahlen. Zum Beispiel waren beim Zytokin-Freisetzungssyndrom größer Grad 3 in der Primäranalyse nach sechs Monaten Beobachtungsdauer 13 Fälle aufgetreten. In der Update-Analyse nach zwölf Monaten steht 12 Fälle und in der Update-Analyse nach 24 Monaten 11 Fälle. Wir würden davon ausgehen, dass die Zahl eher zunehmend ist, weil vielleicht mehr Fälle beobachtet werden. Das fanden wir nicht erklärbar. Vielleicht können Sie dazu noch einmal Stellung nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eißmann.

Herr Dr. Eißmann (Gilead): Es nimmt tatsächlich nicht zu. Die Fälle von CRS treten – wenn überhaupt – in den ersten Wochen auf, sogar eher in den ersten Tagen. Es ist nicht davon auszugehen, dass über den Drei-Monats-Zeitraum, über den wir gerade gesprochen haben, weitere CRS-Fälle auftreten. Warum die Zahlen abnehmen: Den hundertprozentigen Grund kann ich Ihnen dazu nicht nennen. Aber es ist normalerweise so, dass mit jedem Update weitere Datenbankbereinigungen stattfinden und dass sich deshalb in klinischen Studien bestimmte Daten ändern können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ludwig ergänzend dazu.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich muss noch einmal betonen, dass ich es ein wenig bagatellisierend finde, wie diese Nebenwirkungen dargestellt werden, auch bei der ersten Anhörung: gut händelbar und jetzt extrem gut beherrschbar. Das deckt sich nicht mit den an renommierter Stelle publizierten Reviews zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Das deckt sich nicht mit den offenen Fragen, die von Frau Schüßler-Lenz letztes Jahr im EMA Management Board hinsichtlich der Toxizitätsdaten und auch hinsichtlich der fehlenden Tiermodelle angesprochen wurden, um überhaupt die Toxizität adäquat zu ermitteln. Ich würde davor warnen, jetzt so zu tun, als ob das alles gut händelbar ist und für die Patienten kein Problem darstellt. Außerdem wissen wir, dass sich Toxizitätsdaten – auch wenn es nur eine einarmige Studie ist – anders verhalten als Toxizitätsdaten im klinischen Alltag, selbst wenn die Zentren gut darauf vorbereitet sind.

Von daher denke ich, dass das ein sehr wichtiges Problem ist. Letztlich ist es so: Um diese Toxizität zu händeln, muss man Immunsuppressiva geben, Prednisolon oder den Antikörper gegen IL-6. Welchen Einfluss diese immunsuppressive Therapie auf das Therapieansprechen hat, wissen wir derzeit überhaupt nicht. Wir haben also noch sehr viele offene Fragen, was die Toxizität angeht. Es ist deshalb sehr zu begrüßen, dass sich jetzt hoffentlich qualitativ hochwertige Register diesem Thema widmen werden. Aber ich muss sagen, extrem gut beherrschbar – da sträuben sich dem Kliniker doch die Nackenhaare. Das sind schwere Nebenwirkungen, die möglicherweise auch außerhalb einer Studie die Patienten durchaus auf die Intensivstation bringen und möglicherweise auch einen letalen Ausgang haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weil das so ist – und das haben wir eingangs gesagt –, haben wir bei den Hinweisen für die qualitätsgesicherte Anwendung neben der Stammzellkompetenz auch das Vorhalten entsprechender intensivmedizinischer Kompetenzen zur Voraussetzung für die Anwendung gemacht. Vor diesem Hintergrund, glaube ich, aus Sicht des G-BA jedenfalls gibt es keinen Anlass, das zu bagatellisieren. Wir haben bei einer großen Anzahl von Patienten dramatische Entwicklungen, die beherrschbar sind, wenn entsprechende Vorkehrungen getroffen werden. Wie sich die Wechselwirkungen dann à la longue darstellen, das ist Gegenstand dessen, was wir aus Registerdaten noch

wissen wollen. Insofern, Professor Ludwig, gebe ich Ihnen da recht, und ich glaube, der pU wollte das auch nicht verharmlosen. Er hat eingangs gesagt, die Zentren werden geschult. Sie werden geschult, weil wir sehen, dass es diese Probleme gibt. Es ist ganz selbstverständlich, dass wir es hier nicht mit einem harmlosen Allerweltsprodukt zu tun haben, von dem man sagen kann, jeder, der möchte, der kann. Das ist ganz selbstverständlich. – Herr Topp, Sie wollten dazu noch etwas sagen.

Herr Prof. Dr. Topp (Universitätsklinikum Würzburg): Ja, ich würde das gern präzisieren. Wir reden wirklich von diesen schweren Nebenwirkungen. Die sind zeitlich klar zuordenbar in den ersten vier Wochen. Da gibt es eine klare Auflage, dass der Patient 14 Tage nach Gabe der CAR-T-Cells hospitalisiert sein sollte und muss. Da wird das Cytokine-Release Syndrome, das das häufigste ist, beobachtet und durch die Schulungen zunehmend beherrschbarer. Bei Neurotoxizität ist es genau dieselbe Situation, dass wir ein klares zeitliches Fenster haben. Es gibt nach der Woche vier nur noch vereinzelt Neurotoxizitäten. Das sollte man wirklich aufführen. Danach sind die Nebenwirkungen nicht anders als bei anderen Therapien, die wir in der Klinik kennen, ob das nun Chemotherapie ist oder gar eine allogene Transplantation. In der Situation haben wir in der Langzeitnachbeobachtung bei den Patienten deutlich weniger Probleme als bei Patienten, die allogene transplantiert worden sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich eine ganze Reihe: Herr Jantschak, Herr Kuhn, Frau Müller, Herr Lorenz und Frau Holtkamp. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar nach Folgetherapien. Welche Folgetherapien wurden nach dem Versagen von Axicabtagen eingesetzt? Dann stellt sich noch die Frage: Wurde nach dem Einsatz von Axicabtagen auch autologe Stammzelltransplantation durchgeführt? Dem Studienprotokoll konnte man entnehmen, dass das erhoben wurde. Ich habe leider dazu keine Daten in den Unterlagen gefunden.

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

Herr Dr. Eißmann (Gilead): Zu den Folgetherapien haben wir, soweit ich weiß, nach Progress nach Axicabtagen Ciloleucel-Therapie keine weiteren Daten.

Zu Ihrer zweiten Frage nach der autologen Stammzelltransplantation: Mir ist nicht bekannt, dass nach Yescarta[®]-Gabe autologe Stammzelltransplantation durchgeführt wurde. Was ich Ihnen bestätigen kann, ist, dass es zwei Patienten in der Studie gab, bei denen nach der Gabe von Axicabtagen Ciloleucel eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt wurde. Das lag aber im Ermessen des behandelnden Arztes.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist das okay, Herr Jantschak? – Etwas unbefriedigend.

Herr Dr. Jantschak: Ja.

(Heiterkeit)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, „ist mir nicht bekannt“ und so.

Herr Dr. Jantschak: Es hat sich die Frage gestellt, weil der Endpunkt der Inzidenz von autologen Stammzelltransplantationen nach Behandlung mit Axicabtagen explorativer Endpunkt in der Studie war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eismann.

Herr Dr. Eißmann (Gilead): Bei Patienten, die noch keinen Progress hatten, wurde keine autologe Stammzelltransplantation dokumentiert. Wenn Sie sich die Population des Zwei-Jahre-Cuts anschauen, bei den Patienten, die dort noch am Leben waren, gab es zwei dokumentierte weitere Therapien. Das waren diese zwei allogenen Stammzelltransplantationen, von denen ich Ihnen gerade berichtet habe.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht, um das medizinisch einzuordnen: Autologe Transplantation ist an sich ohne kurativen Anspruch. Das würde nur Sinn machen, wenn man noch eine Chemo in petto hätte, die man vorher nicht gegeben hat. Das würde regelhaft im ersten Rezidiv gegeben. Die autologe würden wir kleinhalten. Wenn ich die Daten aus der Studie richtig sehe, war die Hälfte der Patienten vorher schon autolog transplantiert, also 49 %. Der kritische Punkt ist die zweite Frage, ob die allogene mit der Idee eingesetzt wurde, dass die, die refraktär waren, für allogene nicht qualifiziert waren und dann sozusagen das CAR-T-Zellprodukt ein Bridging zur allogenen Transplantation wäre. Grundsätzlich kann man solche Konzepte machen. Da würde ich Ihnen sehr zustimmen. Solche Daten braucht man. Die müssen in den Studien und in den Registern erhoben werden.

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

Herr Kuhn: Ich hätte noch eine Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer betreffs der Frage von vorhin, die sich mit der Kohorte 3 auseinandergesetzt hat. Ich gehe davon aus, dass Sie die Patienten aus dem Phase-I-Anteil der Studie, die nicht die zulassungskonforme Dosis von Axicabtagen bekommen haben, auch für die Daten, die Sie im Dossier vorgelegt haben, und für die indirekten Vergleiche ausgeschlossen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stolskij.

Herr Stolskij (Gilead): Ja, das stimmt.

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

Frau Dr. Müller: Ich habe eine relativ allgemeine Frage. Wir haben jetzt die Phase-I-Studie diskutiert, die Unsicherheiten, die sich ergeben und verbleiben, auch wenn man sie optimal zuschneiden könnte. Wir haben von der Unsicherheit in dieser speziellen Situation bezüglich prognostischer Faktoren gehört, weil man einfach wenig weiß. Jetzt ist meine Frage: Angesichts der Größe des Effektes auf das Gesamtüberleben in der einarmigen ZUMA-Studie und der Größe des Effekts in dem historischen Vergleich mit allen Limitationen, die wir auch diskutiert haben – Das ist immer ein Abwägen. Man wägt beim historischen Vergleich immer ab, wie groß der Effekt ist, wie groß die Unsicherheiten sind, ob ich da noch eine Aussage generieren kann. Wie würden Sie das als Kliniker – diese Frage geht speziell an die Kliniker – einschätzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wo sollen wir beginnen? – Herr Wörmann, Herr Topp, Frau Subklewe und Herr Ludwig. Nehmen wir einmal diese Reihenfolge. – Oder Herr Topp als Erster.

Prof. Dr. Topp (Universitätsklinikum Würzburg): Es ist eindeutig so, dass wir bei den Patienten, die wir bei uns im Rahmen von Studien, auch der ZUMA-Studie, schon behandelt haben, diese Effekte sehen, dass Patienten, die vorher teilweise drei, vier, fünf Linien gesehen haben, zum ersten Mal ansprechen und wieder relevante Lebensqualität erhalten. Ich habe einige Beispiele – die muss ich jetzt nicht ausmalen –, dass die Patienten wieder in

ihrem Leben dabei sind. Das sind Effekte, die ich nicht von Patienten kenne, die im dritten oder vierten Rezidiv sind. Das ist in der Regel eine Palliativsituation, in der im Grunde genommen klar ist, was deren Verlauf sein wird. Insofern sehe ich langfristig schon einen irrsinnigen Hebeleffekt für diese Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es fällt mir immer schwer, so zu spekulieren. Das würde ich jetzt auch nicht wollen. Ich glaube, der ganze Aufwand ist deshalb gerechtfertigt, weil es um kurativ behandelte Patienten geht. Es geht hier um Kuration. Ganz offensichtlich scheint es – wie wir es beim letzten Mal bei Kymriah[®] gesehen haben – ein Plateau zu geben. Es gibt eine Gruppe von Patienten, die nicht rezidivieren. Das rechtfertigt für uns eigentlich den gesamten Aufwand. Es geht hier nicht um mittleres Überleben von so und so viel Monaten, sondern um ein Plateau, das stabil ist und das potenziell etwa doppelt so hoch liegt wie das, was wir aus der SCHOLAR-Studie, aus den Registern gesehen haben, also 18 % gegen etwa 40 %. 40 % überleben nach zwei bis drei Jahren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Subklewe.

Frau Prof. Dr. Subklewe (Klinikum der Universität München): Es ist so, dass im ersten Rezidiv die Prognose extrem schlecht ist. Nur die Hälfte der Patienten können wir überhaupt noch mit einer kurativen Intention einer autologen Transplantation zuführen. Von diesen autolog transplantierten Patienten sind es im Endeffekt 10 %, die Langzeit-Benefit haben. Im zweiten Rezidiv reden wir von einer palliativen Situation. Da sind für mich als Kliniker die Zahlen, ob sie 45 %, 38 % oder so sind, erst einmal nicht relevant, die vielleicht durch Patientenselektion oder das Studiendesign bedingt sind. Hier haben wir eine Therapieoption, mit der wir kurativ vorgehen. Wir werden lernen, und wir werden wahrscheinlich verbessern. Wir werden Biomarker identifizieren. Aber es ist eine unglaublich neue Therapieplattform, die für viele Patienten eine Chance bedeutet, zu heilen. Von daher hat das für mich einen großen klinischen Stellenwert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Wir haben es in unserer Stellungnahme formuliert. Der Effekt ist eindrucksvoll. Bei den Patienten mit aggressiven Lymphomen und primär mediastinalen B-Zell-Lymphomen würden wir ihn mit einer anderen Therapie nicht erreichen. Anders als Herr Topp betone ich noch einmal, dass transformierte folliculäre Lymphome, die in dieser Studie eine kleine Minorität waren, durchaus langfristig von anderen Therapien profitieren. Das kann ich aus knapp 40 Jahren klinischer Erfahrung sagen. Diese Gruppe würde ich definitiv nicht mit CAR-T-Zellen behandeln, aber die beiden anderen eindeutig ja.

Ich bin etwas redundant, aber ich betone noch einmal die Toxizität. Wir haben viele offene Fragen. Diese CAR-T-Zellen verbleiben im Körper. Wir wissen nicht, was passiert, wenn die Patienten – nicht alle werden geheilt – ein Rezidiv bekommen. Dann würde wieder eine Aktivierung stattfinden. Dann würden auch wieder Nebenwirkungen auftreten. All diese Dinge sind im Augenblick unklar. Von daher würde ich mir doch ein verstärktes Augenmerk auf die Toxizität wünschen und nicht so tun, als ob das nach einem Monat vorbei ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ludwig. – Herr Lorenz und dann Frau Holtkamp.

Herr Lorenz: Noch einmal zu den Toxizitäten und unerwünschten Ereignissen. Das ist eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie hatten im Addendum zur Stellungnahme

zu den einzelnen Lymphom-Entitäten DLBCL, TFL und PMBCL die Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen einzeln aufbereitet, allerdings nicht von allen, die wir in der Nutzenbewertung verzeichnet hatten. Es gab noch unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, wie zum Beispiel die Infektion oder auch die B-Zell-Aplasie, bei denen es noch Unklarheiten gab. Das wurde bisher nicht aufbereitet, auch nicht in dem Addendum. Da habe ich mich gewundert und wollte die Nachfrage stellen, ob Sie dazu noch etwas nachreichen würden oder ob wir damit zufrieden sein sollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stolskij.

Herr Stolskij (Gilead): Herr Kandlbinder hat eingangs gesagt, dass wir vier Datenlieferungen zur Verfügung gestellt haben. Wir haben immer versucht, das so aktuell wie möglich zu halten. Bei dieser speziellen Fragestellung haben wir das auf dem Level bisher nicht bekommen können, bleiben aber am Ball und würden Ihnen das gegebenenfalls nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich will an der Stelle noch einmal sagen, es wäre ganz hübsch, wenn das, was jetzt adressiert wurde, noch käme. Wir hatten letzte Woche eine Bewertung, bei der ich bei der Urteilsverkündung deutlich kritische Worte an den pharmazeutischen Unternehmer gerichtet habe nach dem Motto: Wenn wir schon einen indirekten Vergleich und eine einarmige Studie haben, wäre es ganz gut, wenn man auf das, was in der Dossierbewertung steht, reagieren würde, weil wir alle, die wir hier im Raum sind, daran glauben, dass wir es hier mit einer Therapieoption zu tun haben, die die Zukunft prägen kann und die wir gern entsprechend würdigen würden. Nur, wenn die Daten so sind, wie sie sind, und wenn man dann mit Mutmaßungen um die Ecke kommt und an bestimmten Stellen klar adressierte Fragen nicht beantwortet werden, kommen wir in eine relativ blöde Situation. Deshalb die herzliche Bitte: Wenn Sie noch irgendetwas von dem haben, was Herr Lorenz adressiert hat, dann her damit, sonst braucht man sich irgendwann nicht zu wundern, dass die Ergebnisse so sind, wie sie sind. – Herr Lorenz.

Herr Lorenz: Ich habe noch einige Kleinigkeiten zu den unerwünschten Ereignissen. Ich erwähnte vorhin schon, dass es abnehmende Zahlen bei dem CRS größer Grad 3 waren. Das ist uns auch an einigen anderen Stellen aufgefallen, nicht nur da. Es wäre schön, wenn klargelegt werden würde, warum mit einem längeren Beobachtungszeitraum Patienten herausfallen.

Dann ist uns bei sekundärer Malignität noch ein Fehler aufgefallen. Es war, glaube ich, die AkdÄ, die hervorgehoben hat, wie wichtig dieser Endpunkt ist. Da hieß es, in Kohorte 2 ist ein Studienteilnehmer dabei, aber in den Spalten zu TFL und PMBCL steht jeweils null. Es ist unklar, welche Lymphom-Entität dieser Teilnehmer hatte.

Im Addendum wurden zu der Stellungnahme die UE in den Therapieabschnitten nachgereicht, also nach der Leukapherese, nach der Chemotherapie und nach der Gabe des Medikaments. Dazu war aber nicht erläutert, wie genau die unerwünschten Ereignisse in diesen Abschnitten definiert waren. Das heißt, für uns wäre zum Beispiel interessant, zu verstehen, wie unerwünschte Ereignisse gezählt wurden. Wurden die doppelt gezählt? Wurden sie gezählt, als sie zum ersten Mal auftraten? Es gibt unerwünschte Ereignisse, die über einen längeren Zeitraum andauern. Es wäre gut für uns, zu verstehen, wie diese Tabellen zustande kommen, und dass dazu noch eine genaue Definition geliefert werden würde.

Im Addendum stand noch, dass das bovine Serumalbumin nicht mehr relevant sei. Das bezog sich auf eine Protokolländerung. Die Protokolländerung lag uns nicht vor. Es wäre gut, wenn wir das erneute Protokoll haben könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Nehmen Sie das also mit. – Herr Wörmann, Frau Subklewe.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Noch ein praktischer Hinweis: Die Hypogammaglobulinämie wäre noch ein kritischer Punkt, weil das eine Langzeitbetreuung und auch einen Kostenfaktor darstellt. Es sind nicht viele, aber einige der Patienten sind davon deutlich belastet.

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

Frau Prof. Dr. Subklewe (Klinikum der Universität München): Ich wollte nur die kleine Bemerkung machen, dass es vielleicht ein wenig scary ist, wenn jetzt alle qualifiziert werden, zum ersten Mal CAR-T-Zellen geben und mit diesen neuen Nebenwirkungen konfrontiert werden. Das ist nicht der Fall, wenn man sich anschaut, dass das Nebenwirkungsprofil eine gewisse Überschneidung mit den T-Zell-rekrutierenden Antikörpern hat, für die mit Blinatumomab seit 2015 und weiteren Studien bei vielen Zentren Erfahrung ist. Gerade dieses Akuttoxizitätsmanagement hat einen großen Overlap, sodass die Zentren – abgesehen von Qualifizierungs- und Strukturmaßnahmen, die vorgegeben sind – durchaus viel klinische Erfahrung im Management dieser Nebenwirkungen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Das ist, glaube ich, auch nicht der entscheidende Punkt. Was ich adressieren wollte und was Herr Lorenz adressiert hat, ist, dass wir zumindest versuchen müssen, bei solchen neuen Produkten auf der Basis einer einarmigen Studie und eines historischen Vergleichs in Sichtweite der evidenzbasierten Medizin Entscheidungen zu treffen. Dass wir versuchen, durch die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung die Zahl der Zentren kleinzuhalten und damit Nebenwirkungsmanagement in irgendeiner Form gewährleisten, das ist auch klar. Gleichwohl ist ebenfalls das klar, was Herr Ludwig adressiert. Man muss versuchen, so viel wie möglich über Toxizitäten und Langzeitwirkungen und möglicherweise bei refraktärem Verlauf über die Langzeitwirkungen zu wissen. Das ist das, was wir versuchen, herauszukitzeln.

Es geht hier nicht darum, irgendeinen mit irgendwelchen Dingen zu beschweren, sondern es geht darum, auf der Basis der bestverfügbaren Evidenz zu versuchen, irgendeine Quantifizierung abzuleiten. Wenn da etwas fehlt und da etwas fehlt und das Ganze dann nur ein historischer Vergleich ist – ich kann hier keine RCT machen, das ist logisch, und eine einarmige Studie –, dann wird es irgendwann dünn. Das ist unser Anliegen. Wir versuchen nicht, das Ganze in feindlicher Willensrichtung zu machen, sondern wir haben es bei der letzten Anhörung bei einem Mitbewerber probiert und probieren es jetzt auch wieder. Wir versuchen, Ihnen das aus der Nase zu ziehen, was uns helfen kann, eine vernünftige Bewertung anzustellen. Irgendwann sind die Bemühungen dann an Grenzen. Das ist nicht so gut. – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Auch zu den Nebenwirkungen: Herr Wörmann, Sie sprachen von einem Lerneffekt, der sich inzwischen eingestellt hat. Das bezog sich insbesondere auf die Anwendung von Tocilizumab. Ich nehme an, das kann man auch verallgemeinern. Aber diesen Lerneffekt wird man sicher erst in weiteren Studien sehen können.

Herr Prof. Dr. Topp (Universitätsklinikum Würzburg): Dazu kann ich nur sagen, dass es bereits weitere Studien gibt. Die ersten Daten des verbesserten Toxizitätsmanagements werden jetzt beim ASCO veröffentlicht. Ich kann dem nicht vorgreifen, weil das unpublizierte Daten sind. Aber vielleicht kann Gilead Ihnen diese Daten zur Verfügung stellen, aus denen das hervorgeht, was Sie ansprachen, dass man jetzt Algorithmen entwickelt, wie man mit den Toxizitäten umgehen wird und dadurch im Vergleich zu den vorherigen Kohorten Verbesserungen in der Graduierung vom CRS zum Beispiel Neurotoxizität hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp, ist das okay?

Frau Dr. Holtkamp: Dann eine Frage an Gilead: Können wir die Daten bekommen, von denen Herr Topp sprach?

Herr Prof. Dr. Topp (Universitätsklinikum Würzburg): Was meinen Sie jetzt, bitte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir haben jetzt Gilead gefragt, ob sie freundlicherweise bereit wären, uns die Daten zu geben, die Sie erwähnten.

Herr Dr. Eißmann (Gilead): Wir werden uns darum bemühen, Ihnen die Daten zur Verfügung zu stellen. Sie sind, wie Herr Topp sagte, für eine große amerikanische Konferenz eingereicht und damit häufig auch unter Embargo. Aber wir werden versuchen, Ihnen das zur Verfügung zu stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Auf dem ASH sind schon erste Daten vorgestellt worden. Wir hatten das in unserer Stellungnahme hinzugefügt. Es ist eine Registerstudie mit 165 Patienten angeschlossen worden. Dabei kam heraus, dass die Gabe von Tocilizumab angestiegen war. Die Rate der Patienten hatte sich fast verdoppelt. Das ist ein typischer Lerneffekt für uns.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Noch eine Frage an Herrn Wörmann: Habe ich Sie gerade richtig verstanden, dass Sie sagten, dass die refraktäre Erkrankung eine Kontraindikation für die allogene Transplantation wäre?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja.

Frau Dr. Holtkamp: In der DGHO-Leitlinie steht – jetzt muss ich das zitieren: „Patienten mit chemorefraktärer Erkrankung, kurzem Intervall zwischen Primärdiagnose und Rezidiv oder Rückfall nach Hochdosistherapie sind Kandidaten für eine allogene Transplantation.“ Könnte es sein, dass es in der Fachgesellschaft dazu unterschiedliche Auffassungen gibt?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank für den Versuch. Nein, die gibt es nicht. – Ein Patient kann nur allogene transplantiert werden, wenn er in Remission ist. Das heißt, er bleibt ein Kandidat. Man wird ihn in Remission bringen. Wenn aber keine Remission erreicht wird, wird er nicht allogene transplantiert. Das ist der Unterschied zwischen Kandidaten und Transplantation.

Frau Dr. Holtkamp: Der Satz ist dann so zu verstehen, dass sie zwar chemorefraktär sind, aber dann doch in Remission kommen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Für eine allogene Transplantation muss man in Remission kommen. Deshalb bleibt der Satz von oben stehen. Ein nicht auf Chemo ansprechender Patient wird nicht allogene transplantiert.

Frau Dr. Holtkamp: Dann ist dieser Begriff vielleicht nicht so klar definiert.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das noch einmal im Einzelnen erläutern. Aber grundsätzlich ist es, glaube ich, genauso, wie ich es gesagt habe. Kandidat für eine allogene Transplantation heißt, dass jemand grundsätzlich infrage kommen würde. Das heißt, es wird ein Spender gesucht. Wenn der aber durch die vorgeschaltete Therapie nicht in Remission kommt, wird er nicht allogon transplantiert, selbst wenn er Kandidat war und Spender gehabt hätte. Deshalb steht es so in der Leitlinie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann müssen wir uns damit noch einmal im Wege der teleologischen Reduktion beschäftigen. – Herr Ludwig, Sie hatten sich noch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich wollte das kurz kommentieren. Ich muss sagen, die AkdÄ war schon sehr erstaunt, dass zum einen keine Patient Reported Outcomes oder Health-related quality of life ermittelt wurde. Es handelt sich um eine toxische Therapie. Wir wissen herzlich wenig. Wir hätten uns gewünscht, dass diese Dinge zur Hypogammaglobulinämie adäquat erhoben und dokumentiert werden. Ich muss ehrlich sagen, als Hämatologe bleibt einem fast die Spucke weg. Wir kannten den Wirkungsmechanismus. Wir wissen, dass etwa 12 % ein schweres Antikörpermangelsyndrom erlitten haben. Wir wissen, dass sie substituiert werden, wie es Herr Wörmann gesagt hat. Wir erzeugen zusätzliche Kosten. Dass wir darüber keine vernünftigen Angaben haben, finde ich sehr schwierig.

Ich würde gern kurz die Frage kommentieren, wie man die Intensivzentren schult. Frau Subklewe hat gesagt, da besteht Erfahrung. Ich glaube nicht, Frau Subklewe, dass in 30 Zentren in Deutschland Erfahrung mit dem Umgang mit Blinatumomab besteht. Ich denke, die neurologische Toxizität, deren Ursache wir nicht genau kennen, ist ein riesiges Problem. Ein großer Schulungsbedarf, die Zytokin-Freisetzungssyndrome, ihre Behandlung, ihr Management – das habe ich bereits angesprochen – sind im Fluss. Tocilizumab wird zunehmend eingesetzt. Welchen Einfluss das – möglicherweise in Kombination mit Kortikosteroiden – auf den Krankheitsverlauf hat, wissen wir auch nicht. Das heißt, wir haben sehr viele Dinge, große Fragezeichen, die wir gern beantwortet hätten.

Auch wenn es sehr selten ist: Das Monozyten-Makrophagen-Syndrom, das unter dieser Therapie auch beschrieben wurde, ist eine der größten Herausforderungen der Hämatologen, sowohl das zu diagnostizieren, als auch, es richtig zu behandeln. Ich wage zu bezweifeln, dass das in 30 Kliniken in Deutschland alles sofort Per ordre de mufti – sage ich einmal etwas banal – funktionieren wird. Es sind keine einfachen Dinge, die auf die Kliniker warten. Das sollte man immer genau im Visier haben. Ich habe sehr wohl gehört, Herr Hecken, was Sie gesagt haben und freue mich, dass vom G-BA klare Vorgaben erarbeitet werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Stolskij.

Herr Stolskij (Gilead): Uns ist bewusst, dass in dieser frühen Studienphase keine Patient Reported Outcomes und Ähnliches erhoben wurden. Die nächste Studie, die zu diesem Produkt in der neuen Indikation kommt, ist die ZUMA-7. Das ist eine Studie, die gegen die autologe Stammzelltransplantation in der zweiten Linie aufgesetzt ist. Dort werden Lebensqualitätsdaten erhoben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich will es noch einmal replizieren. Herr Kandlbinder, Sie haben eingangs gesagt, im Moment liefern Sie an fünf Zentren, die geschult sind. Dann sind weitere fünf im Zulauf. Sie sagen, irgendwann sind wir bei 20. Fünf plus fünf

ist gleich zehn, dann noch einmal zehn, und Sie sehen langfristig die Perspektive bei 30 – nur dass wir die Zahlen haben.

Herr Kandlbinder (Gilead): Genau. Zehn Zentren sind qualifiziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber in fünf Zentren wird angewandt.

Herr Kandlbinder (Gilead): Genau. Fünf dieser zehn Zentren wenden bereits an. Weitere zehn sind im Qualifizierungsprozess und mittelfristig sehen wir 25 bis 30 Zentren, die sich genau in diesen Kriterien, die von Ihnen, Herr Prof. Hecken aufgestellt wurden, wiederfinden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann haben wir jetzt Herrn Kuhn und Herrn Jantschak.

Herr Kuhn: Ich habe noch zwei kleine Fragen, zum einen da angeknüpft, wo Herr Ludwig gerade aufgehört hat. Wird im EBMT-Register Lebensqualität erhoben? Das wäre die eine Frage. Die andere nimmt Bezug auf das Konkurrenzprodukt. Sind Sie auch von der Mehrwertsteuer befreit? Oder gibt es da noch keine Auskünfte?

(Heiterkeit)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist spannend. Der Patient steht im Mittelpunkt. – Ein bisschen Spaß muss sein, Herr Kuhn. Zuerst beantworten wir die Frage nach der Lebensqualität, danach die nach der Mehrwertsteuer.

Herr Stolskij (Gilead): Zum EBMT-Register: Bisher ist keine Erhebung der Lebensqualität in dem Register geplant. Das steht auch so in der CHMP-Opinion. Dieser Prozess ist ein europäischer Prozess. Wir sind als Land daran nur bedingt beteiligt. Aber das Feedback, das wir dazu bekommen haben, war im Wesentlichen, dass die Erhebung von Lebensqualitätsdaten als Intervention gewertet wird und somit in einem Register nicht darstellbar ist.

Zu der zweiten Frage: Wir sind derzeit noch in der Diskussion mit dem Finanzamt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich auch.

(Heiterkeit)

Aber nicht wegen der Mehrwertsteuer. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: In der Studie ZUMA-1 wurden zehn Teilnehmer mit Axicabtagen retherapiert. Weshalb hat man das bei den Patienten gemacht, und ist das ein Vorgehen, das auch in der klinischen Praxis möglich ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eißmann.

Herr Dr. Eißmann (Gilead): Das ist richtig. Es gab Retherapie in der ZUMA-1-Studie. Das war per Protokoll unter bestimmten Voraussetzungen vordefiniert. Wichtige Voraussetzungen waren hier, dass die Patienten auf die erste Yescarta[®]-Infusion initial ein Ansprechen zeigten, dann nach mindestens drei Monaten wieder ein Rezidiv erlitten hatten, weiterhin dass der Tumor zum Beispiel CD19-positiv war, dass keine Antikörper gegen das Produkt vordetektierbar waren. Es gab spezifische Voraussetzungen, unter denen in dieser Studie Retherapie stattfinden konnte. Laut Fachinformation und EMA-Zulassung ist das nicht vorgesehen, sondern es handelt sich um eine einmalige Infusion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Keine. Herr Kandlbinder, eine kurze Zusammenfassung, wenn Sie möchten.

Herr Kandlbinder (Gilead): Noch einmal ganz grundsätzlich zur Qualifizierung oder zur Auswahl der Zentren: Wir als Gilead/Kite haben uns dem Sachverhalt sehr vorsichtig genähert und sind froh, dass wir in der gleichen Denkweise vorgegangen sind, wie die DGHO und der Gemeinsame Bundesausschuss. Insofern ist völlig klar, dass es nur in spezialisierten Zentren zu einer Anwendung kommen kann, schon allein wegen der – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Reihenfolge war schon deutlich: DGHO und Gemeinsamer Bundesausschuss.

(Heiterkeit)

Sie hätten vorher G-BA sagen müssen.

Herr Kandlbinder (Gilead): Das war alphabetisch. – Das noch einmal grundsätzlich zum Thema Sicherheit. Ich glaube, man kann sagen, wir sehen eindrucksvolle Effekte von einer neuen Produktgruppe, die auf den Markt kommt. Wir sehen auch, dass mit solchen eindrucksvollen Effekten die bestmögliche Evidenz manchmal auf der Strecke bleibt. Hier hätten wir uns sicherlich andere Dinge gewünscht. Aber es ist jetzt der einarmige indirekte Vergleich mit den Themen, die das mit sich bringt. Ich glaube, wir sollten diesen neuen Produkten eine Chance geben, allein schon vor dem Hintergrund, dass die Patienten jetzt wieder eine Perspektive bekommen. Die Worte „kurativ“ und „Plateau“ sind gefallen, und ich glaube, beides können wir eindeutig in den Daten nachweisen und belegen.

Zu den Themen, die noch auf uns zukommen: Ich glaube, wir nehmen uns noch einmal einen Katalog mit, damit wir Ihnen noch viel nachreichen können, damit die letzten Fragen hoffentlich beantwortet werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Nur zur Zeitschiene: Wir sind im Moment relativ stark belastet. Es wäre ganz hübsch, wenn die Datenlieferungen bis zum Ende der Woche hier wären, damit wir sie in den Arbeitsgruppenberatungen vorliegen haben.

Danke dafür, dass Sie uns alle Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden selbstverständlich in unsere Entscheidung einbeziehen, was hier und heute erörtert wurde. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 11:22 Uhr