



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)

Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf (B-Zell  
Lymphom, diffus großzelliges (DLBCL))

Vom 15. Januar 2024

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung .....	19
4.	Verfahrensablauf .....	19
5.	Beschluss .....	21
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	32
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren.....</b>	<b>39</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	39
2.	Bewertungsentscheidung .....	39
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>40</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	41
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	45
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	46
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	46
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	48
5.1	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH .....	48
5.2	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	102
5.3	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH .....	108
5.4	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	112

5.5	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	126
5.6	Stellungnahme der Galapagos Biopharma Germany GmbH.....	133
5.7	Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	141
5.8	Stellungnahme der DAG-HSZT, DGHO, GLA .....	147
	Anlagen .....	162
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	162

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

### **1. Rechtsgrundlage**

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

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

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

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

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

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor

festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

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

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Tisagenlecleucel (Kymriah) am 31. Juli 2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 17. September 2020 wurde eine Befristung bis zum 1. September 2023 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Kymriah am Tag des Fristablaufs erneut.

Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer am 31. August 2023 fristgerecht das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA eingereicht (§ 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO).

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

Bei Tisagenlecleucel handelt es sich um eine Gentherapie im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes.

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

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2023 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G23-21) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf

die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nicht abgestellt.

## **1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

### **1.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel (Kymriah) gemäß Fachinformation**

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

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Februar 2024):**

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

### **1.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel wie folgt bewertet:

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

#### **Begründung:**

Der pharmazeutische Unternehmer stellt für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf zu Tisagenlecleucel Daten der einarmigen Studie JULIET und der Beobachtungsstudie A2205B (LTFU) dar. Zusätzlich wurden mit dem Dossier Daten aus der Registerstudie CCTL019B2401 und der Studie von Bethge et al. 2022 basierend auf dem deutschen Register für Stammzelltransplantation (DRST) eingereicht.

#### *Studie JULIET*

Bei der Zulassungsstudie JULIET handelt es sich um eine einarmige Phase II-Studie, welche in 28 Zentren von 2015 bis 2022 weltweit durchgeführt wurde. Den Befristungsaufgaben entsprechend stellt der pharmazeutische Unternehmer die Auswertungen des finalen Datenschnittes zum 22. Dezember 2022 dar. Insgesamt wurden 9 Datenschnitte innerhalb der Studie durchgeführt.

Es wurden Patientinnen und Patienten mit einem histologisch bestätigten DLBCL nach zwei oder mehr Chemotherapielinien, inklusive Rituximab und Anthrazyklin, eingeschlossen, die

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet waren oder dieser nicht zustimmten.

Der Einschluss in die Studie erfolgte nach der Screeningphase, innerhalb welcher bereits die Leukapherese durchgeführt wurde. Der Screeningphase folgte zunächst einer mehrwöchigen Prä-Infusionsphase, innerhalb welcher die Patienten eine überbrückende Chemotherapie erhalten konnten und die lymphozytendepletierenden Chemotherapie eingeleitet wurde, welche spätestens 2 bis 14 Tage vor der Infusion von Tisagenlecleucel abgeschlossen sein sollte. Nach der Verabreichung der Tisagenlecleucel-Infusion schloss sich eine primäre Nachbeobachtung bis Monat 60, Krankheitsprogression oder Abbruch aus einem anderen Grund an. Personen, die vor Monat 60 die primäre Nachbeobachtung oder die Behandlung abbrechen, wurden in einer sekundären Nachbeobachtungsphase bis zu 5 Jahre nach Tisagenlecleucel-Infusion weiterverfolgt. Für Personen, welche vorzeitig die primäre und sekundäre Nachbeobachtung beendeten, schloss sich eine Überlebensnachbeobachtung an, welche alle 3 Monate bis zum geplanten Studienende oder dem Einschluss in eine Studie zur Langzeitnachbeobachtung den Überlebensstatus erfragte.

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

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

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

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

Die primäre Nachbeobachtung haben 24 Patientinnen und Patienten mit erhaltener Infusion (20,9%) abgeschlossen. In die sekundäre Nachbeobachtungsphase sind 57 Patientinnen und Patienten eingetreten (49,6%), von denen 5 Patientinnen und Patienten diese Phase abgeschlossen haben. In die Überlebensnachbeobachtung sind 16 Patientinnen und Patienten (13,9%) eingetreten.

#### *Langzeitnachbeobachtung (LTFU)*

In die laufende Studie zur Langzeitnachbeobachtung LTFU sollen alle Personen automatisch übergehen, wenn sie vorzeitig aus der Studie JULIET ausscheiden oder diese regulär beenden mit dem Ziel potentielle Langzeitschäden zu untersuchen. Diese Erhebung erfolgt innerhalb der LTFU bis zu 15 Jahre nach Tisagenlecleucel-Infusion. Es gab keine spezifischen Ausschlusskriterien für die Studie.

Für die LTFU-Studie liegen bisher 4 Datenschnitte vor. Der für die Nutzenbewertung relevante Datenschnitt ist ein Datenschnitt eines Annual Safety Report vom 03. Mai 2022.

Der Zeitpunkt des Übergangs der ersten Patientin bzw. Patienten aus der Studie JULIET ist unklar. Zum Studienende der Studie JULIET sind 26 Patientinnen und Patienten mit erhaltener Infusion in die Langzeitnachbeobachtung eingegangen (22,6%). Basierend auf den Studienunterlagen liegen zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 3. Mai 2022 Ergebnisse für 20 Patientinnen und Patienten vor. Zum Zeitpunkt des Überganges waren 85 % der Personen in Remission.

#### Zur Umsetzung der Befristungsaufgaben

Gemäß den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 17. September 2020 wurde die Befristung des Beschlusses damit begründet, dass weitergehende Evidenz zu langfristigen Effekten von Tisagenlecleucel für patientenrelevante Endpunkte, welche die Fragestellung einer potentiellen Heilung der Patientinnen und Patienten möglicherweise beantworten könnten, in die Nutzenbewertung einbezogen werden könnte. Hierfür sollte der pharmazeutische Unternehmer für die erneute Nutzenbewertung die finalen Ergebnisse der Studie JULIET nach 5 Jahren einreichen sowie die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs prüfen und darlegen unter Berücksichtigung einer sich gegebenenfalls zwischenzeitlich weiterentwickelten Daten- und Informationslage.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier den finalen Datenschnitt der Studie JULIET als auch den Datenschnitt der Langzeitnachbeobachtungsstudie A2205B vor.

Hinsichtlich möglicher indirekter Vergleiche legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier und im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens dar, dass aufgrund einer unvollständigen Datenlage die geplanten Chart Reviews nicht durchgeführt werden konnten und indirekte Vergleiche nicht durchführbar waren.

Die Befristungsaufgaben werden als umgesetzt angesehen.

#### Zu den Ergebnissen der Studie JULIET:

##### Mortalität

Zum finalen Datenschnitt der Studie JULIET vom 22. Dezember 2022 waren 107 Personen verstorben. Die mediane Überlebensdauer der ITT-Population liegt in der Studie JULIET in Zusammenschau mit der LTFU bei 8,2 Monate. Der Kaplan-Meier-Schätzer liegt zu Monat 12 bei 41,0 und 5 Jahre nach Studieneinschluss bei 25,5. Durch den hohen Anteil an fehlenden Nachbeobachtungen von einem erheblichen Anteil der Studienteilnehmenden sind die Daten zum Gesamtüberleben nur bis Monat 60 als valide einzustufen.

Eine Interpretation und vergleichende Bewertung der geschätzten Überlebenszeit ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich.

##### Morbidität

###### *Gesamtansprechrage (ORR)*

Die Gesamtansprechrage stellte in der Studie JULIET den primären Endpunkt und war definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten mit CR oder PR von dem Zeitpunkt der Infusion bis zum Progress oder Beginn einer neuen Antitumorthherapie (einschließlich Stammzelltransplantation), je nachdem, was zuerst eintraf.

Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Independent Review Committee operationalisiert gemäß Protokollversionen 1–3 auf Basis der Cheson-Kriterien, 2007 und ab Protokollversion 4 gemäß IWG-Kriterien (Lugano Classification, 2014).

Die Auswertungen werden ergänzend dargestellt.

Insgesamt erreichten zum finalen Datenschnitt der Studie JULIET 26,9 % (Bewertung durch IRC) bzw. 23,4 % (Bewertung durch ärztliches Prüfpersonal) der Studienteilnehmenden der ITT-Population ein komplettes Ansprechen.

### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

In der ITT-Population war das PFS definiert als die Zeit vom Einschluss in die Studie bis zu Progression/Rezidiv oder bis zum Tod des Patienten/der Patientin, ungeachtet der zugrunde liegenden Todesursache.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erfasst. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt, da keine Kontrollgruppe vorliegt und sich keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten lässt. Der Endpunkt PFS wird ergänzend dargestellt.

### *Ereignisfreies Überleben (EFS)*

Das Scheitern eines kurativen Therapieansatz wird grundsätzlich als patientenrelevant erachtet. Die Aussagekraft des Endpunktes EFS ist davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch einen kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.

Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien und stellt somit ein heterogenes Patientenkollektiv dar.

Insbesondere vor dem Hintergrund, dass Patientinnen und Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet waren, von der Studie ausgeschlossen wurden, bleibt unklar für wie viele der hier betrachteten Personen noch von einem kurativ intendierten Therapieansatz ausgegangen werden kann.

Das EFS war in der Studie JULIET definiert als die Zeit von der Tisagenlecleucel-Infusion (für die ITT-Population Zeit vom Einschluss in die Studie) bis zu Progression/Rezidiv, bis zum Beginn einer neuen Lymphom-Therapie (außer Stammzelltransplantation) oder bis zum Tod des Patienten / der Patientin, ungeachtet der zugrunde liegenden Todesursache.

Im Dossier liegen keine Daten zu den qualifizierenden Ereignissen des Endpunktes EFS vor. Das EFS wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen. Unabhängig



davon ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns keine vergleichende Bewertung der Daten möglich.

### Lebensqualität

#### *FACT-Lym, SF-36*

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

Die Rücklaufquoten liegen zu allen Post-Baselinewerten bei < 70 % bezogen auf die Population mit Infusion (entspricht nicht der ITT). Die Daten werden als nicht verwertbar angesehen.

### Nebenwirkungen

In der Studienphase zwischen Therapiebeginn (Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion) und Studienmonat 12 wurden unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende UE (SUE) vollständig erhoben, sofern sich die Patientinnen und Patienten weiterhin in der primären Nachbeobachtungsphase befinden.

In den Studienphasen vor Beginn der Therapie, in der primären Nachbeobachtung und während der sekundären Nachbeobachtungsphase erfolgt eine selektive Erhebung von UE und SUE. Auch in der LTFU-Studie erfolgt keine vollständige Erfassung der UE.

Der Nachbeobachtungszeitraum der ersten 12 Monate war in die Phasen „Chemotherapie zur Lymphozytendepletion“, „Infusion bis Studienwoche 8“ und „Studienwoche 9 bis Studienmonat 12“ unterteilt.

Innerhalb der ersten auf die Infusion folgenden Wochen wiesen 85,2 % der ITT-Population ein UE CTCAE-Grad 3/4 auf. Von Studienwoche 9 bis zu Studienmonat 12 waren 51 % von einem solchen Ereignis betroffen.

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

Das häufigste SUE und eines der häufigsten UE mit Schweregrad 3 oder 4 ist das Zytokin-Freisetzungssyndrom. Es trat bei 57,4 % der mit Tisagenlecleucel behandelten Patientinnen und Patienten auf.

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

### Gesamtbewertung / Fazit

Aus der einarmigen pivotalen Zulassungsstudie JULIET liegen die finalen Daten zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen sowie Daten aus der Langzeitnachbeobachtung vor. Darüber hinaus liegen keine weiteren Daten und auch kein indirekter Vergleich vor.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.

In der Gesamtschau wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

### Aussagekraft der Nachweise

Für die Nutzenbewertung liegen die Daten der einarmigen pivotalen Studie JULIET und der Langzeitnachbeobachtung vor.

Ein adäquater Vergleich basierend auf den einarmigen Daten ist nicht möglich. Die Aussagesicherheit wird insgesamt mit einem Anhaltspunkt bewertet.

### **1.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Tisagenlecleucel aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschluss vom 17. September 2020.

Tisagenlecleucel hat eine Zulassung als Orphan Drug. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet: „Kymriah wird angewendet zur Behandlung erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.“.

Der pharmazeutische Unternehmer hat den Befristungsaufgaben folgend den finalen Datenschnitt der einarmigen Studien JULIET vorgelegt.

Für die Nutzenbewertung werden die einarmigen Daten der Studie JULIET sowie die Langzeitnachbeobachtung berücksichtigt.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich. Die Aussagesicherheit wird insgesamt mit einem Anhaltspunkt bewertet.

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

## **1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

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

Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme wird eine Neuberechnung der Patientenzahlspanne vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt, die auf aktualisierten Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (2018) zum DLBCL beruht. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte weitere Spanne stellt eine bessere Annäherung an die tatsächliche Zielpopulation dar: 1 046 bis 1 903 Patientinnen und Patienten.

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet zu ermöglichen, werden die Patientenzahlen von Loncastuximab tesirin (Beschluss von 2. November 2023) ebenfalls herangezogen. Diesbezüglich wurde im Beschluss über die Nutzenbewertung von Loncastuximab tesirin (Beschluss von 2. November 2023) für entsprechend unterteilte Patientengruppen eine Patientenzahl von ca. 680 – 1 200 (Patientinnen und Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen) und ca. 680 – 700 (Patientinnen und Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen) bei einer Gesamtzahl von ca. 1360 – 1900 Patientinnen und Patienten angegeben.

Es ergeben sich mit Berücksichtigung der neuen Untergrenze für entsprechend unterteilte Patientengruppen eine Patientenzahl von ca. 525 – 1 200 (Patientinnen und Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen) und ca. 525 – 700 (Patientinnen und Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen).

Für die vorliegenden Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel wird sich auf die relevante Patientenpopulation bezogen, welche für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt, da es sich bei Tisagenlecleucel selbst um eine CAR-T-Zelltherapie handelt.

### **1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kymriah (Wirkstoff: Tisagenlecleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. November 2023):

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

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

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

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

### **1.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2024).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder

Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bei Tisagenlecleucel handelt es sich um genetisch veränderte patienteneigene (autologe) T-Zellen, zu deren Gewinnung regelhaft eine Leukapherese notwendig ist. Da die Leukapherese gemäß § 4 Absatz 14 AMG Teil der Herstellung des Arzneimittels ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für Tisagenlecleucel an.

Tisagenlecleucel ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur an entsprechend qualifizierte stationäre Behandlungseinrichtungen abgegeben und angewendet. Tisagenlecleucel unterliegt demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Den Berechnungen wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Einkaufspreis der Klinikpackung zu Grunde gelegt.

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

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,91 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).<sup>2</sup>

Für Tisagenlecleucel wird der Verbrauch an Durchstechflaschen bzw. Infusionsbeuteln entsprechend den Angaben der Fachinformationen dargestellt. Diese werden der Patientin bzw. dem Patienten in Abhängigkeit der Zellzahl pro Durchstechflasche bzw. Infusionsbeutel im Rahmen einer einmaligen Infusion verabreicht. Die Jahrestherapiekosten von Tisagenlecleucel sind unabhängig von der konkreten Anzahl der verbrauchten Durchstechflaschen bzw. Infusionsbeutel.

<sup>2</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren ), <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tisagenlecleucel					
	0,6 - 6 × 10 <sup>8</sup> CAR-positive lebensfähige T-Zellen (unabhängig vom Körpergewicht)	0,6 - 6 × 10 <sup>8</sup> CAR-positive T-Zellen	1 Infusionsbeutel	1	1 Infusionsbeutel

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tisagenlecleucel	1 Einzelinfusionsbeutel	239 000,00 €	0 <sup>3</sup>	239 000,00 €	

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2024

<sup>3</sup> Das Arzneimittel ist zum herangezogenen Lauer-Stand von der Mehrwertsteuer befreit.

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

#### *Prophylaktische Prämedikation*

Eine antipyretische und antihistaminische Prämedikation wird in den Fachinformationen von Tisagenlecleucel lediglich empfohlen.

#### *Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion*

Für Tisagenlecleucel erfolgt - sofern die Anzahl der weißen Blutzellen eine Woche vor der Infusion nicht unter  $\leq 1.000$  Zellen/ $\mu\text{l}$  liegt - ein Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Fludarabin ( $25 \text{ mg/m}^2 = 47,75 \text{ mg}$ ) und Cyclophosphamid ( $250 \text{ mg/m}^2 = 477,5 \text{ mg}$ ) täglich über 3 Tage beginnend mit der ersten Fludarabin-Dosis, wobei die Infusion von Tisagenlecleucel 2 bis 14 Tage nach Beginn der Lymphozytendepletion erfolgt.

#### *Screening auf Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV) und humanes Immundefizienz-Virus (HIV)*

Patientinnen bzw. Patienten sind auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zu testen, bevor die Behandlung mit Tisagenlecleucel eingeleitet wird. Die entsprechenden Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden im Beschluss dargestellt.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
Tisagenlecleucel							
<i>Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</i>							
Fludarabin $25 \text{ mg/m}^2 = 47,75 \text{ mg}$	1 KII zu 50 mg	118,54 €	2,00 €	5,09 €	111,45 €	3,0	334,35 €
Cyclophosphamid $250 \text{ mg/m}^2 = 477,50 \text{ mg}$	10 PIJ zu 200 mg	62,80 €	2,00 €	2,85 €	57,95 €	3,0	57,95 €
<i>Screening auf HBV, HCV und HIV</i>							
Hepatitis-B HBV-Antikörper-Status	-	-	-	-	5,90 €	1,0	5,90 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
(GOP: 32614)							
Hepatitis-C HCV-Antikörper - Status (GOP: 32618)	-	-	-	-	9,80 €	1,0	9,80 €
HIV HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status (GOP: 32575)	-	-	-	-	4,45 €	1,0	4,45 €
Abkürzungen: KII = Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung							

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2024

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

#### **1.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

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

#### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner



Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

#### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

#### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Tisagenlecleucel (Kymriah); Kymriah  $1,2 \times 10^6$  bis  $6 \times 10^8$  Zellen Infusionsdispersion; Stand: April 2023

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

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

### **4. Verfahrensablauf**

Am 31. August 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Dezember 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Januar 2024 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 6. Februar 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. November 2023	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. Januar 2024 31. Januar 2024	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Februar 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 15. Januar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## 5. Beschluss

### **Beschluss**

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

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

### **Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: (B-Zell-Lymphom, diffus großzelliges (DLBCL))**

Vom 15. Januar 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Januar 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 1. Februar 2024 (BAnz AT 11.03.2024 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

#### **I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**

- 1. Die Angaben zu Tisagenlecleucel in der Fassung des Beschlusses vom 17. September 2020 (BAnz AT 28.10.2020 B4) werden aufgehoben.**
- 2. Der Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel gemäß dem Beschluss vom 15. Februar 2024 zu dem Anwendungsgebiet: „zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL)“ nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

## **Tisagenlecleucel**

Beschluss vom: 15. Januar 2024

In Kraft getreten am: 15. Januar 2024

BAnz AT TT. MM JJJ Bx

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

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

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Januar 2024):**

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

## **1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

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

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

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

### **Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Tisagenlecleucel:**

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

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>4</sup>

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

Studie JULIET: einarmige, multizentrische Phase II-Studie, Datenschnitt 22.12.2022

LTFU: Langzeitnachsbeobachtungsstudie, Datenschnitt 03.05.2022

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

### Mortalität

Endpunkt	Studie JULIET mit Ergänzung der LTFU	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
<b>Gesamtüberleben</b>		
ITT-Population	167	8,2 [5,8; 11,7] 108 (64,7)
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI] <sup>b</sup>		
zu Studienmonat 3	167	79,0 [71,6; 84,6]

<sup>4</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Dezember 2023) sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Studie JULIET mit Ergänzung der LTFU	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
zu Studienmonat 6	167	56,8 [48,4; 64,4]
zu Studienmonat 9	167	46,2 [37,9; 54,0]
zu Studienmonat 12	167	41,0 [32,9; 48,9]
zu Studienmonat 24	167	33,3 [25,6; 41,2]
zu Studienmonat 36	167	29,4 [22,1; 37,2]
zu Studienmonat 48	167	27,9 [20,7; 35,6]
zu Studienmonat 60	167	25,5 [18,5; 33,1]

### Morbidität

Endpunkt	Studie JULIET		
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>c</sup> - ergänzend dargestellt</b>			
	167	4,8 [3,7; 5,3] 102 (61,1)	
<b>Bestes Gesamtansprechen (ORR) - ergänzend dargestellt</b>			
		gemäß Bewertung durch IRC	gemäß Bewertung ärztliches Prüfpersonal <sup>d</sup>
Ansprechrate (CR + PR)	167	36,5 [29,2; 44,3]	32,9 [k. A.]
CR	167	45 (26,9)	39 (23,4)
PR	167	16 (9,6)	16 (9,6)

### Lebensqualität<sup>e</sup>

Endpunkt	Studie JULIET	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
<b>FACT-Lym</b>		
Keine verwertbaren Daten		
<b>SF-36</b>		
Keine verwertbaren Daten		



## Nebenwirkungen

Endpunkt	Chemotherapie Lymphozytendepletion	Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8	Studienwoche 9 bis Studienmonat 12
	N = 109	N = 115 <sup>f</sup>	N = 100 <sup>f</sup>
	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	90 (82,6)	115 (100)	71 (71)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	8 (7,3)	56 (48,7)	30 (30)
unerwünschte Ereignisse CTCAE- Grad ≥ 3	50 (45,9)	98 (85,2)	51 (51)
unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	1 (0,9)	– <sup>g</sup>	– <sup>g</sup>
SUE mit Inzidenz ≥ 5 % nach MedDRA-Systemorganklasse <sup>h</sup>			
Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems <sup>i</sup>	-	12 (10,4)	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	-	9 (7,8)	6 (6,0)
Erkrankungen des Immunsystems	-	31 (27,0)	-
Infektionen und Infestationen <sup>i</sup>	-	7 (6,1)	13 (13,0)
Erkrankungen des Nervensystems <sup>i</sup>	-	7 (6,1)	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	-	-	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	-	8 (7,0)	-

Endpunkt	Studie JULIET					
	Chemotherapie Lymphozyten- depletion		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	
	N = 109		N = 115 <sup>f</sup>		N = 100 <sup>f</sup>	
	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>		<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>		<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
	Gesamt	Grad 3/4 <sup>j</sup>	Gesamt	Grad 3/4 <sup>j</sup>	Gesamt	Grad 3/4 <sup>j</sup>
UE nach MedDRA-Systemorganklasse <sup>h</sup> (Inzidenz ≥ 10 % und UE CTCAE-Grad 3/4 mit Inzidenz ≥ 5 %)						
Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems	32 (29,4)	24 (22,0)	72 (62,6)	62 (53,9)	21 (21,0)	18 (18,0)
Herzerkrankungen	-	-	24 (20,9)	8 (7,0)	-	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	38 (34,9)	-	65 (56,5)	10 (8,7)	31 (31,0)	6 (6,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	27 (24,8)	-	76 (66,1)	12 (10,4)	24 (24,0)	5 (5,0)
Erkrankungen des Immunsystems	-	-	68 (59,1)	28 (24,4)	-	-
Infektionen und Infestationen <sup>i</sup>	15 (13,8)	-	43 (37,4)	22 (19,1)	41 (41,0)	18 (18,0)
Untersuchungen <sup>i</sup>	40 (36,7)	32 (29,4)	75 (65,2)	61 (53,0)	34 (34,0)	22 (22,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	16 (14,7)	7 (6,4)	52 (45,2)	29 (25,2)	15 (15,0)	7 (7,0)
Erkrankungen der Muskeln und des Bindegewebes	-	-	34 (29,6)	-	23 (23,0)	-
Erkrankungen des Nervensystems	-	-	46 (40,0)	12 (10,4)	16 (16,0)	5 (5,0)
Psychiatrische Erkrankungen	-	-	29 (25,2)	8 (7,0)	-	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	-	-	18 (15,7)	7 (6,1)	-	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	12 (11,0)	-	39 (33,9)	13 (11,3)	18 (18,0)	-
Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes	-	-	32 (27,8)	-	12 (12,0)	-
Vaskuläre Erkrankungen	-	-	33 (28,7)	10 (8,7)	-	-

Endpunkt	Studie JULIET								LTFU	
	Chemotherapie Lymphozyten- depletion		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12		Ab Studienmonat 13		N = 20 <sup>l</sup>	
	N = 109		N = 115 <sup>f</sup>		N = 100 <sup>f</sup>		N = 47 <sup>f</sup>			
	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>		<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>		<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>		<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>		<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Gesamt	Grad 3/4 <sup>j</sup>	Gesamt	Grad 3/4 <sup>j</sup>	Gesamt	Grad 3/4 <sup>j</sup>	Gesamt	Grad 3/4 <sup>j</sup>	Gesamt	Grad 3/4 <sup>j</sup>	
UE von besonderem Interesse										
Wichtige identifizierte Risiken										
Zytokin- Freisetzung- syndrom	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	66 (57,4)	26 (22,6)	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	k. A.	k. A.
Tumorlyse- Syndrom	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	2 (1,7)	2 (1,7)	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	k. A.	k. A.
Infektionen	15 (13,8)	3 (2,8)	43 (37,4)	22 (19,1)	41 (41,0)	18 (18,0)	22 (46,8)	10 (21,3)	3 (15,0)	1 (5,0)
Hämatologische Störungen einschließlich Zytopenien <sup>k</sup>	48 (44,0)	44 (40,4)	88 (76,5)	85 (73,9)	32 (32,0)	29 (29,0)	11 (23,4)	8 (17,0)	k. A.	k. A.
Verlängerte B- Zell-Depletion oder Agamma- globulinämie	0	0	7 (6,1)	4 (3,5)	13 (13,0)	4 (4,0)	3 (6,4)	0	2 (10,0)	1 (5,0)
Schwerwiegende neurologische Ereignisse	3 (2,8)	1 (0,9)	23 (20,0)	13 (11,3)	5 (5,0)	3 (3,0)	1 (2,1)	1 (2,1)	k. A.	k. A.
Wichtige potentielle Risiken <sup>l</sup>										
Zerebrale Ödeme	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	1 (0,9)	0	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	k. A.	k. A.
Neuaufreten oder Exazerbation von Autoimmun- erkrankung	2 (1,8)	1 (0,9)	17 (14,8)	10 (8,7)	8 (8)	2 (2)	5 (10,6)	0	k. A.	k. A.
Sekundäre Malignitäten	1 (0,9)	1 (0,9)	1 (0,9)	-	4 (4)	3 (3)	8 (17)	6 (12,8)	k. A.	k. A.
a. Die mediane Überlebensdauer umfasst in der ITT-Population die Zeit von Studieneintritt bis zum Tod oder Zensierung.										

Endpunkt	Studie JULIET								LTFU	
	Chemotherapie Lymphozyten- depletion		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12		Ab Studienmonat 13		N = 20 <sup>l</sup>	
	N = 109		N = 115 <sup>f</sup>		N = 100 <sup>f</sup>		N = 47 <sup>f</sup>			
	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>		<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>		<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>		<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>		<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Gesamt	Grad 3/4 <sup>j</sup>	Gesamt	Grad 3/4 <sup>j</sup>	Gesamt	Grad 3/4 <sup>j</sup>	Gesamt	Grad 3/4 <sup>j</sup>	Gesamt	Grad 3/4 <sup>j</sup>	

- b. Die Schätzer für 72, 78 und 84 Monate werden nicht berichtet, da die Anzahl an Personen unter Risiko (ITT: N = 7 bei 72 Monaten, N = 1 bei 78 Monaten) zu gering ist.
- c. Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers
- d. Angaben zum Ansprechen laut ärztlichem Prüfpersonal lagen lediglich für die FAS-Population vor. Wie für die ITT-Population wird angenommen, dass Personen, welche ohne Infusion aus der Studie ausschieden, kein Ansprechen zeigten. Der prozentuale Anteil wurde unter dieser Annahme berechnet.
- e. Die Rücklaufquoten liegen zu allen Post-Baselinewerten bei < 70 % bezogen auf die Population mit Infusion (entspricht nicht der ITT). Informationen zu den Ursachen der geringen Rückläufe gibt der pharmazeutische Unternehmer nicht an. Die Daten werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.
- f. Angaben bezogen auf die FAS-Population: n = 115 in der Zeit von Infusion bis Studienwoche 8, n = 100 in der Zeit ab Studienwoche 9 bis Studienmonat 12. Personen, die im ersten Jahr nach Infusion einen Progress hatten, gingen in die sekundäre Nachbeobachtungsphase über, in der keine vollständige Erfassung der UE erfolgte.
- g. Ein Therapieabbruch aufgrund von UE nach der Infusion ist nicht möglich, da Tisagenlecleucel durch eine einmalige Gabe verabreicht wird.
- h. Bei mehreren Ereignissen einer/eines Studienteilnehmenden in einer bestimmten Systemorganklasse wurde dies als einmaliges Ereignis in der Systemorganklasse gezählt.
- i. Es handelt sich um ein AESI oder um ein SOC, welches AESI enthält.
- j. Der pharmazeutische Unternehmer stellt UE für die CTCAE-Grade 3 und 4 separat dar. Die gemeinsame Darstellung von UE der CTCAE-Grade 3/4 erfolgte durch eigene Berechnungen basierend auf Angaben des pharmazeutischen Unternehmers.
- k. Der pharmazeutische Unternehmer gibt an, dass die Rubrik „hämatologische Störungen einschließlich Zytopenien“ aus den wichtigen potentiellen Risiken identisch ist mit der früher verwendeten Rubrik aus den potentiellen Risiken „Hämatologische Erkrankungen (inkl. Aplastischer Anämie und Knochenmarksversagen)“.
- l. Wichtige potentielle Risiken „Entstehung von replikationskompetenten Lentiviren“, „Verschlechterung der Graft-versus-Host-Reaktion“, „Übertragung von Infektionserregern“, „Abnahme der Zellviabilität“ wurden für die Studie JULIET nicht berichtet. Es ist unklar, ob sie nicht erhoben wurden oder ob keine Ereignisse aufgetreten sind. Für die LTFU wurden keine wichtigen potentiellen Risiken berichtet.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CR = Komplette Remission; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; IRC = Unabhängiges Review-Komitee; KI = Konfidenzintervall; KM = Kaplan-Meier; LTFU = Langzeitnachbeobachtung; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus

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

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

ca. 530 – 1 200 Patientinnen und Patienten<sup>5</sup>

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

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kymriah (Wirkstoff: Tisagenlecleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. November 2023):

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

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

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

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

<sup>5</sup> Es wird sich auf die relevante Patientenpopulation bezogen, welche für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tisagenlecleucel <sup>6,7</sup>	239 000,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	412,45 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2024)

##### Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Lymphozytendepletion					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	3,0	300 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	3,0	300 €

<sup>6</sup> Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel Kymriah.

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

**5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

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

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Januar 2024 in Kraft.**

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

Berlin, den 15. Januar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
www.bundesanzeiger.de

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Mittwoch, 27. März 2024  
BAnz AT 27.03.2024 B2  
Seite 1 von 7

### Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 15. Februar 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 1. Februar 2024 (BAnz AT 11.03.2024 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Tisagenlecleucel in der Fassung des Beschlusses vom 17. September 2020 (BAnz AT 28.10.2020 B4) werden aufgehoben.
2. Der Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel gemäß dem Beschluss vom 15. Februar 2024 zu dem Anwendungsgebiet: „zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierender (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL)“ nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:

**Tisagenlecleucel**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. August 2018):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Februar 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

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





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

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Tisagenlecleucel:

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

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

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

Studie JULIET: einarmige, multizentrische Phase II-Studie, Datenschnitt 22. Dezember 2022

LTFU: Langzeitnachsbeobachtungsstudie, Datenschnitt 3. Mai 2022

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

Mortalität

Endpunkt	N	Studie JULIET mit Ergänzung der LTFU	
		Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	

Gesamtüberleben

ITT-Population	167	8,2 [5,8; 11,7] 108 (64,7)
----------------	-----	-------------------------------

Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]<sup>b</sup>

zu Studienmonat 3	167	79,0 [71,6; 84,6]
zu Studienmonat 6	167	56,8 [48,4; 64,4]
zu Studienmonat 9	167	46,2 [37,9; 54,0]
zu Studienmonat 12	167	41,0 [32,9; 48,9]
zu Studienmonat 24	167	33,3 [25,6; 41,2]
zu Studienmonat 36	167	29,4 [22,1; 37,2]
zu Studienmonat 48	167	27,9 [20,7; 35,6]
zu Studienmonat 60	167	25,5 [18,5; 33,1]

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Dezember 2023), sofern nicht anders indiziert.



### Morbidität

Endpunkt	N	Studie JULIET	
		Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	

#### Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>c</sup> – ergänzend dargestellt

	167	4,8 [3,7; 5,3] 102 (61,1)	
--	-----	------------------------------	--

#### Bestes Gesamtansprechen (ORR) – ergänzend dargestellt

		gemäß Bewertung durch IRC	gemäß Bewertung ärztliches Prüfpersonal <sup>d</sup>
Ansprechrates (CR + PR)	167	36,5 [29,2; 44,3]	32,9 [k. A.]
CR	167	45 (26,9)	39 (23,4)
PR	167	16 (9,6)	16 (9,6)

### Lebensqualität<sup>e</sup>

Endpunkt	N	Studie JULIET	
		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	

#### FACT-Lym

Keine verwertbaren Daten

#### SF-36

Keine verwertbaren Daten

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Chemotherapie Lymphozytendepletion N = 109	Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 115 <sup>f</sup>	Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 N = 100 <sup>f</sup>
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	90 (82,6)	115 (100)	71 (71)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	8 (7,3)	56 (48,7)	30 (30)
unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad $\geq$ 3	50 (45,9)	98 (85,2)	51 (51)
unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	1 (0,9)	– <sup>g</sup>	– <sup>g</sup>

#### SUE mit Inzidenz $\geq$ 5 % nach MedDRA-Systemorganklasse<sup>h</sup>

Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems <sup>i</sup>	–	12 (10,4)	–
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	–	9 (7,8)	6 (6,0)
Erkrankungen des Immun- systems	–	31 (27,0)	–
Infektionen und Infestationen <sup>i</sup>	–	7 (6,1)	13 (13,0)



Erkrankungen des Nervensystems <sup>i</sup>	-	7 (6,1)	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	-	-	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	-	8 (7,0)	-

Endpunkt	Studie JULIET					
	Chemotherapie Lymphozytendepletion N = 109		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 115 <sup>f</sup>		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 N = 100 <sup>f</sup>	
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Gesamt	Grad 3/4 <sup>j</sup>	Gesamt	Grad 3/4 <sup>j</sup>	Gesamt	Grad 3/4 <sup>j</sup>

UE nach MedDRA-Systemorganklasse<sup>h</sup> (Inzidenz ≥ 10 % und UE CTCAE-Grad 3/4 mit Inzidenz ≥ 5 %)

Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems	32 (29,4)	24 (22,0)	72 (62,6)	62 (53,9)	21 (21,0)	18 (18,0)
Herzerkrankungen	-	-	24 (20,9)	8 (7,0)	-	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	38 (34,9)	-	65 (56,5)	10 (8,7)	31 (31,0)	6 (6,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	27 (24,8)	-	76 (66,1)	12 (10,4)	24 (24,0)	5 (5,0)
Erkrankungen des Immunsystems	-	-	68 (59,1)	28 (24,4)	-	-
Infektionen und Infestationen <sup>i</sup>	15 (13,8)	-	43 (37,4)	22 (19,1)	41 (41,0)	18 (18,0)
Untersuchungen <sup>i</sup>	40 (36,7)	32 (29,4)	75 (65,2)	61 (53,0)	34 (34,0)	22 (22,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	16 (14,7)	7 (6,4)	52 (45,2)	29 (25,2)	15 (15,0)	7 (7,0)
Erkrankungen der Muskeln und des Bindegewebes	-	-	34 (29,6)	-	23 (23,0)	-
Erkrankungen des Nervensystems	-	-	46 (40,0)	12 (10,4)	16 (16,0)	5 (5,0)
Psychiatrische Erkrankungen	-	-	29 (25,2)	8 (7,0)	-	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	-	-	18 (15,7)	7 (6,1)	-	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	12 (11,0)	-	39 (33,9)	13 (11,3)	18 (18,0)	-
Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes	-	-	32 (27,8)	-	12 (12,0)	-
Vaskuläre Erkrankungen	-	-	33 (28,7)	10 (8,7)	-	-



Endpunkt	Studie JULIET								LTFU	
	Chemotherapie Lymphozyten- depletion N = 109		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 115 <sup>f</sup>		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 N = 100 <sup>f</sup>		Ab Studienmonat 13 N = 47 <sup>f</sup>		N = 20 <sup>l</sup>	
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		PatientInnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Gesamt	Grad 3/4 <sup>i</sup>	Gesamt	Grad 3/4 <sup>i</sup>	Gesamt	Grad 3/4 <sup>i</sup>	Gesamt	Grad 3/4 <sup>i</sup>	Gesamt	Grad 3/4 <sup>i</sup>
UE von besonderem Interesse										
Wichtige identifizierte Risiken										
Zytokin-Freisetzungssyndrom	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	66 (57,4)	26 (22,6)	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	k. A.	k. A.
Tumorlyse-Syndrom	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	2 (1,7)	2 (1,7)	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	k. A.	k. A.
Infektionen	15 (13,8)	3 (2,8)	43 (37,4)	22 (19,1)	41 (41,0)	18 (18,0)	22 (46,8)	10 (21,3)	3 (15,0)	1 (5,0)
Hämatologische Störungen einschließlich Zytopenien <sup>k</sup>	48 (44,0)	44 (40,4)	88 (76,5)	85 (73,9)	32 (32,0)	29 (29,0)	11 (23,4)	8 (17,0)	k. A.	k. A.
Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie	0	0	7 (6,1)	4 (3,5)	13 (13,0)	4 (4,0)	3 (6,4)	0	2 (10,0)	1 (5,0)
Schwerwiegende neurologische Ereignisse	3 (2,8)	1 (0,9)	23 (20,0)	13 (11,3)	5 (5,0)	3 (3,0)	1 (2,1)	1 (2,1)	k. A.	k. A.
Wichtige potentielle Risiken <sup>l</sup>										
Zerebrale Ödeme	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	1 (0,9)	0	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	k. A.	k. A.
Neuaufreten oder Exazerbation von Autoimmunerkrankung	2 (1,8)	1 (0,9)	17 (14,8)	10 (8,7)	8 (8)	2 (2)	5 (10,6)	0	k. A.	k. A.
Sekundäre Malignitäten	1 (0,9)	1 (0,9)	1 (0,9)	-	4 (4)	3 (3)	8 (17)	6 (12,8)	k. A.	k. A.

- a Die mediane Überlebensdauer umfasst in der ITT-Population die Zeit von Studieneintritt bis zum Tod oder Zensurierung.
- b Die Schätzer für 72, 78 und 84 Monate werden nicht berichtet, da die Anzahl an Personen unter Risiko (ITT: N = 7 bei 72 Monaten, N = 1 bei 78 Monaten) zu gering ist.
- c Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers
- d Angaben zum Ansprechen laut ärztlichem Prüfpersonal lagen lediglich für die FAS-Population vor. Wie für die ITT-Population wird angenommen, dass Personen, welche ohne Infusion aus der Studie ausschieden, kein Ansprechen zeigten. Der prozentuale Anteil wurde unter dieser Annahme berechnet.
- e Die Rücklaufquoten liegen zu allen Post-Baselinewerten bei < 70 % bezogen auf die Population mit Infusion (entspricht nicht der ITT). Informationen zu den Ursachen der geringen Rückläufe gibt der pharmazeutische Unternehmer nicht an. Die Daten werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.
- f Angaben bezogen auf die FAS-Population: n = 115 in der Zeit von Infusion bis Studienwoche 8, n = 100 in der Zeit ab Studienwoche 9 bis Studienmonat 12. Personen, die im ersten Jahr nach Infusion einen Progress hatten, gingen in die sekundäre Nachbeobachtungsphase über, in der keine vollständige Erfassung der UE erfolgte.
- g Ein Therapieabbruch aufgrund von UE nach der Infusion ist nicht möglich, da Tisagenlecleucel durch eine einmalige Gabe verabreicht wird.
- h Bei mehreren Ereignissen einer/eines Studienteilnehmenden in einer bestimmten Systemorganklasse wurde dies als einmaliges Ereignis in der Systemorganklasse gezählt.
- i Es handelt sich um ein AESI oder um ein SOC, welches AESI enthält.
- j Der pharmazeutische Unternehmer stellt UE für die CTCAE-Grade 3 und 4 separat dar. Die gemeinsame Darstellung von UE der CTCAE-Grade 3/4 erfolgte durch eigene Berechnungen basierend auf Angaben des pharmazeutischen Unternehmers.
- k Der pharmazeutische Unternehmer gibt an, dass die Rubrik „hämatologische Störungen einschließlich Zytopenien“ aus den wichtigen potentiellen Risiken identisch ist mit der früher verwendeten Rubrik aus den potentiellen Risiken „Hämatologische Erkrankungen (inkl. Aplastischer Anämie und Knochenmarksversagen)“.
- l Wichtige potentielle Risiken „Entstehung von replikationskompetenten Lentiviren“, „Verschlechterung der Graft-versus-Host-Reaktion“, „Übertragung von Infektionserregern“, „Abnahme der Zellviabilität“ wurden für die Studie JULIET nicht berichtet. Es ist unklar, ob sie nicht erhoben wurden oder ob keine Ereignisse aufgetreten sind. Für die LTFU wurden keine wichtigen potentiellen Risiken berichtet.





Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CR = Komplette Remission; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; IRC = Unabhängiges Review-Komitee; KI = Konfidenzintervall; KM = Kaplan-Meier; LTFU = Langzeitnachbeobachtung; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus

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

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

ca. 530 bis 1 200 Patientinnen und Patienten<sup>2</sup>

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kymriah (Wirkstoff: Tisagenlecleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. November 2023):

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

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin beziehungsweise Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tisagenlecleucel <sup>3, 4</sup>	239 000,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	412,45 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Januar 2024)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin beziehungsweise Patient/Jahr	Kosten/ Patientin beziehungsweise Patient/Jahr
Lymphozytendepletion					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	3,0	300 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	3,0	300 €

<sup>2</sup> Es wird sich auf die relevante Patientenpopulation bezogen, welche für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt.

<sup>3</sup> Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel Kymriah.

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



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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

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

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlags nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

### II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Februar 2024 in Kraft.

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

Berlin, den 15. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

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

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. August 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Tisagenlecleucel eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. Dezember 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Nutzenbewertung**

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

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

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

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

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

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

##### **2.2.4 Therapiekosten**

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

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

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

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

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



## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, rezidiviert oder refraktär,  $\geq 2$  Vortherapien)



### Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

#### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, rezidiviert oder refraktär, $\geq 2$ Vortherapien)

##### Steckbrief

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

##### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO  
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-09-01-D-977)

#### Modul 1

(PDF 421,85 kB)

#### Modul 2

(PDF 374,51 kB)

#### Modul 3B

(PDF 1,07 MB)

#### Modul 4B

(PDF 5,54 MB)

#### Anhang 4-H zu Modul 4B

(PDF 80,69 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/991/>

01.12.2023 - Seite 1 von 4

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.12.2023 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1,14 MB)

### Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 408,85 kB)

### Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 210,96 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2023
  - Mündliche Anhörung: 08.01.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.01.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

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

(Word 37,34 kB)

### Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.12.2023** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Tisagenlecleucel - 2023-09-01-D-977*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 08.01.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.01.2024 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

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

## **Zugehörige Verfahren**

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

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

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

[Verfahren vom 15.03.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.03.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.06.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2023 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

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

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. Januar 2024 um 11:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

#### Ablauf

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

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

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	21.12.2023
Roche Pharma AG	13.12.2023
Gilead Sciences GmbH	20.12.2023
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	21.12.2023
MSD Sharp & Dohme GmbH	21.12.2023
Galapagos Biopharma Germany GmbH	22.12.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.12.2023
DAG-HSZT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie GLA German Lymphoma Alliance	26.12.2023

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Novartis Pharma GmbH</b>						
Fr. Pisarenko	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Gartner-Freyer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Docter	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Prof. Dr. Luginbühl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Roche Pharma AG</b>						
Hr. Dr. Eggebrecht	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Riplinger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Gilead Sciences GmbH</b>						
Fr. Dr. Prasad	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Schmidt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</b>						
Fr. Dr. Möhlenbrink	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Pedretti	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Dr. Art	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Seiler	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Galapagos Biopharma Germany GmbH						
Fr. Helf	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Schedel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DAG-HSZT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie						
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
GLA German Lymphoma Alliance						
Hr. Prof. Dr. Lenz	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	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 Novartis Pharma GmbH

Datum	21. Dezember 2023
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel/Kymriah®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 01.09.2023 hat für Tisagenlecleucel das Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V zur Neubewertung nach Fristablauf begonnen. Grundlage der Bewertung ist das von der Novartis Pharma GmbH am 31.08.2023 für Tisagenlecleucel eingereichte Dossier zur Nutzenbewertung.

Am 01.12.2023 hat der G-BA den Bericht zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel in den Indikationen pädiatrische rezidierte/refraktäre akute lymphatische Leukämie und rezidiertes/refraktäres diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom veröffentlicht.

Mit der Veröffentlichung der Dossierbewertung gibt der G-BA gemäß § 92 Abs. 3a SGB V auch dem betroffenen pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit zur Stellungnahme. Die Novartis Pharma GmbH nimmt als der für Kymriah® verantwortliche pharmazeutische Unternehmer zu allgemeinen und spezifischen Aspekten der o. g. Nutzenbewertung Stellung. Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf das Anwendungsgebiet des rezidierten/refraktären diffus-großzelligen B-Zell-Lymphoms.

Hinweis: Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis		
Abkürzung	Bedeutung	
AESI	Adverse Event of Special Interest [ <i>Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse</i> ]	
alloSZT / ASZT	Allogene Stammzelltransplantation	
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products [ <i>Arzneimittel für neuartige Therapien</i> ]	
CAR	Chimeric Antigen Receptor [ <i>Chimärer Antigen-Rezeptor</i> ]	
CAR-T	Chimärer Antigenrezeptor-T-Zelle	
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research	
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials	
CR	Complete Remission [ <i>Komplettremission</i> ]	
CRS	Cytokine release syndrome [ <i>Zytokin-Freisetzungssyndrom</i> ]	
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(r/r) DLBCL	(Rezidiertes/refraktäres) diffus großzelliges B-Zell-Lymphom	
DOR	Duration of Remission [ <i>Remissionsdauer</i> ]	
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation	
EFS	Event-free survival [ <i>ereignisfreies Überleben</i> ]	
EMA	European Medicines Agency [ <i>Europäische Arzneimittel-Agentur</i> ]	
EU	Europäische Union	
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma	
FACT-G	FACT-General	
FAERS	Food and Drug Administration Adverse Event Reporting system	
FAS	Full Analysis Set [ <i>Gesamtauswertungspopulation</i> ]	
FDA	Food and Drug Administration	
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss	
GvHD	Graft-versus-Host-Disease	
HBV	Hepatitis-B-Virus	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
HCV	Hepatitis-C-Virus	
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus	
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen	
ITT	Intention to Treat (Enrolled Set)	
KI	Konfidenzintervall	
LTFU	Long-Term Follow-Up [ <i>Langzeit-Nachbeobachtung</i> ]	
MCS	Mental component summary [ <i>Mentaler Gesamtscore</i> ]	
MID	Minimal important difference [ <i>Kleinster relevanter Unterschied</i> ]	
n.a.	Not Available	
NHL	Non-Hodgkin Lymphoma [ <i>Non-Hodgkin-Lymphom</i> ]	
ORR	Overall response rate [ <i>Ansprechrates</i> ]	
OS	Overall survival [ <i>Gesamtüberleben</i> ]	
PASS	Post-Authorisation Safety Study [ <i>Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung</i> ]	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
PCS	Physical component summary [ <i>Körperlicher Gesamtscore</i> ]	
PFS	Progression free survival [ <i>progressionsfreies Überleben</i> ]	
RCL	Replication-competent Lentivirus [ <i>Replikationskompetenter Lentivirus</i> ]	
RMP	Risk-Management-Plan	
SF-36	36 Item Short Form Health Survey	
SF-36v2	36 Item Short Form Health Survey Version 2	
SGB	Sozialgesetzbuch	
SZT	Stammzelltransplantation	
TOI	Trial outcome index	
UAW	Arzneimittelnebenwirkungen	
UE	Unerwünschtes Ereignis	
VerfO	Verfahrensordnung	
<p>Tisagenlecleucel (Kymriah®) gehört zu den CAR-T-Zell-Therapien der zweiten Generation. Bei dieser Therapie werden körpereigene T-Zellen, die der Immunabwehr dienen, so verändert, dass sie einen chimären Antigenrezeptor (CAR) auf ihrer Oberfläche ausbilden. Tisagenlecleucel wird im vorliegenden Anwendungsgebiet angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen</p>		<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie [1].</p> <p>Das DLBCL ist eine schnell fortschreitende, bösartige Erkrankung des lymphatischen Systems. Für die meisten Patienten mit r/r DLBCL nach zweiter oder späterer Linie existierte vor der Zulassung von CAR-T-Zell-Therapien kaum Aussicht auf Heilung. Als mittlerweile etabliertes innovatives Therapiekonzept ermöglicht die CAR-T-Zell-Therapie seit der Zulassung im Jahr 2018 Patienten mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie eine kurative Therapieoption. Aufgrund des ungedeckten hohen therapeutischen Bedarfs wurde Tisagenlecleucel bei der EMA ein ‚Prime status‘ zuerkannt [2].</p> <p>Der einzige vor den CAR-T-Zell-Therapien existierende kurative, aber nur sehr eingeschränkt anwendbare Ansatz, ist eine allogene Stammzelltransplantation (alloSZT). Aufgrund der schweren Nebenwirkungen sind die meisten Patienten nicht für eine alloSZT geeignet, erreichen die für die SZT notwendige Remission auf Chemotherapie nicht oder es findet sich kein passender Stammzellspender [3]. Diese Therapieoption ist aufgrund ihrer schweren Nebenwirkungen mit einem hohen Mortalitätsrisiko (die nicht-Rezidiv-assoziierte Mortalitätsrate beträgt 20 bis 29 % [4, 5]) assoziiert und geht mit einer häufig lebenslänglichen Einschränkung durch die Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (GvHD) einher [6]. Damit verblieb für die betroffenen Patienten im Anwendungsgebiet vor der Zulassung von CAR-T-Zell-Therapien meist nur eine experimentelle Behandlung innerhalb einer klinischen Studie oder eine palliative</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlung ohne heilende Intention. Die Lebenserwartung der Patienten lag bei wenigen Monaten.</p> <p>Am 13. März 2020 hat die Novartis Pharma GmbH gemäß 5. Kapitel § 8 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel eingereicht. Der entsprechende Beschluss des G-BA vom 17. September 2020 wurde mit folgenden Auflagen bis zum 01. September 2023 befristet:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Prüfung einer gegebenenfalls weiterentwickelten Daten- und Informationslage für einen indirekten Vergleich.</li><li>• Vorlage der finalen Ergebnisse der Studie JULIET nach 5 Jahren.</li><li>• Prüfung, ob weitere, über die zulassungsbegründende Studie hinausgehende Evidenz vorliegt, z. B. aus Beobachtungsstudien.</li></ul> <p>Am 31. August 2023 wurde das Dossier zu Tisagenlecleucel anlässlich des Ablaufs der Befristung eingereicht. Den Auflagen des G-BA wurde dabei durch Vorlage folgender Unterlagen bzw. Durchführung folgender Maßnahmen Rechnung getragen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Initiierung eines indirekten Vergleichs basierend auf patientenindividuellen Daten: Der indirekte Vergleich konnte aufgrund zu geringer Patientenzahlen im externen Kontrollarm und fehlenden Daten hinsichtlich wichtiger Confoundervariablen nicht durchgeführt werden (s. Modul 4B S. 22) [7].</li></ul>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Einreichung der Ergebnisse des finalen Datenschnittes der Studie JULIET vom 22. Dezember 2022 sowie der Ergebnisse der darauffolgenden Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie LTFU (A2205B) für die Patienten, die aus der Studie JULIET in die LTFU (A2205B) übergegangen waren (Datenschnitt vom 3. Mai 2022).</li><li>• Einreichung der aktuellen Daten aus den folgenden Beobachtungsstudien: Ergebnisse der Post-Authorization Safety Studie (PASS, B2401) (Datenschnitt vom 04. Mai 2022 (CIBMTR) und 07. April 2022 (EBMT). Des Weiteren wurde eine durch die systematischen Recherchen identifizierte Beobachtungsstudie vorgelegt [8].</li></ul> <p>Mit dem finalen Datenschnitt vom 22. Dezember 2022 wurden dem G-BA Daten der Studie JULIET nach fünf Jahren geplanter Nachbeobachtungszeit vorgelegt.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Gegenüber dem vorherigen Datenschnitt wurde die Plateaubildung der Überlebenskurven bestätigt, es ergaben sich in der Studie JULIET bis Monat 60 nahezu stabile Überlebensraten in Höhe von 25,5 % (ITT-Population). Auch mit Übergang der Patienten in die Studie LTFU (A2205B) zeigte sich eine stabile Plateaubildung hinsichtlich des Gesamtüberlebens zu Monat 24 nach Einschluss der Patienten in die Studie JULIET (33,3 % Überleben in der ITT-Population). Somit konnte die hohe Überlebensrate der mit Tisagenlecleucel behandelten</li></ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten bei längerer Nachbeobachtung bestätigt werden. Die Wahrscheinlichkeit, eine erreichte Remission für mindestens 12 Monate beizubehalten, lag bei 62,7 %. Die Wahrscheinlichkeit, nach 21 Monaten noch in Remission zu verbleiben, betrug 60,5 % und blieb bis zum Ende der Beobachtungszeit nach 60 Monaten stabil [7]. Angesichts der für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet bisher fatalen Prognose mit nur wenigen Monaten verbleibender Lebenszeit belegen diese Daten eine Abwendung des schicksalhaften Verlaufs. Diese Ergebnisse der Studien JULIET und LTFU (A2205B) werden durch die Studie PASS (B2401) sowie durch eine weitere identifizierte Beobachtungsstudie im deutschen Versorgungskontext bestätigt [7, 8].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinsichtlich Verträglichkeit zeigten sich im finalen Datenschnitt vom 22. Dezember 2022 gegenüber den Daten des vorherigen Datenschnitts konsistente Ergebnisse und damit keine neuen Sicherheitssignale. Es ergaben sich erwartbare und reversible Nebenwirkungen wie Zytopenien und Infektionen, mit deren Management die behandelnden Ärzte aufgrund ihrer Erfahrung vertraut sind. Keine neuen Sicherheitssignale wurden ebenso in der Studie LTFU (A2205B) und in der Versorgungsstudie PASS (B2401) sowie in einer weiteren identifizierten Beobachtungsstudie im deutschen Versorgungskontext gesehen [7, 8].</li> </ul>	



Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Gesamtsicht unterstützen die Daten der mit dem Dossier vom 31. August 2023 vorgelegten Studien die Ergebnisse aus dem vergangenen Nutzenbewertungsverfahren: Der kurative Charakter von einer Behandlung mit Tisagenlecleucel wurde durch die nun vorliegenden Daten für die Nachbeobachtungszeit von über fünf Jahren bestätigt. Dabei ist Tisagenlecleucel eine sichere Therapie, deren unerwünschte Wirkungen gut behandelbar sind. Angesichts dieser Ergebnisse ist der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel für Patienten mit r/r DLBCL als erheblich einzustufen.</p> <p>Am 01. Dezember 2023 hat der G-BA den Bericht zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel im Anwendungsgebiet rezidiertes/refraktäres diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom (r/r DLBCL) veröffentlicht. Im vorliegenden Dokument wird zu folgenden Themen Stellung genommen, die aus Sicht von Novartis in der Beschlussfassung durch den G BA berücksichtigt werden sollten:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kurativer Charakter von Tisagenlecleucel im r/r DLBCL</li><li>• Patientenrelevanz der Endpunkte DOR und EFS</li><li>• Bewertbarkeit des Sicherheitsprofils und (Langzeit-) Sicherheit von Tisagenlecleucel</li><li>• Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Tisagenlecleucel im r/r DLBCL</li><li>• Besondere Relevanz patientenberichteter Endpunkte zur Lebensqualität in der Studie JULIET</li></ul>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bewertung der Therapiekosten des IQWiG</li> </ul>	

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<b>Kurativer Charakter von Tisagenlecleucel im r/r DLBCL</b>	
S. 48	<p><b><u>Ausführungen in der Nutzenbewertung</u></b></p> <p>Bzgl. des kurativen Charakters einer Therapie mit Tisagenlecleucel stellt der G-BA fest:</p> <p><i>„Ob es sich insgesamt bei dieser Erkrankung und Therapielinie um einen kurativen Therapieansatz handelt, ist unklar. Es wurden keine Daten vorgelegt, die entsprechend dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für einen kurativen Therapieansatz sprechen.“</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
S. 21	<p><i>Die hier betrachteten Personen befinden sich in einem fortgeschrittenen rezidierten oder refraktären Erkrankungsstadium, in dem eine Kuration durch eine</i></p>	<p><u>aus Textabschnitt zum Ereignisfreies Überleben (EFS)</u></p> <p>Das Scheitern eines kurativen Therapieansatz wird grundsätzlich als patientenrelevant erachtet. Die Aussagekraft des Endpunktes EFS ist davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch einen kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 24	<p><i>Therapie selten erreicht werden kann und ein Wiederauftreten der Erkrankung wahrscheinlich ist. Darüber hinaus wurden nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die für eine SZT nicht geeignet waren oder dieser nicht zustimmten. Insgesamt kann daher eher nicht von einem kurativen Therapieansatz ausgegangen werden“ [9].</i></p> <p><b><u>Position von Novartis</u></b></p> <p>Tisagenlecleucel stellt bei Patienten mit rezidiertem/refraktärem diffus-großzelligen B-Zell-Lymphom eine kurative Therapieoption dar.</p> <p><b><u>Begründung</u></b></p> <p><b><u>Bedeutung von Kuration in der Onkologie</u></b></p> <p>Kuration ist das herausragende Therapieziel bei Patienten mit onkologischen Erkrankungen [10]. Laut dem Positionspapier der DGHO zur frühen Nutzenbewertung ist dieses Therapieziel bei vielen onkologischen und hämatologischen Erkrankungen heute erreichbar. In einer Übersicht über den Einsatz medikamentöser Therapien in kurativer Intention listet die DGHO auch die ALL und das aggressive Non-Hodgkin-Lymphom, zu dem das DLBCL zählt, auf [10].</p> <p>Damit Patienten langfristig von einer onkologischen Therapie profitieren können und eine Chance auf Heilung bekommen,</p>	<p>Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien und stellt somit ein heterogenes Patientenkollektiv dar.</p> <p>Insbesondere vor dem Hintergrund, dass Patientinnen und Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet waren, von der Studie ausgeschlossen wurden, bleibt unklar für wie viele der hier betrachteten Personen noch von einem kurativ intendierten Therapieansatz ausgegangen werden kann.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>müssen sie grundsätzlich zuerst auf diese Therapie ansprechen und entsprechend in die Remission kommen.</p> <p>Als geheilt können Patienten angesehen werden, welche lange überleben, über lange Zeit in Remission bleiben bzw. kein Rezidiv haben und/oder kein anderes Ereignis wie z. B. Therapieversagen entwickeln.</p> <p>In den klinischen Studien werden die oben genannten Ereignisse anhand der folgenden Endpunkte gemessen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ansprechrate, Overall Response Rate (ORR)</li><li>• Gesamtüberleben, Overall Survival (OS)</li><li>• Remissionsdauer (Duration of Remission, DOR)</li><li>• progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)</li><li>• ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival, EFS)</li></ul> <p>Dabei wird das „Therapieansprechen“ über ORR, das „Gesamtüberleben“ über OS, „in Remission bleiben“ über DOR und PFS und „kein Ereignis haben“ über EFS abgebildet.</p> <p>Der „lange“ Zeithorizont bezieht sich bei aggressiven onkologischen Erkrankungen grundsätzlich auf 3-5 Jahre.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dies spiegelt sich in den Empfehlungen der Leitlinien bzgl. der Nachsorge wider: <i>„Bei asymptomatischen Patient*innen mit erfolgreich behandeltem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom sollten in den ersten beiden Jahren nach Therapieende Kontrolluntersuchungen alle 3 Monate, im dritten bis fünften Jahr alle 6 Monate und ab dem sechsten Jahr alle 12 Monate durchgeführt werden“</i> [11].</p> <p>Laut dem Positionspapier der DGHO zur frühen Nutzenbewertung ist <i>„bei einer potenziell kurativen Therapie [...] die signifikante Erhöhung der Überlebensrate nach 5 Jahren ein geeignetes Studienziel“</i> [10]. Darüber hinaus sind rezidivfreies und ereignisfreies Überleben <i>„sinnvolle und gebräuchliche Endpunkte bei allen Therapieinterventionen mit kurativer Zielsetzung“</i> [10].</p> <p>Die Therapie mit Tisagenlecleucel erfüllt im Anwendungsgebiet des r/r DLBCL die genannten Anforderungen an einen kurativen Effekt. Dies zeigt sich sowohl aus den Daten der klinischen Studien (a), aus den Real-World-Daten (b), sowie den Leitlinien und den systematischen Übersichtsarbeiten (c) sowie den Ausführungen medizinischer Experten (d).</p> <p><b>a) Daten aus den klinischen Studien zeigen den kurativen Charakter einer Behandlung mit Tisagenlecleucel</b></p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei Tisagenlecleucel zeigen sich in den klinischen Studien JULIET und LTFU (A2205B) hohe Ansprechraten sowie stabile, langanhaltende Plateaus bei den Ereigniszeitanalysen.</p> <p>In der Studie JULIET zeigte sich über die gesamte Studiendauer eine Ansprechrate von 36,5 % (ITT-Population). Von den Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten haben, sprachen 53 % auf die Therapie an (FAS-Population).</p> <p>Für die in diese Studie eingeschlossenen Patienten (ITT-Population, N = 167) betragen die geschätzten Überlebensraten nach 12, 24 bzw. 48 Monaten 41,0 %, 33,3 % bzw. 27,9 % und nach 60 Monaten 25,5 %. Bei der Kaplan-Meier-Kurve zeichnete sich nach dem 2. Jahr die Ausbildung eines stabilen Plateaus im Bereich von 25 % ab.</p> <p>Für Patienten mit Komplettremission (Patienten mit CR der ITT-Population: N = 45) ist die Prognose noch deutlich besser. Hier betragen die geschätzten Überlebensraten nach 12, 24 bzw. 48 Monaten 93,1 %, 76,8 % bzw. 69,8 %. Auch hier bildete sich bereits nach dem 2. Jahr ein stabiles Plateau im Bereich von 70 %.</p> <p>Werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die Studie JULIET unter Berücksichtigung der 20 Patienten dargestellt,</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>welche in die LTFU (A2205B) eingingen, ergibt sich ein ähnliches Bild: in der ITT-Population lag die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 und 24 Monaten bei entsprechend 41,0 % und 33,3 %. Bereits nach dem 2. Jahr war dabei die Ausbildung eines Plateaus zu beobachten, das bis Monat 75 im Bereich von ca. 25 % stabil blieb.</p> <p>Bisher hatten die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine fatale Prognose mit nur wenigen Monaten verbleibender Lebenszeit. Tisagenlecleucel hat somit die Überlebensrate nach 5 Jahren deutlich erhöht und erfüllt damit die Kriterien einer kurativen Therapie [10].</p> <p>Auch für die Remissionsdauer, PFS und EFS bildeten sich spätestens nach dem 2. Jahr stabile, langanhaltende Plateaus.</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit, dass die erreichte Remission für mindestens 12 Monate anhielt, lag bei 62,7 % (FAS-Population: N = 61). Bereits nach 12 Monaten zeigte sich die Ausbildung eines stabilen Plateaus im Bereich von 60 %, welches bis zum Ende der Beobachtungszeit nach 60 Monaten stabil blieb.</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit des progressionsfreien Überlebens nach 12, 24 bzw. 48 Monaten lag für die ITT-Population bei 32,2 %, 27,4 % bzw. 26,3 %. Nach dem 2. Jahr kam es zur</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ausbildung eines stabilen Plateaus im Bereich von 26 %, das im weiteren Verlauf nahezu unverändert stabil blieb.</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens lag für die ITT-Population nach 12, 24 bzw. 48 Monaten bei 25,4 %, 20,3 % bzw. 18,8 %. Bei diesem Endpunkt kam es nach dem 2. Jahr zur Ausbildung eines stabilen Plateaus im Bereich von 18 %, das im weiteren Verlauf nahezu unverändert stabil blieb.</p> <p>Zusammengefasst führt Tisagenlecleucel zu hohen Ansprechraten und stabilen, langanhaltenden Plateaus spätestens nach dem 2. Jahr für das Gesamtüberleben, die Remissionsdauer, das progressionsfreie und ereignisfreie Überleben. Im Vergleich zur bisherigen infausten Prognose mit nur wenigen Monaten verbleibender Lebenszeit erfüllt Tisagenlecleucel damit die Kriterien einer kurativen Therapieoption.</p>	



**b) Real-World-Daten stützen die Ergebnisse der klinischen Studien bzgl. des kurativen Charakters der Tisagenlecleucel-Therapie**

Die Ergebnisse zum Langzeitüberleben und zur anhaltenden Krankheitsfreiheit aus der Studie JULIET und der LangzeitNachbeobachtungs-Studie LTFU (A2205B) zeigen sich auch in der Versorgungsrealität:

Bei Patienten, deren Behandlung in den Registern des Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) und der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) dokumentiert wurde, zeigte sich ein langes Ansprechen in Höhe von 40,3 % der Patienten nach Monat 36 (DOR) (CIBMTR) [12]. Dies übersetzte sich in eine lange Überlebensdauer mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 34,8 % nach Monat 36 (CIBMTR) bzw. 32,4 % in den Monaten 27-30 (EBMT) [7].

Die Wirksamkeit von Tisagenlecleucel wurde zusätzlich in einer weiteren Real-World-Studie bestätigt [8]: Die Beobachtungsstudie zeigt ebenfalls eine hohe Ansprechrate von 53 % und ein Gesamtüberleben von 53 % nach 12 Monaten.

Konsistent hierzu wird dieses Thema in der aktuellen medizinischen Literatur gesehen. Langzeitdaten bestätigen den kurativen Charakter der CAR-T-Zell-Therapien [13–15].

Zusammengefasst bestätigen die Ergebnisse aus dem Versorgungskontext und der aktuellen medizinischen Literatur die Ergebnisse der klinischen Studien hinsichtlich des kurativen Charakters von Tisagenlecleucel.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>c) Tisagenlecleucel wird als eine kurative Therapieoption in Leitlinien und systematischen Reviews eingestuft</b></p> <p>In der S3-Leitlinie zur Therapie des DLBCL wird Tisagenlecleucel für Patienten mit primär kurativer Therapieintention empfohlen: <i>„Bei primär kurativer Therapieintention soll Patient*innen im <math>\geq</math> 2. Rezidiv oder Progress eines DLBCL eine CAR T-Zelltherapie angeboten werden, falls diese nicht in der Zweitlinientherapie erfolgt ist“</i> [11]. Hervorgehoben werden dabei das auch aus den klinischen Daten zu Tisagenlecleucel erkennbare, deutliche Therapieansprechen und das daraus resultierende Potenzial für eine langfristige Komplettremission. Ein aktueller systematischer Review zur Behandlung von r/r DLBCL bestätigt diese Leitlinien-Empfehlungen: <i>„Third-line therapy using anti-CD19–directed CAR T-cells represents a potentially curative option for eligible patients“</i> [16].</p> <p>Somit wird der kurative Charakter von Tisagenlecleucel von Leitlinienempfehlungen und systematische Reviews gestützt.</p> <p><b>d) Expertenstatements unterstreichen den kurativen Ansatz von Tisagenlecleucel</b></p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Klinische Experten der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie (DAG-HSZT), der German Lymphoma Alliance (GLA) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) haben sich in mündlichen Anhörungen ebenso für einen kurativen Charakter der CAR-T-Zell-Therapien im vorliegenden Anwendungsgebiet ausgesprochen [17, 18]. Das von den Experten gesehene <u>„relativ hohe kurative Potenzial“</u> der CAR-T-Zell-Therapien basiert auf der langfristigen Evidenz aus den klinischen Studien und den Erfahrungen aus dem medizinischen Alltag.</p> <p>Der kurative Charakter einer Tisagenlecleucel-Therapie wird somit von klinischen Experten bestätigt.</p> <p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Für die meisten Patienten mit r/r DLBCL nach zweiter oder späterer Linie existierte vor der Zulassung von CAR-T-Zell-Therapien kaum Aussicht auf Heilung. Die Lebenserwartung dieser Patienten lag bei wenigen Monaten.</p> <p>Eine Behandlung mit Tisagenlecleucel führt bei einem großen Anteil dieser intensiv vorbehandelten Patienten zu einem Therapieansprechen. Dieses Ansprechen hält lange an und bildet wiederum die Grundlage für das in der Folge erzielte</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(progressions- und ereignisfreie) Langzeitüberleben. Die Langzeit-Evidenz zu hohem Ansprechen sowie zu langem stabilem Plateau bei dem Gesamtüberleben, der Remissionsdauer, dem progressionsfreien und ereignisfreien Überleben aus den klinischen Studien und Real-World-Daten zeigt den kurativen Effekt von Tisagenlecleucel im r/r DLBCL. Dieser kurative Effekt wird so auch von medizinischen Experten gesehen.</p> <p><b><u>Vorgeschlagene Änderung</u></b></p> <p>Der kurative Effekt einer Behandlung mit Tisagenlecleucel bei r/r DLBCL ist anzuerkennen und in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	
	<p><b><u>Patientenrelevanz der Endpunkte DOR und EFS</u></b></p>	
S. 21	<p><b><u>Ausführungen in der Nutzenbewertung</u></b></p> <p>Bzgl. der Patientenrelevanz der Endpunkte stellt der G-BA fest:</p> <p>Zu DOR</p> <p><i>„Zudem werden keine Daten vorgelegt, die entsprechend dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><b><u>zu Morbidität</u></b></p> <p><i>Gesamtansprechrates (ORR)</i></p> <p>Die Gesamtansprechrates stellte in der Studie JULIET den primären Endpunkt und war definiert als der Anteil der Patientinnen und</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 24	<p><i>im vorliegenden Fall bei dieser Erkrankung und Therapielinie für einen kurativen Therapieansatz sprechen. Die hier betrachteten Personen befinden sich in einem fortgeschrittenen rezidierten oder refraktären Erkrankungsstadium, in dem eine Kuration durch eine Therapie selten erreicht werden kann und ein Wiederauftreten der Erkrankung wahrscheinlich ist. Es wurden gemäß Einschlusskriterien nur Patientinnen und Patienten in die Studie JULIET eingeschlossen, die für eine autologe SZT nicht geeignet waren oder dieser nicht zustimmten. Bei der zu bewertenden Therapie mit Tisagenlecleucel ist daher unklar, ob und mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Kuration bei den hier betrachteten Patientinnen und Patienten möglich ist... In der Gesamtschau wird der Endpunkt „Remissionsdauer“ als nicht patientenrelevant bewertet“.</i></p> <p>Zu EFS</p> <p><i>„Liegt ein potentiell kurativer Therapieansatz vor, kann das „ereignisfreie Überleben“ patientenrelevant sein. Die hier betrachteten Personen befinden sich in einem fortgeschrittenen rezidierten oder refraktären Erkrankungsstadium, in dem eine Kuration durch eine Therapie selten erreicht werden kann und ein Wiederauftreten der Erkrankung wahrscheinlich ist. Es wurden gemäß</i></p>	<p>Patienten mit CR oder PR von dem Zeitpunkt der Infusion bis zum Progress oder Beginn einer neuen Antitumorthherapie (einschließlich Stammzelltransplantation), je nachdem, was zuerst eintraf.</p> <p>Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Independent Review Committee operationalisiert gemäß Protokollversionen 1–3 auf Basis der Cheson-Kriterien, 2007 und ab Protokollversion 4 gemäß IWG-Kriterien (Lugano Classification, 2014). Die Auswertungen werden ergänzend dargestellt.</p> <p>Insgesamt erreichten zum finalen Datenschnitt der Studie JULIET 26,9 % (Bewertung durch IRC) bzw. 23,4 % (Bewertung durch ärztliches Prüfpersonal) der Studienteilnehmenden der ITT-Population ein komplettes Ansprechen.</p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>In der ITT-Population war das PFS definiert als die Zeit vom Einschluss in die Studie bis zu Progression/Rezidiv oder bis zum Tod des Patienten/der Patientin, ungeachtet der zugrunde liegenden Todesursache.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Einschlusskriterien nur Patientinnen und Patienten in die Studie JULIET eingeschlossen, die für eine autologe SZT nicht geeignet waren oder dieser nicht zustimmten. Bei der zu bewertenden Therapie mit Tisagenlecleucel ist demzufolge unklar, ob und mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Kuration bei den hier betrachteten Patientinnen und Patienten möglich ist. Der Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ wird in der Gesamtschau als nicht patientenrelevant bewertet.“</i></p> <p><b><u>Position von Novartis</u></b></p> <p>Aus dem kurativen Effekt einer Einmalbehandlung mit Tisagenlecleucel im r/r DLBCL ergibt sich die Patientenrelevanz der Endpunkte DOR und EFS.</p> <p><b><u>Begründung</u></b></p> <p>Eine Einmalbehandlung mit Tisagenlecleucel führt bei einem großen Anteil der Patienten im betrachteten Anwendungsgebiet zu einem Therapieansprechen. Dieses Ansprechen hält lange an und bildet daher die Grundlage für das so erzielte Langzeitüberleben. Ein Ereignis bei den Endpunkten DOR und EFS steht somit für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes. Die Endpunkte DOR und EFS sind daher für den Patienten von entscheidender Bedeutung und als patientenrelevant zu werten.</p> <p><b><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></b></p>	<p>„Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erfasst. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt, da keine Kontrollgruppe vorliegt und sich keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten lässt.</p> <p>Der Endpunkt PFS wird ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Ereignisfreies Überleben (EFS)</i></p> <p>Das Scheitern eines kurativen Therapieansatz wird grundsätzlich als patientenrelevant erachtet. Die Aussagekraft des Endpunktes EFS ist davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch einen kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien und stellt somit ein heterogenes Patientenkollektiv dar.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Endpunkte DOR und EFS sind in der Nutzenbewertung als patientenrelevant anzuerkennen und entsprechend zu bewerten und berichten.</p>	<p>Insbesondere vor dem Hintergrund, dass Patientinnen und Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet waren, von der Studie ausgeschlossen wurden, bleibt unklar für wie viele der hier betrachteten Personen noch von einem kurativ intendierten Therapieansatz ausgegangen werden kann.</p> <p>Das EFS war in der Studie JULIET definiert als die Zeit von der Tisagenlecleucel-Infusion (für die ITT-Population Zeit vom Einschluss in die Studie) bis zu Progression/Rezidiv, bis zum Beginneiner neuen Lymphom-Therapie (außer Stammzelltransplantation) oder bis zum Tod des Patienten / der Patientin, ungeachtet der zugrunde liegenden Todesursache.</p> <p>Im Dossier liegen keine Daten zu den qualifizierenden Ereignissen des Endpunktes EFS vor. Das EFS wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen. Unabhängig davon ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns keine vergleichende Bewertung der Daten möglich.</p>
	<p><b>Bewertbarkeit des Sicherheitsprofils und (Langzeit-)Sicherheit von Tisagenlecleucel</b></p>	
<p>S. 29, Abs. 2 und</p>	<p><b><u>Ausführungen in der Nutzenbewertung</u></b> Zur Patientenrelevanz/Validität des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ in der Kategorie Sicherheit stellt der G-BA fest:</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>zu Nebenwirkungen</u></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 53, Abs. 5	<p><i>„Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird für die Nutzenbewertung herangezogen. UE werden nur bis Studienmonat 12 dargestellt, da im weiteren Studienverlauf keine vollständige Erfassung aller UE erfolgte. Für die LTFU-Studie werden UE selektiv auf Basis sicherheitsrelevanter Aspekte berichtet. Das UE soll dabei mindestens in einem möglichen Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehen. Darüber hinaus sind ausgewählte UE auch ohne kausalen Zusammenhang berichtet. Da es sich zu keinem Zeitpunkt um eine vollständige Erfassung aller UE handelt, werden die Ergebnisse der LTFU nicht berücksichtigt. Um jedoch die relevanten Aspekte des Sicherheitsprofils über die untersuchte Zeit abzubilden, werden die AESI der gesamten Studie JULIET inklusive LTFU für diese Nutzenbewertung berichtet.“</i></p> <p>Hinsichtlich der abschließenden Bewertung der Sicherheit führt der G-BA Folgendes aus:</p> <p><i>„Die Sicherheit von Tisagenlecleucel bei Patientinnen und Patienten mit DLBCL kann aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und der teilweise selektiven Erhebung von UE nicht abschließend bewertet werden.“</i></p> <p>In der Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel bei Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patientinnen und</p>	<p>In der Studienphase zwischen Therapiebeginn (Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion) und Studienmonat 12 wurden unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende UE (SUE) vollständig erhoben, sofern sich die Patientinnen und Patienten weiterhin in der primären Nachbeobachtungsphase befinden.</p> <p>In den Studienphasen vor Beginn der Therapie, in der primären Nachbeobachtung und während der sekundären Nachbeobachtungsphase erfolgt eine selektive Erhebung von UE und SUE. Auch in der LTFU-Studie erfolgt keine vollständige Erfassung der UE.</p> <p>Der Nachbeobachtungszeitraum der ersten 12 Monate war in die Phasen „Chemotherapie zur Lymphozytendepletion“, „Infusion bis Studienwoche 8“ und „Studienwoche 9 bis Studienmonat 12“ unterteilt.</p> <p>Innerhalb der ersten auf die Infusion folgenden Wochen wiesen 85,2 % der ITT-Population ein UE CTCAE-Grad 3/4 auf. Von Studienwoche 9 bis zu Studienmonat 12 waren 51 % von einem solchen Ereignis betroffen.</p> <p>SUE traten von Infusion bis Woche 8 bei 48,7 % der Patientinnen und Patienten der ITT-Population auf. Von Woche 9 bis zu</p>



Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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) stellt der G-BA in einer vergleichbaren Fall- und Datenkonstellation auf S. 38 in Abs. 4 zur Validität des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ in der Kategorie Sicherheit fest:</p> <p><i>„Die Validität des Endpunkts wurde im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff bereits bewertet und als ausreichend valide eingestuft. Mit dem vorliegenden Nutzendossier reicht der pU keine weiterführenden Informationen zur Validierung des Endpunkts ein, sodass die Einschätzung der Vorbewertung bestehen bleibt“ [19].</i></p> <p><b><u>Position von Novartis</u></b></p> <p>Novartis geht, wie auch der G-BA im Anwendungsgebiet der pedALL, von einer validen Untersuchung des Endpunkts UE aus. Die differenzierte Erhebung der UE, wie sie in der Studie JULIET erfolgte, wurde mit den Zulassungsbehörden FDA und EMA abgestimmt. Dabei wurde eine Unterscheidung nach der primären und der sekundären Nachbeobachtungsphase definiert. Hierbei wurde dem Leitfaden zur Nachverfolgung von Sicherheit und Wirksamkeit sowie zum Risikomanagement von ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products) der EMA gefolgt [20]. Dadurch waren die</p>	<p>Studienmonat 12 wiesen 30% der Patientinnen und Patienten ein solches Ereignis auf.</p> <p>Das häufigste SUE und eines der häufigsten UE mit Schweregrad 3 oder 4 ist das Zytokin-Freisetzungssyndrom. Es trat bei 57,4 % der mit Tisagenlecleucel behandelten Patientinnen und Patienten auf.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Nebenwirkungen nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienkonzepte bei der Systematik zur Erhebung der UE für beide Indikationen (DLBCL und pedALL) gleich.</p> <p>Die Anerkennung der Validität der Erhebung der UE aus der Nutzenbewertung zur pedALL ist entsprechend aufgrund der vergleichbaren Fall- und Datenkonstellation auch auf die Nutzenbewertung des r/r DLBCL übertragbar. Aus der Anerkennung von Patientenrelevanz und Validität des Endpunktes ergibt sich auch die Bewertbarkeit des (Langzeit-)Sicherheitsprofils von Tisagenlecleucel.</p> <p>Aus den vorgelegten Daten der Novartis-Studien ergeben sich keine neuen Sicherheitssignale gegenüber dem vorherigen Datenschnitt. Bei den UE ergaben sich erwartbare und reversible Nebenwirkungen, mit deren Management die behandelnden Ärzte vertraut sind. Weitere Studien bestätigen diese Ergebnisse. Daher stellt Tisagenlecleucel eine sichere Therapie dar, deren unerwünschte Wirkungen gut behandelbar sind.</p> <p><b><u>Begründung</u></b></p> <p><b>a) Keine neuen Sicherheitssignale seit letzter Nutzenbewertung</b></p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Ergebnisse des vorliegenden finalen Datenschnittes vom 22. Dezember 2022 der Studie JULIET lassen keine Veränderungen im Sicherheitsprofil im Vergleich zur Nutzenbewertung vom Jahr 2020 erkennen (siehe weiter oben zu a)). Es zeigen sich erwartete Nebenwirkungen wie hämatologische Veränderungen (Zytopenien) und Infektionen. Mit dem Management dieser Ereignisse sind die behandelnden Ärzte aufgrund ihrer Erfahrung vertraut. Zudem wurden mit der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie des G-BA die Anforderungen an Leistungserbringer sowie die Maßnahmen zur Überprüfung der dauerhaften Erfüllung dieser Anforderungen definiert. Auch die Fachinformation zu Tisagenlecleucel beinhaltet Anforderungen an die Qualifikation der Leistungserbringer und des Weiteren medizinischen Personals sowie Anforderungen an die Infrastruktur der Einrichtungen. Auch für die CAR-T-Zell-Therapie spezifischen Nebenwirkungen, wie CRS und neurologische Ereignisse, welche in der Regel nach wenigen Tagen abgeklungen sind, gibt es Behandlungsempfehlungen.</p> <p>Des Weiteren wurde seit der Dossier-Einreichung ein neuer jährlicher Sicherheitsbericht der Langzeit-Nachbeobachtungs-</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studie (LTFU, A2205B) vom 15. September 2023 mit Datenschnitt vom 3. April 2023 verfasst [21]. Dieser Bericht ist der vorliegenden Stellungnahme beigelegt. Aus dem Bericht geht hervor, dass es keine neuen Sicherheitssignale für Tisagenlecleucel gibt. Die Analysen basieren auf insgesamt 439 Patienten, die eine anti CD19 CAR-T (CTL019 oder CTL119) Therapie im Rahmen einer von Novartis oder der University of Pennsylvania gesponsorten Studie erhalten haben und im Median 64,2 Monate nach dieser Infusion beobachtet wurden.</p> <p><b>b) Die Studien zu Tisagenlecleucel liefern eine solide Grundlage für die Bewertung der Sicherheit</b></p> <p>Das Sicherheitsprofil und die Langzeitsicherheit von Tisagenlecleucel sind aus Sicht von Novartis breit umschrieben und bewertbar. Relevante Daten werden neben der klinischen Studie JULIET sowie der Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie LTFU (A2205B) auch insbesondere im Rahmen der registerbasierten Analysen der Post-Authorisation Safety Study (PASS, B2401) aus der Regelversorgung erfasst. Die Ergebnisse dieser Studien zum Sicherheitsprofil und zur Langzeitsicherheit von Tisagenlecleucel sind ausführlich in Modul 4 B inklusive</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anhang 4-G [7] beschrieben. Dort finden sich ebenso die Ergebnisse der Studie der GLA/DRST aus dem Real-World-Setting.</p> <p>Aus den zuvor genannten Daten liegen Langzeitbeobachtungen zur Sicherheit von Tisagenlecleucel für einen Zeitraum von bis zu 6,5 Jahren und für ca. 1.500 Patienten in verschiedenen Indikationsgebieten von Tisagenlecleucel vor. Dies stellt aus der Sicht von Novartis für das gegenwärtige Nutzenbewertungsverfahren eine angemessene Grundlage dar, um die Sicherheit von Tisagenlecleucel bewerten zu können. Zudem erfolgt eine weitere Erhebung bzgl. langfristiger Sicherheit in der Studie PASS (B2401) und der Studie LTFU (A2205B) mit einer jeweils geplanten Beobachtung von bis zu 20 Jahren. Weitere Informationen zu den beiden Studien finden sich im Risiko-Management-Plan (RMP) in <b>Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.</b> im Anhang A.</p> <p><b>c) Umfangreiches Programm zur Sicherheits-Evaluation anhand des RMP</b></p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In Abstimmung mit der European Medicines Agency (EMA) hat Novartis ein umfassendes Programm zur Sicherheits-Evaluation eingerichtet, das im Risiko-Management-Plan (RMP) festgelegt ist, der die Studie PASS (B2401) und die Studie LTFU (A2205B) umfasst [22]. <b>Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.</b> im Anhang fasst die laufenden Pharmakovigilanz-Aktivitäten zusammen.</p> <p>Für die Weiterentwicklungsphase nach der Zulassung wurden die folgenden Studien geplant, die als Auflage aus der Zulassung weitergeführt werden [23]:</p> <p><i>Bericht der Real-World-Evidenz für Tisagenlecleucel bei Kindern unter 3 Jahren mit B-ALL (basierend auf der Registerstudie CCTL019B2401; laufend)</i></p> <p>Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Tisagenlecleucel bei allen Patienten mit B-ALL unter 3 Jahren weiter zu evaluieren, führt Novartis eine Studie durch, die auf einem Krankheitsregister aller Patienten mit B-ALL basiert.</p>	

	<p><i>Subgruppenanalyse der Real-World-Studie CCTL019B2401 bei Patienten mit DLBCL (laufend)</i></p> <p>Die Studie hat zum Ziel, die Wirksamkeit von Tisagenlecleucel bei rezidiviertem/refraktärem DLBCL mit ähnlichen Endpunkten wie in der pivotalen Studie C2201 sowie die Herstellungsprozesse unter Real-World-Bedingungen weiter zu charakterisieren.</p> <p><i>CCTL019C2201 (bereits für die Nutzenbewertung eingereicht und in der vorliegenden Stellungnahme adressiert)</i></p> <p>Zur weiteren Charakterisierung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Tisagenlecleucel bei rezidiviertem oder refraktärem DLBCL erstellt Novartis einen Follow-up-Bericht über 24 Monate für die Hauptkohorte und für alle infundierten Patienten der Studie C2201 (Follow-up-Bericht datiert 06.10.2020, Einreichung bei der EMA: 16.11.2020). Zusätzlich wird Novartis in einem finalen Studienbericht den Zeitraum von fünf Jahren Follow-up auswerten (finaler Studienbericht datiert 30.06.2023, Einreichung bei der EMA: 21.08.2023).</p> <p><i>CCTL019H2301 (laufend)</i></p> <p>Zur weiteren Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Tisagenlecleucel bei rezidiviertem oder refraktärem DLBCL stellt Novartis die Ergebnisse der Studie CCTL019H2301 zur Verfügung, einer offenen Phase-III-Studie mit Tisagenlecleucel versus Standardversorgung bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem aggressivem B-Zell-non-Hodgkin-Lymphom.</p>	
--	--	--

#### *Anpassung des RMP im Laufe der Zeit*

Der RMP wird im Laufe der Zeit anhand der aktuellen Ergebnisse auf Basis der jährlichen Sicherheitsberichte der Studie PASS (B2401) und Studie LTFU (A2205B) angepasst.

#### **d) Publierte Belege zur (Langzeit-)sicherheit**

Belege zur Langzeitsicherheit von Tisagenlecleucel finden sich in folgenden Publikationen, die in zeitlicher Reihenfolge kurz beschrieben werden:

*Pasquini et al. (2020) [24]*

Nicht-interventionelle Studie (Sekundärdatenanalyse aus dem CIBMTR-Register in den USA und Kanada) im Zeitraum vom 30. August 2017 bis 23. Januar 2020 mit 410 auswertbaren Patienten, davon 155 Patienten mit NHL. Die Beobachtungsdauer der Patienten nach Tisagenlecleucel-Infusion betrug im Median 11,9 Monate (Range 3,8 – 19,0 Monate). Die Ergebnisse zur Sicherheit unter den Bedingungen der alltäglichen Versorgung sind vorteilhafter als in der pivotalen klinischen Studie. So trat das Zytokin-Freisetzungssyndrom jeglichen Schweregrads bei 45,2 % der Patienten im CIBMTR-Register auf (JULIET: 57,4 %), und Neurotoxizität jeglichen Schweregrads trat bei 18,1 % der Patienten im CIBMTR-Register auf (JULIET: 20,0 %) [24].

*Bonaldo et al. (2021) [25]*

Analyse von Spontanmeldungen vermuteter Arzneimittelnebenwirkungen (UAW) nach Tisagenlecleucel-Infusion in der Europäischen Datenbank (EudraVigilance der



Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>EMA) und dem US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting system (FAERS) im Zeitraum 2017 bis 2019. Die 5 häufigsten berichteten Ereignisse in der EudraVigilance-Datenbank waren in absteigender Reihenfolge: Zytokin-Freisetzungssyndrom, Pyrexie, Hypotension, Neurotoxizität und Progression maligner Neubildung. Die 5 häufigsten berichteten Ereignisse in FAERS waren in absteigender Reihenfolge: Zytokin-Freisetzungssyndrom, Pyrexie, Progression maligner Neubildung, Neurotoxizität und Hypotension. Dabei zeigt die Analyse, dass keine neuen und unerwarteten UAW von Tisagenlecleucel unter den Bedingungen der alltäglichen Versorgung auftraten. Damit wurde das Sicherheitsprofil von Tisagenlecleucel mit Daten aus der alltäglichen Versorgung bestätigt [25].</p> <p><i>Meng et al. (2021) [26]</i></p> <p>Systematischer Review und Meta-Analyse von 33 Studien aus dem Zeitraum 2014 bis 2020 mit insgesamt 2.172 Patienten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Axicabtagen ciloleucel, Tisagenlecleucel oder Lisocabtagen maraleucel, darunter 13 Studien (377 Patienten) mit</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Tisagenlecleucel. Als Sicherheitsendpunkte wurden das Zytokin-Freisetzungssyndrom sowie Neurotoxizität untersucht. Ein schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom trat bei 21 % (95 %-KI: 7 %; 38 %) der mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten auf und schwere Neurotoxizität bei 8 % (95 %-KI: 5 %, 12 %) [26]. Diese Ergebnisse sind somit konsistent zu denjenigen der Studie JULIET, wobei ein schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom bei 22,6 % und schwere Neurotoxizität bei 13,0 % der Patienten (FAS) auftraten.</p> <p><i>Rudzki et al. (2022) [27]</i></p> <p>In die Studie unter den Bedingungen der alltäglichen Versorgung wurden zwischen September 2019 und Februar 2022 in 6 Zentren des österreichischen CART-Networks insgesamt 65 erwachsene Patienten mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr Vortherapien eingeschlossen. 31 Patienten wurden mit Tisagenlecleucel und 34 Patienten mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt und im Median 4,85 Monate nachbeobachtet. Als Sicherheitsendpunkte wurden Zytokin-Freisetzungssyndrom sowie Neurotoxizität untersucht. Nach</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Infusion von Tisagenlecleucel kam es im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel seltener zu einem Zytokin-Freisetzungssyndrom <math>\geq</math> Grad 3 (0 % versus 6 %) beziehungsweise zu einem Neurotoxizitätssyndrom <math>\geq</math> Grad 3 (3,2 % versus 14,7 %) [27]. Die Ergebnisse dieser Beobachtungsstudie zeigen somit ein selteneres Auftreten unerwünschter Ereignisse nach Tisagenlecleucel-Behandlung im Versorgungsalltag im Vergleich zur Studie JULIET (siehe oben).</p> <p><i>Cappell et al. (2023) [13]</i></p> <p>In dem Review zu Langzeitergebnissen nach CAR-T-Zell-Behandlung werden Langzeitwirksamkeit und -sicherheit beschrieben. Zur Langzeitsicherheit von Tisagenlecleucel zitiert der Review eine Studie mit 38 Patienten, die im Jahr 2021 publiziert wurde. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 61 Monate. Bei den Patienten mit vollständiger Remission betrug die Prävalenz anhaltender Depletion normaler B-Zellen bzw. Agammaglobulinämie 33 % bzw. 18 %. Bei den Studienpatienten belief sich die Prävalenz später und schwerer Zytopenien auf 3 % [13]. In der Studie</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>JULIET lag die Rate von hämatologischen Erkrankungen einschließlich Zytopenien <math>\geq</math> Grad 3 ab einem Jahr nach Infusion bei 17,0 %.</p> <p><b>e) Umgang mit UE und Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung</b></p> <p>Die behandelnden Ärzte sind mit den potenziellen Risiken vertraut und der Umgang mit UEs ist gut bekannt. Um die mit der Tisagenlecleucel Behandlung verbundenen Risiken zu minimieren, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sicherstellen, dass die Krankenhäuser und die zugehörigen Einrichtungen, die Tisagenlecleucel abgeben, entsprechend dem vereinbarten Programm zur kontrollierten Abgabe (controlled distribution program) besonders qualifiziert sind [28].</p> <p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Tisagenlecleucel verfügt über ein gut beschriebenes und günstiges Sicherheitsprofil, das in Untersuchungen zur Langzeitsicherheit bestätigt wird. Die beschriebenen Nebenwirkungen sind mit den existierenden</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlungsempfehlungen und Leitlinien besonders bei frühzeitiger Erkennung und Intervention in der Regel gut beherrschbar und reversibel. Die behandelnden Ärzte sind aufgrund ihrer Erfahrung mit dem Management unerwünschter Ereignisse vertraut, die vorhandenen qualitätssichernden Maßnahmen sorgen für die hohe Qualität der Patientenversorgung.</p> <p><b><u>Vorgeschlagene Änderung</u></b></p> <p>Die vorgelegten Daten aus den klinischen Studien und Real-World-Setting zur Sicherheit von Tisagenlecleucel stellen eine umfassende, adäquate Datengrundlage dar, anhand derer die Bewertbarkeit des (Langzeit-)Sicherheitsprofils von Tisagenlecleucel möglich ist. Aus der Bewertung dieser Daten ergibt sich, dass Tisagenlecleucel eine sichere Therapie darstellt; die Nebenwirkungen sind gut bekannt und handhabbar.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Tisagenlecleucel im betrachteten Anwendungsgebiet</b></p>	
<p>IQWiG Dossier - bewert ung G23-21 S. 9, Abs. 4 und S. 10, Abs. 1 und S. 13, Abs. 2 und S. 14,</p>	<p><b><u>Bewertung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation des IQWiG</u></b></p> <p>Das IQWiG bestätigt, dass das Vorgehen zur Schätzung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation (680 bis 793 Patienten) rechnerisch weitgehend nachvollziehbar ist. Das IQWiG stellt jedoch fest, dass insgesamt von einer Unterschätzung dieser Anzahl auszugehen ist, und zwar maßgeblich aufgrund von einer zu niedrig angesetzten Inzidenz des DLBCL in Schritt 1 der Berechnung der GKV-Zielpopulation.</p> <p>Das IQWiG argumentiert hierbei insbesondere anhand der Inzidenz des DLBCL, die in dem Verfahren zu Lisocabtagen maraleucel aus dem Jahr 2022 herangezogen wurde. Das IQWiG führt hierzu im Einzelnen aus: <i>„Das Anwendungsgebiet des Wirkstoffs unterscheidet sich in der zusätzlichen Berücksichtigung des PMBCL sowie des folliculären Lymphoms Grad 3B als weitere Krankheitsentitäten neben dem DLBCL, die jedoch einen geringfügigen Anteil an den berechneten Patientenzahlen ausgemacht haben (ca. 4 % bezogen auf die Neuerkrankungen). Die Anzahl der 1415 bis 1981 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, welche</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zu Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u></p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme wird eine Neuberechnung der Patientenzahlspanne vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt, die auf aktualisierten Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (2018) zum DLBCL beruht. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte weitere Spanne stellt eine bessere Annäherung an die tatsächliche Zielpopulation dar: 1 046 bis 1 903 Patientinnen und Patienten.</p> <p>Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet zu ermöglichen, werden die</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 1	<p><i>durch den Hersteller im Dossier berechnet worden sind [18], wurde aufgrund mehrerer Limitationen mit Unsicherheit behaftet bewertet [26]. Im zugehörigen Beschluss bzw. den Tragenden Gründen wurde eine Anzahl von ca. 1420 bis 1980 Patientinnen und Patienten beschlossen [35,36]. Die Schätzungen des Herstellers beruhten auf einer Datenabfrage beim ZfKD zu Fallzahlen der Inzidenz für u. a. dem DLBCL für den Diagnosezeitraum 2012 bis 2017. Zudem schätzte der Hersteller auf dieser Basis eine mittlere Steigerungsrate für das Jahr 2021 [18]. In der zugehörigen Nutzenbewertung wurde zwecks Abgleiches mit früheren Verfahren basierend auf den Angaben des Herstellers eine auf DLBCL bezogene Patientenzahl in Höhe von 1359 bis 1903 Patientinnen und Patienten angegeben [26]. Diese liegt oberhalb der vom pU im vorliegenden Dossier vorgelegten Anzahl in der GKV-Zielpopulation (680 bis 793 Patientinnen und Patienten). Trotz der mit Bezug auf diese Anzahl ebenfalls vorliegenden Unsicherheiten kann die genannte Spanne von 1359 bis 1903 Patientinnen und Patienten aufgrund der aktuelleren Inzidenzen insgesamt eine bessere Annäherung für die GKV-Zielpopulation darstellen, als die vom pU in diesem Dossier vorgelegte Anzahl“ [29].</i></p> <p><b><u>Position von Novartis</u></b></p> <p>Aufgrund der nicht öffentlich verfügbaren Datenabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-</p>	<p>Patientenzahlen von Loncastuximab tesirin (Beschluss von 2. November 2023) ebenfalls herangezogen.</p> <p>Diesbezüglich wurde im Beschluss über die Nutzenbewertung von Loncastuximab tesirin (Beschluss von 2. November 2023) für entsprechend unterteilte Patientengruppen eine Patientenzahl von ca. 680 – 1 200 (Patientinnen und Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen) und ca. 680 – 700 (Patientinnen und Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen) bei einer Gesamtzahl von ca. 1360 – 1900 Patientinnen und Patienten angegeben.</p> <p>Es ergeben sich mit Berücksichtigung der neuen Untergrenze für entsprechend unterteilte Patientengruppen eine Patientenzahl von ca. 525 – 1 200 (Patientinnen und Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen) und ca. 525 – 700 (Patientinnen und Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen).</p> <p>Für die vorliegenden Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel wird sich auf die relevante Patientenpopulation bezogen, welche für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt, da es sich bei Tisagenlecleucel selbst um eine CAR-T-Zelltherapie handelt.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Institut (RKI) zu Fallzahlen der Inzidenz von DLBCL und der Unsicherheiten bei der Berechnung der Zielpopulation hat Novartis eine Unter- und Obergrenze aus zwei verschiedenen öffentlich zugänglichen Quellen aus Deutschland als Ausgangsbasis seiner Schätzung der Patientenzahlen zugrunde gelegt. Dabei wurde für die Bildung der Untergrenze der Inzidenz des DLBCL auf Daten aus dem RARECARENet-Projekt auf Basis deutscher Krebsregister [30] zurückgegriffen. Für die Bildung der Obergrenze wurden Angaben des vom RKI publizierten Berichts zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 verwendet [31].</p> <p><b>Vorschlag zur Neuberechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</b></p> <p>Novartis greift die Bewertung des IQWiG auf und stimmt zu, dass die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation aus dem Dossier zu Lisocabtagen maraleucel mit Unsicherheiten behaftet ist.</p>	



Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Hersteller hatte eine Inzidenz von 8.158 DLBCL Neuerkrankungen im Jahr 2021 angesetzt. Diese Zahl wurde auf Basis der Inzidenz des DLBCL für den Diagnosezeitraum 2012 bis 2017 basierend auf der Annahme einer mittleren Steigerungsrate geschätzt. Den Angaben zur Inzidenz in dem genannten Diagnosezeitraum liegt eine Anfrage beim ZfKD zugrunde. Für das Jahr 2017 wurde eine Anzahl von 6.697 Neuerkrankungen mit DLBCL ausgewiesen [29].</p> <p>In einem weiteren Verfahren (Glofitamab aus dem Jahr 2023) wurde auf Basis einer erneuten Abfrage beim ZfKD für das Jahr 2018 eine Inzidenz von 6.279 Neuerkrankungen mit DLBCL ausgewiesen [29]. Die tatsächliche Anzahl der Neuerkrankungen mit DLBCL im Jahr 2018 (6.279) ist damit geringer als im Jahr 2017 (6.697) und geringer als die Prognose basierend auf der Steigerungsrate im Verfahren zu Lisocabtagen maraleucel. Dies unterstreicht die Unsicherheit bei der Angabe der Inzidenz und der Anwendung der mittleren Steigerungsrate. Eine alleinige Verwendung der geschätzten Inzidenz, die auf Daten aus den Jahren 2012 bis 2017 zurückgreift, scheint die Tatsache, dass bereits aktuellere Angaben des ZfKD vorliegen, nicht ausreichend zu berücksichtigen.</p> <p>Novartis schlägt daher nachfolgend eine Neuberechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation vor.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bestehende Unsicherheiten werden durch das Heranziehen beider oben genannter Werte (8.158 Neuerkrankungen als Maximum; 6.279 Neuerkrankungen als Minimum) adressiert.</p> <p>Die Neuberechnung basiert auf dem Vorgehen im Dossier zu Lisocabtagen maraleucel wie es in Abbildung 1 der IQWiG Dossierbewertung A22-90 beschrieben ist [32]. Hierzu wurden die Anzahl der Neuerkrankungen an DLBCL als Maximum sowie alle Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den einzelnen Schritten 1:1 aus der Abbildung 1 [32] übernommen und zusätzlich die Anzahl der 6.279 Neuerkrankungen mit DLBCL im Jahr 2018 als Minimum herangezogen. Die Neuberechnung zur Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation findet sich in <b>Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.</b> im Anhang und führt im Ergebnis zu einer Spanne von 1.046 bis 1.902 GKV-Patienten in der Zielpopulation.</p> <p><b>Fazit</b></p> <p>Zahlen zur Inzidenz im Anwendungsgebiet sind mit großer Unsicherheit behaftet. Die von Novartis zur Angabe der Inzidenz verwendeten Quellen stellen valide und publizierte Daten für den deutschen Versorgungskontext dar. Um die Kritik des IQWiG aufzugreifen und der Unsicherheit bezüglich der Inzidenz besser gerecht zu werden, hat Novartis eine</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Neuberechnung der GKV-Zielpopulation auf Basis der aktuellen ZfKD Daten durchgeführt.</p> <p>Die vom IQWiG angegebene Spanne von 1.359 bis 1.903 Patienten berücksichtigt die aktuellen ZfKD Daten aus dem Jahr 2018 nicht. Diese gehen von einer niedrigeren Inzidenz aus als die bei der Berechnung verwendeten geschätzten Zahlen. Vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit neuer ZfKD Zahlen und Literatur, die auf eine niedrigere Inzidenz hinweisen, ist die Untergrenze der vom IQWiG angegebenen Spanne anzupassen. Die neu berechnete Spanne (1.046 bis 1.902 Patienten) ist breiter als die Spanne vom IQWiG (1.359 bis 1.903 Patienten) und berücksichtigt zusätzlich auch die Unsicherheit, die in der Abschätzung der Inzidenz des DLBCL begründet ist.</p> <p><b><u>Vorgeschlagene Änderung</u></b></p> <p>Die neu berechnete Spanne für die Größe der Zielpopulation von Tisagenlecleucel in Höhe von 1.046 bis 1.902 Patienten adressiert bestehende Unsicherheiten adäquat und soll zur Quantifizierung der GKV-Zielpopulation herangezogen werden.</p>	
	<p><b>Besondere Relevanz patientenberichteter Endpunkte zur Lebensqualität in der Studie JULIET</b></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 50, Abs. 4	<p><b><u>Ausführungen in der Nutzenbewertung</u></b></p> <p>Zur Erhebung der patientenberichteten Endpunkte FACT-Lym und SF-36 merkt der G-BA Folgendes an: <i>„Die Erhebung über den Baseline-Wert hinaus erfolgte lediglich innerhalb der FAS-Population. Aufgrund des fehlenden Bezugs zur ITT-Population und der niedrigen Rücklaufquoten, welche nach 3 Monaten bereits unter 70 % lagen, werden die Auswertungen für den FACT-Lym und den SF-36 für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.“</i></p> <p><b><u>Position von Novartis</u></b></p> <p>Die patientenberichteten Endpunkte der Studie JULIET liefern wichtige Informationen über den Gesundheitszustand und die Lebensqualität aus der Perspektive der Patienten nach Tisagenlecleucel-Infusion und sind daher unabhängig von einer strengen Grenze der Rücklaufquote und unabhängig von der Erfüllung des ITT-Prinzips für eine valide Beurteilung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel zu berücksichtigen. Die Ergebnisse dieser Endpunkte zeigen, dass Vorteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel in den Dimensionen Mortalität und Morbidität nicht mit Einschränkungen des allgemeinen Gesundheitszustandes und der Lebensqualität der Patienten einhergehen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zu Lebensqualität</u> FACT-Lym, SF-36</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie JULIET mittels der Fragebögen FACT-Lym und SF-36 erhoben.</p> <p>Die Rücklaufquoten liegen zu allen Post-Baselinewerten bei &lt; 70 % bezogen auf die Population mit Infusion (entspricht nicht der ITT). Die Daten werden als nicht verwertbar angesehen.</p>

### Begründung

**a) Die Rücklaufquoten der Ergebnisse zu Gesundheitszustand und Lebensqualität sind ausreichend hoch, um bewertungsrelevante Aussagen treffen zu können**

Um den Einfluss der Tisagenlecleucel-Infusion auf die Lebensqualität der Patienten zu bewerten, wurden die validierten Fragebögen *Short Form 36 Version 2* (SF-36v2) und *Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma* (FACT-Lym) in der Studie JULIET verwendet. Beide Fragebögen werden vom G-BA als valide Instrumente zur Erhebung patientenrelevanter Endpunkte angesehen [33].

In dem finalen Datenschnitt vom 22.12.2022 wurden, wie im vorangegangenen Datenschnitt, für beide Fragebögen in den ersten 12 Monaten nach der Tisagenlecleucel-Infusion Rücklaufquoten von 60 % oder höher erreicht. Beim SF-36-Fragebogen betrug die Rücklaufquote nach 12 Monaten 63,6 %, nach 24 Monaten 64,3 % und nach 36 Monaten 61,5 %. Beim FACT-Lym-Fragebogen betrug die Rücklaufquote nach 12 Monaten 64,2 %, nach 18 Monaten 67,4 % und nach 24 Monaten 61,9 % [7].

Die Rücklaufquoten liegen über einen langen Zeitraum knapp unter 70 % und sind somit ausreichend hoch, um valide Aussagen zum Behandlungseffekt von Tisagenlecleucel treffen zu können.

**b) Die Ergebnisse zu Gesundheitszustand und Lebensqualität zeigen keinen negativen Einfluss von Tisagenlecleucel und sind für Behandler und Patienten von entscheidender Bedeutung**

Die Daten zur Lebensqualität in der Studie JULIET zeigen, dass bei den Patienten nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>keine Verschlechterung der Lebensqualität eintritt. In der Gesamtschau zeigen der FACT-Lym und der SF-36v2 sogar eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten [7]: Für die FAS-Population ergab die Auswertung der Veränderung gegenüber Studienbeginn für die Gesamtscores und alle Subskalen des FACT-Lym TOI, FACT-Lym und FACT-G zu allen Auswertungszeitpunkten eine Verbesserung der Werte gegenüber Studienbeginn. Ebenso zeigten sich Vorteile in den Responderanalysen bezüglich des Anteils der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung sowohl anhand der präspezifizierten, validierten MID als auch bei Anwendung des vom IQWiG vorgeschlagenen Schwellenwerts von 15 % der Skalenspannweite [7].</p> <p>Konsistent zu den oben genannten Ergebnissen des FACT-Lym-Scores ergab sich sowohl für die beiden Gesamtscores PCS und MCS des SF-36 als auch für alle 8 Subskalen im Studienverlauf zu nahezu allen Auswertungszeitpunkten eine Verbesserung der Werte gegenüber Studienbeginn. Ebenso zeigten sich Vorteile bezüglich einer klinisch relevanten Verbesserung sowohl unter Verwendung des Responsekriteriums von 3 Punkten als auch bei Anwendung des vom IQWiG vorgeschlagenen Schwellenwerts von 15 % der Skalenspannweite [7].</p> <p>Die beschriebenen Ergebnisse sind von entscheidender Bedeutung einerseits für die Patienten und andererseits für</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Behandler, um den Therapieverlauf informiert beurteilen zu können.</p> <p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Die Rücklaufquoten der beiden in der Studie JULIET erhobenen Fragebögen sind ausreichend hoch, um den Einfluss der Tisagenlecleucel-Infusion auf Gesundheitszustand und Lebensqualität der Patienten valide zu bewerten. Die Darstellung und Berücksichtigung dieser Ergebnisse ist von entscheidender Bedeutung sowohl für die Patienten als auch für die Behandler, um den Therapieverlauf umfänglich beurteilen zu können.</p> <p><b><u>Vorgeschlagene Änderung</u></b></p> <p>Die Ergebnisse der Auswertungen für den FACT-Lym und den SF-36 zur Erhebung der patientenberichteten Lebensqualität sind für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																							
<b>Bewertung der Therapiekosten des IQWiG</b>																									
Tab. 2	<p>Entsprechend der Angaben im Dossier weist das IQWiG in seiner Bewertung der Therapiekosten von Tisagenlecleucel in Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr Arzneimittelkosten in Höhe von 265.000 € aus.</p> <p><b><u>Position von Novartis</u></b></p> <p>Die Angaben in der Bewertung des IQWiG stimmen mit den Angaben im Dossier überein. Nach der Dossiereinreichung am 31.08.2023 wurde jedoch am 15.09.2023 ein neuer Erstattungsbetrag von Tisagenlecleucel in der Lauer-Steuer veröffentlicht. Der neue Erstattungsbetrag wurde auf Basis der Nutzenbewertung des G-BA von Tisagenlecleucel im</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zu Kosten der Arzneimittel:</u></p> <table border="1" data-bbox="1198 746 2067 1059"> <thead> <tr> <th data-bbox="1198 746 1429 930">Bezeichnung der Therapie</th> <th data-bbox="1429 746 1585 930">Packungsgröße</th> <th data-bbox="1585 746 1753 930">Kosten (Apothekenabgabepreis)</th> <th data-bbox="1753 746 1832 930">Rabatt § 130 SGB V</th> <th data-bbox="1832 746 1955 930">Rabatt § 130a SGB V</th> <th data-bbox="1955 746 2067 930">Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6" data-bbox="1198 930 2067 986">Zu bewertendes Arzneimittel</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1198 986 1429 1059">Tisagenlecleucel</td> <td data-bbox="1429 986 1585 1059">1 Einzelinfusionsbeutel</td> <td data-bbox="1585 986 1753 1059">239 000,00 €</td> <td data-bbox="1753 986 1832 1059">0<sup>8</sup></td> <td data-bbox="1832 986 1955 1059">239 000,00 €</td> <td data-bbox="1955 986 2067 1059"></td> </tr> </tbody> </table>						Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Zu bewertendes Arzneimittel						Tisagenlecleucel	1 Einzelinfusionsbeutel	239 000,00 €	0 <sup>8</sup>	239 000,00 €	
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte																				
Zu bewertendes Arzneimittel																									
Tisagenlecleucel	1 Einzelinfusionsbeutel	239 000,00 €	0 <sup>8</sup>	239 000,00 €																					

<sup>8</sup> Das Arzneimittel ist zum herangezogenen Lauer-Standard von der Mehrwertsteuer befreit.



Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anwendungsgebiet des r/r folliculären Lymphoms (FL) verhandelt und beträgt 239.000 €.</p> <p><b><u>Vorgeschlagene Änderung</u></b></p> <p>Im Beschluss ist der aktuelle Erstattungsbetrag zu Tisagenlecleucel in Höhe von 239.000 € zu berücksichtigen.</p>	

## Literaturverzeichnis:

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kymriah® 1,2 × 10<sup>6</sup> bis 6 × 10<sup>8</sup> Zellen Infusionsdispersion. Stand April 2023; 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/pdf/022124>, aufgerufen am 20.12.2023.
2. European Medicines Agency (EMA). First two CAR-T cell medicines recommended for approval in the European Union; 2018. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-two-car-t-cell-medicines-recommended-approval-european-union>, aufgerufen am 21.12.2023.
3. Klyuchnikov E, Bacher U, Kroll T, Shea TC, Lazarus HM, Bredeson C et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma: who, when and how? Bone Marrow Transplant 2014; 49(1):1–7. doi: 10.1038/bmt.2013.72.
4. van Kampen RJW, Canals C, Schouten HC, Nagler A, Thomson KJ, Vernant J-P 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(10):1342–8. doi: 10.1200/JCO.2010.30.2596.
5. Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Blaise D, Poiré X, Nicolas-Virelizier E et al. Autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: efficacy in the rituximab era and comparison to first allogeneic transplants. A report from the EBMT Lymphoma Working Party. Bone Marrow Transplant 2016; 51(3):365–71. doi: 10.1038/bmt.2015.286.
6. European Commission. Commission implementing decision of 14.10.2016 relating to the designation of "Autologous T cells transduced with lentiviral vector containing a chimeric antigen receptor directed against CD19" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council. 2016.; 2016.
7. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Tisagenlecleucel (Kymriah®). Modul 4 B. Rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom. Stand: 31.08.2023; 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6995/2023\\_08\\_31\\_Modul4B\\_Tisagenlecleucel.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6995/2023_08_31_Modul4B_Tisagenlecleucel.pdf), aufgerufen am 20.12.2023.
8. Bethge WA, Martus P, Schmitt M, Holtick U, Subklewe M, Tresckow B von et al. GLA/DRST real-world outcome analysis of CAR T-cell therapies for large B-cell lymphoma in Germany. Blood 2022; 140(4):349–58. doi: 10.1182/blood.2021015209.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerO. Wirkstoff: Tisagenlecleucel. Nutzenbewertung nach Fristablauf. Datum der Veröffentlichung: 1. Dezember 2023; 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6997/2023-09-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Tisagenlecleucel\\_D-977.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6997/2023-09-01_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_D-977.pdf), aufgerufen am 18.12.2023.
10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. Stand: August 2013; 2013. Verfügbar unter: [https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho\\_gpsr\\_arzneimittelnutzenbewertung.pdf](https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf), aufgerufen am 20.12.2023.
11. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie). Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient\*innen mit

- einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. Langversion 1.0 – Oktober 202. AWMF-Registernummer: 018/038OL; 2022. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLI\\_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-Patientinnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLI_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-Patientinnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf), aufgerufen am 21.12.2023.
12. Novartis. Oncology Global Development. CTL019 / tisagenlecleucel. Non-Interventional Study Interim Report CCTL019B2401. Registry study to assess the long-term safety of patients with B lymphocyte malignancies treated with tisagenlecleucel. Date of final version of the study report: 26-Aug-2020. EU PAS register number: EUPAS32497. Property of Novartis. Confidential. May not be used, divulged, published or otherwise disclosed without the consent of Novartis. NIS Report Template Version 3.0 dated 14-August-2017; 2022.
  13. Cappell KM, Kochenderfer JN. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far. *Nat Rev Clin Oncol* 2023; 20(6):359–71. doi: 10.1038/s41571-023-00754-1.
  14. Cappell KM, Sherry RM, Yang JC, Goff SL, Vanasse DA, McIntyre L et al. Long-Term Follow-Up of Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *J Clin Oncol* 2020; 38(32):3805–15. doi: 10.1200/JCO.20.01467.
  15. Gilead/Kite. Langzeitdaten stützen die Anwendung von Axicabtagen-Ciloleucel beim r/r LBCL; 2023. Verfügbar unter: [https://www.journalonko.de/news/news\\_pdf/langzeitdaten-axicabtagen-ciloleucel-rr-lbcl.pdf](https://www.journalonko.de/news/news_pdf/langzeitdaten-axicabtagen-ciloleucel-rr-lbcl.pdf), aufgerufen am 21.12.2023.
  16. Frontzek F, Karsten I, Schmitz N, Lenz G. Current options and future perspectives in the treatment of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Ther Adv Hematol* 2022; 13:20406207221103321. doi: 10.1177/20406207221103321.
  17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses. hier: Axicabtagen-Ciloleucel (D-953). Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses am 6. November 2023; 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-968/2023-11-06\\_Wortprotokoll\\_Axicabtagen-Ciloleucel\\_D-953.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-968/2023-11-06_Wortprotokoll_Axicabtagen-Ciloleucel_D-953.pdf), aufgerufen am 21.12.2023.
  18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses. hier: Loncastuximab tesirin (D-936). Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 25. September 2023; 2023, aufgerufen am 21.12.2023.
  19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Tisagenlecleucel. Nutzenbewertung nach Fristablauf. Datum der Veröffentlichung: 1. Dezember 2023; 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6982/2023-09-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Tisagenlecleucel\\_D-976.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6982/2023-09-01_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_D-976.pdf), aufgerufen am 18.12.2023.
  20. European Medicines Agency (EMA). Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of Advanced Therapy Medicinal Products. Draft. 25 January 2018. EMEA/149995/2008 rev.1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 2018. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-safety-and-efficacy-follow-and-risk-management-advanced-therapy-medicinal-products-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-safety-and-efficacy-follow-and-risk-management-advanced-therapy-medicinal-products-revision-1_en.pdf), aufgerufen am 20.12.2023.
  21. Novartis. Clinical Development. CTL019/ tisagenlecleucel/ Kymriah®. CCTL019A2205B. Long-Term Follow-up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CAR T-Cell Therapy. Annual Safety Report. Data Cut-off: 03-Apr-2023. Release date: 15-

- Sep-2023. Property of Novartis. Confidential. May not be used, divulged, published or otherwise disclosed without the consent of Novartis.; 2023.
22. European Medicines Agency (EMA). Summary of the Risk Management Plan for Kymriah (tisagenlecleucel); 2022. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/kymriah-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/kymriah-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf), aufgerufen am 20.12.2023.
  23. Novartis Pharma GmbH. Chief Medical Office & Patient Safety. Tisagenlecleucel. CTL019. EU Safety Risk Management Plan. Version number: 5.1. PSUR-Datenschnitt: 12.08.2021. Property of Novartis. Confidential. May not be used, divulged, published or otherwise disclosed without the consent of Novartis; 28.7.2022.
  24. Pasquini MC, Hu Z-H, Curran K, Laetsch T, Locke F, Rouce R et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv* 2020; 4(21):5414–24. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003092.
  25. Bonaldo G, Montanaro N, AlbertoVaccheri, Motola D. Safety profile of chimeric antigen receptor T-cell immunotherapies (CAR-T) in clinical practice. *Eur J Clin Pharmacol* 2021; 77(8):1225–34. doi: 10.1007/s00228-021-03106-z.
  26. Meng J, Wu X, Sun Z, Xun R, Liu M, Hu R et al. Efficacy and Safety of CAR-T Cell Products Axicabtagene Ciloleucel, Tisagenlecleucel, and Lisocabtagene Maraleucel for the Treatment of Hematologic Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol* 2021; 11:698607. doi: 10.3389/fonc.2021.698607.
  27. Rudzki JD, Jaeger U, Wolf D, Petzer A, Greil R, Peters C et al. Stringent Nationwide Selection Criteria for CAR-T Cell Therapy Ensure Favourable Outcome of Patients with LBCL - First Data from the Austrian CAR-T Network. *Blood* 2022; 140(Supplement 1):6661–3. doi: 10.1182/blood-2022-167603.
  28. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Tisagenlecleucel (Kymriah®). Modul 3B. Rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom. Stand: 31.08.2023; 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6994/2023\\_08\\_31\\_Modul3B\\_Tisagenlecleucel.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6994/2023_08_31_Modul3B_Tisagenlecleucel.pdf), aufgerufen am 21.12.2023.
  29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 1681. Tisagenlecleucel (DLBCL); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Ablauf Befristung). Projekt: G23-21. Version: 1.0. Stand: 28.11.2023; 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6998/2023-09-01\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Tisagenlecleucel\\_D-977.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6998/2023-09-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Tisagenlecleucel_D-977.pdf), aufgerufen am 18.12.2023.
  30. RARECAREnet. On line Analysis; 2020. Verfügbar unter: <http://rarecarenet.istitutotumori.mi.it/analysis.php>, aufgerufen am 21.12.2023.
  31. Robert Koch Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016; 2016. Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf?sequence=1&isAllowed=y>, aufgerufen am 21.12.2023.
  32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lisocabtagen maraleucel. (DLBCL, PMBCL, FL3B) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt: A22-90; 2023. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/a22-90\\_lisocabtagen-maraleucel\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-90_lisocabtagen-maraleucel_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf), aufgerufen am 21.12.2023.
  33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff:

Tisagenlecleucel (nAWG). Datum der Veröffentlichung: 1. September 2022; 2022.  
Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5821/22022-06-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Tisagenlecleucel\\_D-831.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5821/22022-06-01_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_D-831.pdf), aufgerufen am 21.12.2023.

## 5.2 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	13.12.2023
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel /Kymriah® Vorgangsnummer 2023-09-01-D-977  Novartis Pharma GmbH  Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell- Lymphom, rezidiert oder refraktär, $\geq 2$ Vortherapien)
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Disclaimer: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).	
Am 01.12.2023 wurde die Nutzenbewertung zu Tisagenlecleuel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, rezidiert oder refraktär, $\geq 2$ Vortherapien) veröffentlicht (1).  Die Roche Pharma AG vermarktet die Wirkstoffe Polatuzumab vedotin (Polivy®) sowie Glofitamab (Columvi®) zur Behandlung des diffus großzelligen B-Zell Lymphoms (DLBCL) in Deutschland und nimmt folgend Stellung zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleuel (2, 3).	Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 22f., Zeile 11ff.	<p>Anmerkung:</p> <p><u>Nichtberücksichtigung des Progressionsfreien Überlebens (PFS) als patientenrelevanten Endpunkt in der Kategorie Morbidität</u></p> <p>In der Nutzenbewertung vom 01.12.2023, zu Tisagenlecleucel (Kymriah®) bei Neubewertung nach Fristablauf in der Indikation DLBCL, rezidiert oder refraktär (R/R) mit <math>\geq 2</math> Vortherapien, berücksichtigt der G-BA, anders als der pharmazeutische Unternehmer, den Endpunkt PFS nicht für die Bewertung des Zusatznutzens (1).</p> <p>Position der Roche Pharma AG:</p> <p>Nach Auffassung der Roche Pharma AG ist PFS ein patientenrelevanter Endpunkt, der für die Bewertung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität berücksichtigt werden sollte. Die Patientenrelevanz des PFS für die Morbidität begründet sich nach Auffassung der Roche Pharma AG folgendermaßen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trotz aller Fortschritte in Diagnostik und Therapie sind auch heute noch viele Krebserkrankungen in fortgeschrittenen Stadien nicht heilbar. In vielen Fällen erreicht die</li> </ul>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zum Progressionsfreien Überleben (PFS)</u></p> <p>In der ITT-Population war das PFS definiert als die Zeit vom Einschluss in die Studie bis zu Progression/Rezidiv oder bis zum Tod des Patienten/der Patientin, ungeachtet der zugrunde liegenden Todesursache.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erfasst. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die</p>



Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bestmögliche onkologische Krankenbehandlung eine zeitlich begrenzte Stabilisierung der Erkrankung, sowie eine ebenfalls zeitlich begrenzte Besserung des Gesundheitszustands, die sich nicht notwendigerweise in einer Verlängerung des Überlebens ausdrücken muss. Obwohl in der vorliegenden Indikation eine Chance auf eine Heilung auch in den hinteren Therapielinien bestehen bleibt, so gilt dieses Bestreben für eine großen Teil der Patienten mit einem R/R DLBCL.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ein weiteres therapeutisches Ziel für die in der Regel stark vorbehandelten Patienten mit R/R DLBCL ist zudem die Verlängerung der therapiefreien Zeit. Eine Verlängerung des PFS bedeutet neben dem Verzögern der Verschlechterung tumorbedingter Symptomatik auch ein Hinauszögern des Bedarfs von Folgetherapien und somit potentiell auch eine Verlängerung der therapiefreien Zeit. Dies stellt für die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA, European Medicines Agency) einen Grund dar, PFS als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt anzusehen (4). Auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) betrachtet PFS als patientenrelevanten Endpunkt,</li></ul>	<p>Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt, da keine Kontrollgruppe vorliegt und sich keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten lässt. Der Endpunkt PFS wird ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der zur Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte (5).</p> <p>Vor diesem Hintergrund stellt für die Roche Pharma AG der im Dossier dargestellte Endpunkt PFS, einen validen, anerkannten und patientenrelevanten Endpunkt für die Operationalisierung der Morbidität dar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: PFS ist als patientenrelevanter Endpunkt zur Beurteilung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel in der Kategorie Morbidität zu berücksichtigen.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung Nutzenbewertung für Orphan Drugs, Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2023 von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Tisagenlecleucel Nutzenbewertung nach Fristablauf.
2. Roche Pharma AG. Fachinfo Columvi® Juli 2023; 2023.
3. Roche Pharma AG. Fachinfo Polivy® Mai 2022; 2022.
4. EMA. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products, 2019.
5. DGHO. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010. URL: [https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy\\_of\\_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf](https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy_of_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf) [aufgerufen am: 19.07.2023].

### 5.3 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	21. Dezember 2023
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel D-977
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>Gilead Sciences nimmt Stellung zur Nutzenbewertung durch den G-BA zu folgendem Thema:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientenrelevanz des Endpunkts: Progressionsfreies Überleben (PFS)</li> </ul> <p>Die Angst vor der Progression des Tumors ist eine starke psychosoziale Belastung für die unheilbar kranken Patienten (1). Krankheitsprogress bedeutet für die Patienten eine erneute Konfrontation mit der lebensbedrohlichen Diagnose, weitere langwierige und nebenwirkungsreiche Behandlungen sowie schwerwiegende körperliche und seelische Folgen. Unabhängig von der Art der Messung des Progresses einer 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. PFS wird neben dem Gesamtüberleben von der EMA als eigenständiger und patientenrelevanter primärer Endpunkt anerkannt (2). Gemäß Leitlinie ist eine ereignisfreie Periode von mindestens zwei Jahren mit einem Gesamtüberleben in der Allgemeinbevölkerung vergleichbar (3).</p> <p>Infolgedessen vertritt Gilead Sciences die Position, dass auch der Endpunkt PFS für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V als patientenrelevant anzusehen ist. Aus Sicht von Gilead Sciences sollten ergänzend medizinische Fachgesellschaften und biometrische Experten zur Bewertung von Endpunkten hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz indikationsspezifisch einbezogen werden.</p>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zum Progressionsfreien Überleben (PFS)</u></p> <p>In der ITT-Population war das PFS definiert als die Zeit vom Einschluss in die Studie bis zu Progression/Rezidiv oder bis zum Tod des Patienten/der Patientin, ungeachtet der zugrunde liegenden Todesursache.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erfasst. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt, da keine Kontrollgruppe vorliegt und sich keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten lässt. Der Endpunkt PFS wird ergänzend dargestellt.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nicht zutreffend.	

## Literaturverzeichnis

- (1) Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. Br J Cancer. 2004 Aug 2;91(3):504-11.
- (2) European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2012. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf) (aufgerufen am: 05.01.2022).
- (3) Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v116-25.

#### 5.4 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	20. Dezember 2023
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel (Kymriah) Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, rezidiert oder refraktär, ≥ 2 Vortherapien (Vorgangsnummer 2023-09-01-D-977)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA



**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.21 f	<p><b>Anmerkung: Kurativer Therapieansatz und Patientenrelevanz des Endpunktes EFS im vorliegenden Anwendungsgebiet</b></p> <p>Der G-BA führt in der vorliegenden Nutzenbewertung auf, dass keine Daten vorliegen, die im vorliegenden Fall bei dieser Erkrankung und Therapielinie für einen kurativen Therapieansatz sprechen und sich die hier betrachteten Personen in einem fortgeschrittenen rezidierten oder refraktären Erkrankungsstadium befinden, in dem eine Kuration durch eine Therapie selten erreicht werden kann und ein Wiederauftreten der Erkrankung wahrscheinlich ist.</p> <p>Nach Überzeugung von Bristol Myers Squibb handelt es sich bei der Therapie mit CAR-T-Zelltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine Therapieoption mit kurativem Potenzial.</p> <p>Tisagenlecleucel ist eine von drei zugelassenen chimären Antigen-Rezeptor-T-(CAR-T)-Zelltherapien zur Behandlung von Patient:innen mit rezidierten oder refraktären aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin (NHL)-Lymphomen ab der dritten Therapielinie. Neben Tisagenlecleucel sind Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen</p>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zum Ereignisfreien Überleben (EFS)</u></p> <p>Das Scheitern eines kurativen Therapieansatz wird grundsätzlich als patientenrelevant erachtet. Die Aussagekraft des Endpunktes EFS ist davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch einen kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien und stellt somit ein heterogenes Patientenkollektiv dar.</p> <p>Insbesondere vor dem Hintergrund, dass Patientinnen und Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet waren, von der Studie ausgeschlossen wurden, bleibt unklar für wie viele der hier betrachteten Personen noch von einem kurativ intendierten Therapieansatz ausgegangen werden kann.</p> <p>Das EFS war in der Studie JULIET definiert als die Zeit von der Tisagenlecleucel-Infusion (für die ITT-Population Zeit vom</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>maraleucel in diesem oben genannten Anwendungsgebiet zugelassen [1-3].</p> <p>Mit CAR-T-Zelltherapien stehen Patient:innen mit mehrfach rezidiertem oder refraktärem aggressivem B-Zell-NHL erstmals Behandlungsoptionen zur Verfügung, die kurativ intendiert sind und für eine breite Patientengruppe geeignet sind. Vor der Zulassung der CAR-T-Zelltherapie gab es für die Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet kaum Aussicht auf Heilung. Als einzig kurative Therapieoption stand die allogene Stammzelltransplantation zur Verfügung. Da diese Therapie mit hohen Toxizitäten verbunden ist, konnten viele Patient:innen aufgrund ihres Alters oder ihrer Komorbiditäten diese Therapie jedoch nicht erhalten. Zudem stellt die Verfügbarkeit eines passenden Spenders eine weitere Herausforderung dar. Entsprechend kam der kurative Therapieansatz für einen großen Anteil von Patient:innen nicht in Frage [4-6]. Diesen standen dann lediglich palliative Therapieoptionen zur Verfügung [7, 8].</p> <p>Mit der Zulassung der CAR-T-Zelltherapien wurde der therapeutische Bedarf nach verträglichen, hochwirksamen und potenziell kurativen Behandlungen für ein breites Patientenkollektiv gedeckt. Die Innovation der CAR-T-Zelltherapie wurde in diesem Anwendungsgebiet dringend erwartet.</p>	<p>Einschluss in die Studie) bis zu Progression/Rezidiv, bis zum Beginn einer neuen Lymphom-Therapie (außer Stammzelltransplantation) oder bis zum Tod des Patienten / der Patientin, ungeachtet der zugrunde liegenden Todesursache.</p> <p>Im Dossier liegen keine Daten zu den qualifizierenden Ereignissen des Endpunktes EFS vor. Das EFS wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen. Unabhängig davon ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns keine vergleichende Bewertung der Daten möglich.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Behandlung mit CAR-T-Zelltherapien kann bei erwachsenen Patient:innen unabhängig vom konkreten Alter der Patient:innen, der Eignung für eine Hochdosistherapie und vorhandenen Refraktaritäten eingesetzt werden [1-3, 8-10].</p> <p>Auch Patient:innen im Anwendungsgebiet, für welche vor Zulassung der CAR-T-Zelltherapien kein kurativer Therapieansatz zur Verfügung stand, können nunmehr mit einem kurativen Therapieziel behandelt werden. Gemäß den aktuellen deutschen Leitlinien und den Aussagen der Klinikern in der mündlichen Anhörung zu Lisocabtagen maraleucel, sollten Patient:innen mit DLBCL nach <math>\geq 2</math> systemischen Therapien mit kurativem Therapieziel präferentiell immer eine CAR-T-Zelltherapie angeboten werden. Mit hohen Ansprechraten und einer dauerhaften Remission haben CAR-T-Zelltherapien die Behandlungsergebnisse und Prognosen der Patient:innen ab der Drittlinientherapie erheblich verbessert und sich schnell als klarer Therapiestandard etabliert [7-9, 11].</p> <p>Liegt so wie im vorliegenden Anwendungsgebiet ein potenziell kurativer Therapieansatz vor, dann sind Endpunkte, die das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abbilden von zentraler Bedeutung. In diesem Zusammenhang sollte beispielsweise das Auftreten von Rezidiven als patientenrelevanter Endpunkt Berücksichtigung finden.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.22 f	<p><b>Anmerkung: Patientenrelevanz des Endpunktes Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)</b></p> <p>In der Nutzenbewertung des G-BA wurde der Endpunkt PFS nicht als patientenrelevant eingestuft.</p> <p>Nach Überzeugung von Bristol Myers Squibb handelt es sich beim PFS in der Indikation diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) um einen patientenrelevanten Endpunkt.</p> <p>Das PFS wird im gesamten Feld der Onkologie in klinischen Studien neben dem Ansprechen, der Heilungsrate und der Überlebensrate von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als wesentlicher Endpunkt gefordert und als relevant angesehen [9, 12, 13]. Es handelt sich beim PFS um einen kombinierten Endpunkt aus den Nutzenkategorien Mortalität und Morbidität (Ansprechen), der die Ereignisse „Tod“ und „Progression“ umfasst. Das Ereignis „Tod“ ist als solches unbestritten patientenrelevant. Die Leitlinie der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) zur Evaluierung von Krebsmedikamenten gibt zudem an, dass das PFS ein Kriterium für den Patientennutzen darstellt, wenn der Behandlungserfolg die Toxizitäts- und Toleranzprobleme ausgleicht [12]. Da das PFS objektiv den direkten Einfluss der Therapie auf den</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zum Progressionsfreien Überleben (PFS)</u></p> <p>In der ITT-Population war das PFS definiert als die Zeit vom Einschluss in die Studie bis zu Progression/Rezidiv oder bis zum Tod des Patienten/der Patientin, ungeachtet der zugrunde liegenden Todesursache.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erfasst. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt, da keine Kontrollgruppe vorliegt und sich keine Aussage</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Krankheitsverlauf misst, handelt sich um einen wichtigen Endpunkt zur Bestimmung der Wirksamkeit einer Krebstherapie.</p> <p>Die Diagnose einer fortschreitenden Erkrankung ist für viele Patient:innen mit onkologischen Erkrankungen ein psychisch sehr belastendes Ereignis, welches direkte Folgen für den Alltag und die weitere Behandlung mit sich zieht. So bestätigte eine Studie von Herschbach et al. aus dem Jahr 2004, dass die größte Angst vieler Patient:innen mit onkologischen Erkrankungen das Fortschreiten der Krankheit ist [14]. Eine Studie von Dabisch et al. aus dem Jahr 2014 stützt zudem den von Patient:innen empfundenen positiven psychologischen Einfluss eines verlängerten PFS und zeigt, dass es einen Zusammenhang zwischen dem PFS und der Lebensqualität bzw. einem verbesserten Gesundheitszustand gibt [15]. Für Patient:innen mit einem DLBCL wurde in einer Datenbankanalyse der Surrogate Endpoint for Aggressive Lymphoma (SEAL)-Kollaboration mit 5.853 Patient:innen bereits eine signifikante Korrelation eines längeren PFS mit einem längeren Gesamtüberleben gezeigt [16]. Daher wird der Endpunkt PFS als patientenrelevant eingestuft. Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens einen direkten Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf und das</p>	<p>zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten lässt. Der Endpunkt PFS wird ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Überleben hat und aufgrund der direkten Betroffenheit der Patient:innen als patientenrelevant eingestuft werden kann.</p> <p><b>Anmerkung zur Validität des Endpunktes PFS im einarmigen Studiensetting</b></p> <p>Aufgrund der Einstufung des Endpunktes als nicht patientenrelevant sieht der G-BA von einer Bewertung der Validität des Endpunkts PFS in der vom pharmazeutischen Hersteller vorgelegten zulassungsbegründenden Studie ab, bei der es sich um eine einarmige Phase-II-Studie handelt. Bristol Myers Squibb möchte an dieser Stelle einige Punkte zur Validität und Interpretierbarkeit von PFS-Ergebnissen im einarmigen Studiensetting anmerken:</p> <p>Das einarmige Studiendesign bringt Herausforderungen bei der Interpretation der Ergebnisse für den PFS-Endpunkt sowie für andere Time-to-Event-Endpunkte mit sich [17, 18]. Neben der Schwierigkeit, die beobachteten individuellen Ergebnisse etwa zur medianen progressionsfreien Überlebenszeit zweifelsfrei auf die Behandlung zurückzuführen (Ereignisse können unabhängig davon auftreten, ob die Behandlung gegeben wird oder nicht) stellt die Kontextualisierung von PFS-Ergebnissen über externe Daten eine Herausforderung dar. Umso mehr erscheint die Berücksichtigung „objektiv interpretierbarer“ Endpunkte in diesem Setting von</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bedeutung. Insbesondere das Erreichen eines schnellen und tiefen Ansprechens und das Erreichen einer langanhaltenden Remission stellen zentrale Therapieziele im Anwendungsgebiet dar. Die Aufnahme einer entsprechenden Diskussion zur Berücksichtigung der Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtansprechen (Overall response rate, ORR),</li> <li>• Rate des kompletten Ansprechens (Complete response rate, CRR),</li> <li>• Dauer des Ansprechens bzw. Remissionsdauer (Duration of response, DOR) und</li> <li>• Zeit bis zum Ansprechen (Time to response, TTR)</li> </ul> <p>bei der Bewertung des medizinischen Nutzens eines Arzneimittels auf der Grundlage von einarmigen Studien und eine engere Verzahnung der Bewertung der Zulassungsbehörden und des HTA wäre aus Sicht von Bristol Myers Squibb wünschenswert.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Progression der Erkrankung stellt ein für den Patienten relevantes Ereignis dar. Die Ergebnisse zum PFS im Rahmen der</p>	



Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nutzenbewertung sollten gewürdigt werden. Aufgrund der Probleme bei der Interpretation von Ergebnissen aus Time-to-Event Analysen sollten die Endpunkte ORR, CR, TTR, und DOR bei der Bewertung des Zusatznutzens Berücksichtigung finden, da sie zentrale Therapieziele im Anwendungsgebiet abbilden.	
S. 19 f	<p><b>Anmerkung: Patientenrelevanz des Tumoransprechens</b></p> <p>In der Nutzenbewertung des G-BA wurde das Tumoransprechen in den vorliegenden Operationalisierungen als nicht patientenrelevant eingestuft.</p> <p>Nach Überzeugung von Bristol Myers Squibb handelt es sich bei den Endpunkten ORR, CRR und DOR um patientenrelevante Endpunkte. ORR, CRR und DOR sind wichtige Prognosefaktoren im vorliegenden AWG und mit einer spürbaren Verbesserung der Krankheitssymptome und Verringerung der Belastung der Patient:innen verbunden [19].</p> <p>Laut IQWiG-Methodenpapier ist das Gefühl, das Wahrnehmen von Funktionen und Aktivitäten sowie das Überleben eines:einer Patient:in als patientenrelevant anzusehen [20]. Das Erreichen eines Ansprechens ist ein positiver prognostischer Faktor für das Überleben des Patienten oder der Patientin und daher relevant für</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Gesamtansprechrates (ORR)</u></p> <p>Die Gesamtansprechrates stellte in der Studie JULIET den primären Endpunkt und war definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten mit CR oder PR von dem Zeitpunkt der Infusion bis zum Progress oder Beginn einer neuen Antitumorthherapie (einschließlich Stammzelltransplantation), je nachdem, was zuerst eintraf.</p> <p>Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Independent Review Committee operationalisiert gemäß Protokollversionen 1–3 auf Basis der Cheson-Kriterien, 2007 und ab Protokollversion 4 gemäß IWG-Kriterien (Lugano Classification, 2014).</p> <p>Die Auswertungen werden ergänzend dargestellt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Therapieentscheidung, da ein rezidiertes oder refraktäres aggressives B-Zell-Non-Hodgkin Lymphom unbehandelt rasch zum Tode führt [9]. Aus diesem Grund hat das Ansprechen nicht nur eine klinische Bedeutung, sondern beeinflusst auch die Psyche der Patient:innen. Das Ansprechen auf die Therapie ist für Patient:innen ein messbarer Erfolg in der Behandlung und kann positive Gefühle wie Hoffnung oder Zukunftsglaube hervorrufen oder verstärken. Das Ausbleiben eines solchen Ansprechens hingegen kann negative Gefühle wie z. B. Angst, Wut und Traurigkeit auslösen oder weiter verstärken [21]. Zusammenfassend wird daher der Endpunkt Ansprechen inklusive der genannten progressions- bzw. rezidivbezogenen Einzelkomponenten aufgrund des direkten Zusammenhangs zum Überleben und insbesondere zur Gefühlswelt des:der Patient:in.</p> <p>Bezugnehmend auf die oben angeführten Überlegungen zu Endpunkten im kurativen Setting und im einarmigen Studiensetting befürwortet Bristol Myers Squibb die Würdigung und Anerkennung von Ergebnissen zum Tumoransprechen im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln für besondere Therapiesituationen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p>	<p>Insgesamt erreichten zum finalen Datenschnitt der Studie JULIET 26,9 % (Bewertung durch IRC) bzw. 23,4 % (Bewertung durch ärztliches Prüfpersonal) der Studienteilnehmenden der ITT-Population ein komplettes Ansprechen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anerkennung von ORR, CRR und DOR als patientenrelevante Endpunkte im vorliegenden Anwendungsgebiet unter besonderer Berücksichtigung des einarmigen Studiendesigns.	

## Literaturverzeichnis

1. Bristol-Myers Squibb GmbH. Co. KGaA (2022): BREYANZI® 1,1 – 70 × 10<sup>6</sup> Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10<sup>6</sup> Zellen/ml Infusionsdispersion; Fachinformation. Stand: September 2023 [Zugriff: 17.10.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kite Pharma EU (2018): Fachinformation Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®); Fachinformation. Stand: Juli 2023 [Zugriff: 17.10.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Novartis Pharmaceuticals (2018): Kymriah® 1,2 × 10<sup>6</sup> bis 6 × 10<sup>8</sup> Zellen Infusionsdispersion; Fachinformation. Stand: April 2023 [Zugriff: 09.10.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Rigacci L., Puccini B., Doderio A. et al. (2012): Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with diffuse large B cell lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation: a GITMO study. *Annals of hematology* 91 (6), S. 931–939.
5. Sirvent A., Dhedin N., Michallet M. et al. (2010): Low nonrelapse mortality and prolonged long-term survival after reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: report of the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 16 (1), S. 78–85.
6. 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
7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2022): Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient\*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. [Zugriff: 27.03.2023]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-0380LI\\_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-0380LI_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf).
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2023): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - B-Cell Lymphomas Version 5.2023. [Zugriff: 21.08.2023]. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf).
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) (2022): Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom: Leitlinie ICD10: C83.3. Stand: Juli 2022. [Zugriff: 19.10.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
10. Dreger P, Holtick U, Subklewe M et al. (2023): Impact of age on outcome of CAR-T cell therapies for large B-cell lymphoma: the GLA/DRST experience. *Bone Marrow Transplantation* 2023; 58(2): 229–232.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Mündliche Anhörung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 2 SGB V - hier: Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel (D-867). [Zugriff:

- 21.10.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-869/2023-02-20\\_Wortprotokoll\\_Lisocabtagen%20maraleucel\\_D-867.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-869/2023-02-20_Wortprotokoll_Lisocabtagen%20maraleucel_D-867.pdf).
12. European Medicines Agency (EMA) (2019): Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products (EMA/CHMP/205/95 Rev.6) Stand: 05. Januar 2019. [Zugriff: 22.06.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf).
  13. Food and Drug Administration (FDA) (2018): Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry [Zugriff: 30.09.2022]. URL: <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
  14. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. (2004): Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. Br J Cancer; 91(3):504-11.
  15. Dabisch I, Dethling J, Dintsios C-M, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P, et al. (2014): Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. Health Economics Review; 4(1):2.
  16. Maurer MJ, Habermann TM, Shi Q, Schmitz N, Cunningham D, Pfreundschuh M, et al. (2018): Progression-free survival at 24 months (PFS24) and subsequent outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) enrolled on randomized clinical trials. Ann Oncol; 29(8):1822-7.
  17. European Medicines Agency (EMA) (2023): Reflection paper on establishing efficacy based on single-arm trials submitted as pivotal evidence in a marketing authorization - Considerations on evidence from single-arm trials. [Zugriff: 21.11.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-establishing-efficacy-based-single-arm-trials-submitted-pivotal-evidence-marketing\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-establishing-efficacy-based-single-arm-trials-submitted-pivotal-evidence-marketing_en.pdf).
  18. Food and Drug Administration (FDA) (2023): Clinical Trial Considerations to Support Accelerated Approval of Oncology Therapeutics Guidance for Industry – Draft Guidance. [Zugriff: 21.11.2023]. URL: <https://www.fda.gov/media/166431/download>.
  19. Costa LJ, Maddocks K, Epperla N, Reddy NM, Karmali R, Umyarova E, et al. (2017): Diffuse large B-cell lymphoma with primary treatment failure: Ultra-high risk features and benchmarking for experimental therapies. American Journal of Hematology; 92(2):e24615.
  20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Allgemeine Methoden – Version 7.0 vom 19.09.2023. [Zugriff: 21.11.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf)
  21. National Cancer Institute (NCI) (2018): Feelings and Cancer. [Zugriff: 04.10.2022]. URL: <https://www.cancer.gov/about-cancer/coping/feelings>.

## 5.5 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	22. Dezember 2023
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel/Kymriah® (DLBCL)
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp &amp; Dohme GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet (seltene Erkrankung, Orphan Drug Status) gestaltet sich die Durchführung einer RCT zumeist als herausfordernd. MSD rät daher bei der Ableitung des Zusatznutzens auch einarmige Studien im Sinne der besten verfügbaren Evidenz zu berücksichtigen.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
S. 19-24	<p>Aufgrund mangelnder Patientenrelevanz und methodischen Einschränkungen (Rücklaufquoten), werden die Endpunkte der Kategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht in der Nutzenbewertung des G-BA angeführt, lediglich der primäre Endpunkt Gesamtansprechrates (ORR) wird ergänzend im Anhang präsentiert.</p> <p>Aus Sicht von MSD empfiehlt es sich, die Ergebnisse für genannte Endpunktkategorien dennoch darzustellen, um eine Diskussion dieser zu ermöglichen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Morbidität</u></p> <p><i>Gesamtansprechrates (ORR)</i></p> <p>Die Gesamtansprechrates stellte in der Studie JULIET den primären Endpunkt und war definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten mit CR oder PR von dem Zeitpunkt der Infusion bis zum Progress oder Beginn einer neuen Antitumorthherapie (einschließlich Stammzelltransplantation), je nachdem, was zuerst eintraf.</p> <p>Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Independent Review Committee operationalisiert gemäß Protokollversionen 1–3 auf</p>



Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Basis der Cheson-Kriterien, 2007 und ab Protokollversion 4 gemäß IWG-Kriterien (Lugano Classification, 2014).</p> <p>Die Auswertungen werden ergänzend dargestellt.</p> <p>Insgesamt erreichten zum finalen Datenschnitt der Studie JULIET 26,9 % (Bewertung durch IRC) bzw. 23,4 % (Bewertung durch ärztliches Prüfpersonal) der Studienteilnehmenden der ITT-Population ein komplettes Ansprechen.</p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>In der ITT-Population war das PFS definiert als die Zeit vom Einschluss in die Studie bis zu Progression/Rezidiv oder bis zum Tod des Patienten/der Patientin, ungeachtet der zugrunde liegenden Todesursache.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erfasst. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt, da keine Kontrollgruppe vorliegt und sich keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten lässt. Der Endpunkt PFS wird ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Ereignisfreies Überleben (EFS)</i></p> <p>Das Scheitern eines kurativen Therapieansatz wird grundsätzlich als patientenrelevant erachtet. Die Aussagekraft des Endpunktes EFS ist davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch einen kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien und stellt somit ein heterogenes Patientenkollektiv dar.</p> <p>Insbesondere vor dem Hintergrund, dass Patientinnen und Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet waren, von der Studie ausgeschlossen wurden, bleibt unklar für wie</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>viele der hier betrachteten Personen noch von einem kurativ intendierten Therapieansatz ausgegangen werden kann.</p> <p>Das EFS war in der Studie JULIET definiert als die Zeit von der Tisagenlecleucel-Infusion (für die ITT-Population Zeit vom Einschluss in die Studie) bis zu Progression/Rezidiv, bis zum Beginn einer neuen Lymphom-Therapie (außer Stammzelltransplantation) oder bis zum Tod des Patienten / der Patientin, ungeachtet der zugrunde liegenden Todesursache.</p> <p>Im Dossier liegen keine Daten zu den qualifizierenden Ereignissen des Endpunktes EFS vor. Das EFS wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen. Unabhängig davon ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns keine vergleichende Bewertung der Daten möglich.</p> <p><u>zur Lebensqualität</u></p> <p><i>FACT-Lym, SF-36</i></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie JULIET mittels der Fragebögen FACT-Lym und SF-36 erhoben.</p> <p>Die Rücklaufquoten liegen zu allen Post-Baselinerwerten bei &lt; 70 % bezogen auf die Population mit Infusion (entspricht nicht der ITT). Die Daten werden als nicht verwertbar angesehen.</p>

**Literaturverzeichnis**



## 5.6 Stellungnahme der Galapagos Biopharma Germany GmbH

Datum	22. Dezember 2023
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel/Kymriah®
Stellungnahme von	<i>Galapagos Biopharma Germany GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.12.2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Nutzenbewertung, sowie eine Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a SGB V für den Wirkstoff Tisagenlecleucel (Kymriah®) (1, 2). Der Wirkstoff wurde bereits am 23.08.2018 von der europäischen Kommission zur Behandlung des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) bei Erwachsenen nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie zugelassen und soll nach Fristablauf neu bewertet werden (3). Galapagos nimmt nachfolgend Stellung zu der Nutzenbewertung des G-BA.</p>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 22 f.	<p><u>Anmerkung des G-BA:</u></p> <p><i>„Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben wird in der Nutzenbewertung in den vorliegenden Operationalisierungen als nicht patientenrelevant bewertet und in dieser Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Das progressionsfreie Überleben umfasst die Zeit von Verabreichung der Tisagenlecleucel-Infusion bis zu Progression/Rezidiv oder bis zum Tod der Patientin / des Patienten ungeachtet der zugrunde liegenden Todesursache. Dieser Endpunkt stellt eine Kombination aus Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten dar. Tod ungeachtet der zugrunde liegenden Todesursache ist ein Teilaspekt, der im Endpunkt „Gesamt mortalität“ abgebildet ist; Gesamt mortalität wird als patientenrelevant erachtet. Ein Progress festgestellt durch bildgebende Verfahren ohne Berücksichtigung der für die Patientin / den Patienten spürbaren Symptomatik wird als nicht patientenrelevant erachtet.“</i></p> <p><u>Position Galapagos:</u></p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie (4).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zum Progressionsfreien Überleben (PFS)</u></p> <p>In der ITT-Population war das PFS definiert als die Zeit vom Einschluss in die Studie bis zu Progression/Rezidiv oder bis zum Tod des Patienten/der Patientin, ungeachtet der zugrunde liegenden Todesursache.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erfasst. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ein Endpunkt wird gemäß IQWiG als patientenrelevant verstanden, wenn der Endpunkt beschreibt, ob die Patientin oder der Patient aufgrund der Gabe des Wirkstoffs überlebt, wie er oder sie körpereigene Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann und wie er oder sie fühlt. Aus Sicht von Galapagos ist der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) angegebene Endpunkt Progressionsfreies Überleben demzufolge auch dann patientenrelevant, wenn die Symptomatik der Patientin oder des Patienten aufgrund der systemischen Therapie nicht weiter fortschreitet. Eine Stagnierung und damit das Verhindern eines Fortschreitens der Symptomatik kann als Verbesserung des patientenrelevanten Gesundheitszustandes wahrgenommen werden. So hat auch der G-BA in der Nutzenbewertung von Pertuzumab angegeben, dass das Vermeiden von Rezidiven als Versuch einer Heilung der Erkrankung gilt und daher als patientenrelevant erachtet werden kann (5). Zudem wurde in dem Beschluss der vorangegangenen Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel (Kymriah®) vom 17.09.2020 das Progressionsfreie Überleben basierend auf der Verhinderung eines Rezidiv als patientenrelevant anerkannt, sofern ein potenziell kurativer Therapieansatz vorliegt (6). Aus Sicht von Galapagos stellt Tisagenlecleucel (Kymriah®) eine potentiell kurative Therapieoption dar, da in den Kaplan-Meier-Kurven ein Plateauverlauf ersichtlich ist, der charakteristisch für eine kurative Therapieintention ist (6).</p>	<p>Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt, da keine Kontrollgruppe vorliegt und sich keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten lässt. Der Endpunkt PFS wird ergänzend dargestellt.</p>



Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Aus Sicht von Galapagos ist der Endpunkt Progressionsfreies Überleben als patientenrelevant anzusehen und für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens heranzuziehen. In der vorliegenden Behandlungssituation bei dem weit fortgeschrittenen, überwiegend deterministischen Krankheitszustand der betroffenen Patientinnen und Patienten, die einen hohen ungedeckten Bedarf an wirksamen kurativen Therapieoptionen haben, ist auch das Verhindern einer Progression oder eines Rezidives in der Symptomatik des Patienten als patientenrelevant zu berücksichtigen.</p>	
S. 49	<p><u>Anmerkung des G-BA:</u></p> <p><i>„Das Verzerrungspotential der Studie JULIET wird aufgrund des Studiendesigns und des fehlenden Kontrollarms als hoch eingeschätzt.“</i></p> <p><u>Position Galapagos:</u></p> <p>Aus Sicht von Galapagos ist ein Vergleich von zwei Interventionen im Rahmen einer klinischen Studie sinnvoll, sofern diese eine vergleichbare Therapieintention aufweisen. Da Tisagenlecleucel (Kymriah®) wie zuvor dargelegt aus Sicht von Galapagos eine potenziell kurative Therapieintention darstellt, erscheint ein Vergleich mit einer ebenfalls potentiell kurativen Therapieoption sinnvoll. Zum Zeitpunkt der Studienplanung für die Phase-II-Studie</p>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Aus der einarmigen pivotalen Zulassungsstudie JULIET liegen die finalen Daten zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen sowie Daten aus der Langzeitnachbeobachtung vor. Darüber hinaus liegen keine weiteren Daten und auch kein indirekter Vergleich vor.</p> <p>Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>JULIET lagen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit Chimären Antigenrezeptor (CAR)-T-Zelltherapien im hier relevanten Anwendungsgebiet vor. Infolgedessen gab es zum Zeitpunkt der Studienplanung noch keine zugelassene CAR-T Zelltherapie im Anwendungsgebiet, welche einen sachgerechten Vergleich von zwei potentiell kurativen Therapieoptionen im Rahmen einer klinischen Studie im hier relevanten Anwendungsgebiet ermöglicht hätte. Aufgrund der Besonderheiten der Therapie - einer patientenindividuellen, singulär verabreichten Infusion mit potenziell kurativem Charakter für stark vorbehandelte und mehrfach refraktäre Patientinnen und Patienten - wurden die entsprechende Studie als nicht-kontrollierte und damit einarmige Studien konzipiert. Auch aus ethischen Gründe war eine andere Möglichkeit zu diesem Zeitpunkt abzulehnen, da es nicht zu vertreten ist, eine potenziell kurative Therapie einem Teil der Studienpopulation vorzuenthalten.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Aus Sicht von Galapagos stellt die pivotale Phase II Studie JULIET die bestverfügbare Evidenz dar, die in der vorliegenden Behandlungssituation bei dem weit fortgeschrittenen, überwiegend deterministischen Krankheitszustand der betroffenen Patientinnen und Patienten, die einen hohen ungedeckten Bedarf an wirksamen Therapieoptionen haben, erfasst werden konnte. Dies gilt</p>	<p>In der Gesamtschau wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p><u>zur Aussagekraft der Nachweise</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung liegen die Daten der einarmigen pivotalen Studie JULIET und der Langzeitnachbeobachtung vor.</p> <p>Ein adäquater Vergleich basierend auf den einarmigen Daten ist nicht möglich. Die Aussagesicherheit wird insgesamt mit einem Anhaltspunkt bewertet.</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	insbesondere, wenn man den Zeitpunkt der Studienplanung berücksichtigt und die damit verbundene Verfügbarkeit von weiteren potentiell kurativen Therapieoptionen im hier relevanten Anwendungsgebiet.	

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Tisagenlecleucel. Nutzenbewertung nach Fristablauf. Datum der Veröffentlichung: 01. Dezember 2023.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Tisagenlecleucel (DLBCL). Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Ablauf Befristung). IQWiG-Berichte – Nr. 1681. Stand: 28. November 2023.
3. European Medicines Agency (EMA). Kymriah: European public assessment report (EPAR) - Product Information. Datum der Veröffentlichung: 19. September 2018, zuletzt geändert am 10. Mai 2023.
4. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kymriah® 1,2 × 10<sup>6</sup> bis 6 × 10<sup>8</sup> Zellen Infusionsdispersion. Stand: April 2023.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Pertuzumab vom 18. Februar 2016.
6. 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 – Tisagenlecleucel (diffus großzelliges B-Zell Lymphom). Stand: 07. März 2019.

## 5.7 Stellungnahme der vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.12.2023
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel (Kymriah)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Dezember 2023 eine Nutzenbewertung zu Tisagenlecleucel (Kymriah) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Tisagenlecleucel ist zudem zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. In der letzten Bewertung des Anwendungsgebiets im Jahr 2020 sah der G-BA auch hier einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datenlage eine Quantifizierung nicht zulässt. Die vorliegende Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle stellt die Ergebnisse einer einarmigen Studie deskriptiv dar. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Nutzentragende Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</b></p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA die relevanten Endpunkte Remissionsdauer und progressionsfreies Überleben nicht berücksichtigt wurden.</p> <p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Morbidität</u></p> <p><i>Gesamtansprechrates (ORR)</i></p> <p>Die Gesamtansprechrates stellte in der Studie JULIET den primären Endpunkt und war definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten mit CR oder PR von dem Zeitpunkt der Infusion bis zum</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht. Die Studienergebnisse sollten herangezogen werden.</p>	<p>Progress oder Beginn einer neuen Antitumorthherapie (einschließlich Stammzelltransplantation), je nachdem, was zuerst eintraf.</p> <p>Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Independent Review Committee operationalisiert gemäß Protokollversionen 1–3 auf Basis der Cheson-Kriterien, 2007 und ab Protokollversion 4 gemäß IWG-Kriterien (Lugano Classification, 2014).</p> <p>Die Auswertungen werden ergänzend dargestellt.</p> <p>Insgesamt erreichten zum finalen Datenschnitt der Studie JULIET 26,9 % (Bewertung durch IRC) bzw. 23,4 % (Bewertung durch ärztliches Prüfpersonal) der Studienteilnehmenden der ITT-Population ein komplettes Ansprechen.</p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>In der ITT-Population war das PFS definiert als die Zeit vom Einschluss in die Studie bis zu Progression/Rezidiv oder bis zum Tod des Patienten/der Patientin, ungeachtet der zugrunde liegenden Todesursache.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erfasst. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte entsprechend der Operationalisierung</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt, da keine Kontrollgruppe vorliegt und sich keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten lässt. Der Endpunkt PFS wird ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Ereignisfreies Überleben (EFS)</i></p> <p>Das Scheitern eines kurativen Therapieansatz wird grundsätzlich als patientenrelevant erachtet. Die Aussagekraft des Endpunktes EFS ist davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch einen kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien und stellt somit ein heterogenes Patientenkollektiv dar.</p> <p>Insbesondere vor dem Hintergrund, dass Patientinnen und Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet waren, von der Studie ausgeschlossen wurden, bleibt unklar für wie viele der hier</p>



Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>betrachteten Personen noch von einem kurativ intendierten Therapieansatz ausgegangen werden kann.</p> <p>Das EFS war in der Studie JULIET definiert als die Zeit von der Tisagenlecleucel-Infusion (für die ITT-Population Zeit vom Einschluss in die Studie) bis zu Progression/Rezidiv, bis zum Beginn einer neuen Lymphom-Therapie (außer Stammzelltransplantation) oder bis zum Tod des Patienten / der Patientin, ungeachtet der zugrunde liegenden Todesursache.</p> <p>Im Dossier liegen keine Daten zu den qualifizierenden Ereignissen des Endpunktes EFS vor. Das EFS wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen. Unabhängig davon ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns keine vergleichende Bewertung der Daten möglich.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literatur:

## 5.8 Stellungnahme der DAG-HSZT, DGHO, GLA

Datum	22. Dezember 2023
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel (DLBCL)
Stellungnahme von	<i>DAG-HSZT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie</i> <i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i> <i>GLA German Lymphoma Alliance</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DAG HSZT, DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Das Verfahren zu Tisagenlecleucel (Kymriah®) für das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) wird nach Ablauf der im vorhergehenden Verfahren gesetzten Frist durchgeführt. Tisagenlecleucel gehört zu den ersten, in Deutschland eingeführten Arzneimitteln aus der Gruppe der CAR-T Zellen (Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen). Tisagenlecleucel ist zugelassen als Monotherapie für Patientinnen und Patienten (Pat.) mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens zwei Vortherapien. Das Verfahren wird im Rahmen seines Status als Medikament für seltene Erkrankungen (Orphan Drug Status) durchgeführt. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt wiederum die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens. Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Kategorisierung des Zusatznutzens. Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Für die frühe Nutzenbewertung liegen Daten einer einarmigen Studie vor, jetzt mit längerer Nachbeobachtungszeit.</li><li>• Tisagenlecleucel führt ebei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL nach mindestens zwei Vortherapien zu Remissionsraten &gt;50% sowie zu einer Gesamtüberlebensrate nach 60 Monaten von etwa 32%.</li><li>• Der bei den Ansprechern im intraindividuellen Vergleich gemessene, positive Einfluss auf die Lebensqualität ist nachhaltig.</li><li>• Die Raten schwerer unerwünschter Ereignisse sind hoch. Von besonderer Bedeutung sind das Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine-Release-Syndrom) und das Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS). Hier liegen inzwischen Leitlinien und weitere Handlungsempfehlungen zur frühen Diagnose, zur Prophylaxe und zur gezielten Therapie</li></ul>	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DAG HSZT, DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vor. Als länger anhaltende Nebenwirkungen können Zytopenien, eine substituionspflichtige Hypogammaglobulinämie und vermehrte Infekte auftreten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Bericht des G-BA weicht inhaltlich nicht wesentlich vom Bericht im vorherigen Verfahren ab.</li> </ul> <p>Die Therapie mit Tisagenlecleucel führt im zweiten Rezidiv zu langfristigen und stabilen Remissionen. Allerdings entspricht die Vortherapie in der Zulassungsstudie nicht mehr dem aktuellen Standard der Therapie im ersten Rezidiv eines DLBCL. Aufgrund des Fehlens von Daten vergleichender Studien ist ein Zusatznutzen weder nachweis- noch quantifizierbar.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt rasch zum Tode. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik). Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden.</p> <p>Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Erstlinientherapie erfolgt mit 6 Zyklen des R-CHOP-Protokolls oder R-CHOP ähnlichen Protokolle wie Pola-R-CHP. In frühen Stadien ist eine Reduktion der Therapiezyklen möglich. Der Stellenwert der Bestrahlung ist nicht endgültig geklärt. Weitere ungeklärte Fragen wie Prognose- oder Response-gesteuerte Therapie, der Wert intensiverer Therapieprotokolle oder die Wirksamkeit neuer Substanzen sind Gegenstand prospektiver klinischer Studien.</p> <p>Die Heilungsrate von Patienten mit neu diagnostiziertem DLBCL liegt bei 60 - 70% [1, 2].</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DAG HSZT, DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Standard bei Pat. im Rezidiv oder bei Refraktärität nach zwei oder mehr Vortherapien ist eine patientenindividuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Sie richtet sich vor allem nach Allgemeinzustand und Komorbidität, bisherigem Ansprechen auf die Therapie, Biologie der Erkrankung und Patientenwunsch.</p> <p>Formal unterscheiden wir traditionell in Therapieoptionen in kurativer und nicht-kurativer Intention.</p> <p>Zelltherapeutische Optionen sind (falls diese nicht bereits vorher eingesetzt wurden) [1, 2]</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- CAR-T-Zellen</li><li>- Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation</li><li>- Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation</li></ul> <p>Außerdem eignen sich unter Umständen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Bispezifische Antikörper</li><li>- Immunchemotherapie</li><li>- Antikörper-Drug-Konjugate</li><li>- Chemotherapie</li></ul> <p>Aktuell sind von der EMA (European Medicines Agency) die CAR T-Zell-Produkte Axicabtagen Ciloleucel, Lisocabtagen Maraleucel und Tisagenlecleucel für Pat. mit mindestens 2 Vortherapien zugelassen [1, 2]. Die Indikation besteht entsprechend den Zulassungsstudien für Pat. mit einem rezidierten/refraktären diffusen großzelligen B-Zell Lymphom, einem primären mediastinalen B-Zell Lymphom bzw. einem transformierten folliculären Lymphom.</p> <p>Tisagenlecleucel ist ein Anti-CD19-CAR-T-Zellprodukt. Daten zur Wirksamkeit beim DLBCL sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p>	

Stellungnehmer: DAG HSZT, DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung									Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>Table 1: Tisagenlecleucel bei Pat. mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL)</b>									
Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	CR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup>	ÜL <sup>4</sup>	ÜLR <sup>5</sup>	
JULIET [3, 4], Dossier	DLBCL	-	Tisagenlecleucel	115	53,0 <sup>6</sup>	2,9	11,1	31,7	
<p><sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> CR – Rate kompletter Remissionen, in %, gesamte Beobachtungsdauer; <sup>3</sup> PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; <sup>4</sup> ÜL – Gesamtüberleben, Median in Monaten; <sup>5</sup> ÜLR – Gesamtüberlebensrate, in %; <sup>6</sup> Ergebnis für neue Therapie; <sup>7</sup> nach 60 Monaten;</p> <p>Tisagenlecleucel wurde im Juli 2017 von der FDA und am 22. August 2018 von der European Medicines Agency (EMA) für die Behandlung von Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) zugelassen.</p>									

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DAG HSZT, DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Tisagenlecleucel</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Geeignet zum Vergleich ist eine patientenindividuelle Therapie, die vor allem die bisher durchgeführten Therapien und das Ansprechen berücksichtigt. Zu den etablierten Therapieoptionen im wiederholten Rezidiv bzw. bei Refraktärität gehören inzwischen andere CAR-T-Zellprodukte, Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation, bispezifische Antikörper, Immunchemotherapie, Antikörper-Drug-Konjugate und Chemotherapie.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Basis der Nutzenbewertung ist die einarmige Zulassungsstudie JULIET. Die Studie wurde in den USA durchgeführt. Primärer Endpunkt war die Gesamtansprechrate. Die Daten werden ergänzt durch die Studie A2205B zur Langzeitnachbeobachtung.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [3, 4].</p> <p>Datenschnitt ist der 22. Dezember 2022.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>



Stellungnehmer: DAG HSZT, DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität</b></p> <p>Heilung und lange Überlebenszeit sind die entscheidenden, patientenrelevanten Endpunkte bei Patienten mit DLBCL. Die Verlängerung der medianen Überlebenszeit ist nur eingeschränkt relevant, von weitaus größerer Bedeutung ist die langfristige Überlebensrate mit Erreichen eines stabilen Plateaus in der Überlebenskurve.</p> <p>Die Überlebensrate nach 60 und auch nach 72 Monaten lag unter Tisagenlecleucel bei 31,7%. Die Überlebenskurve zeigt ein Plateau.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Mortalität</u></p> <p>Zum finalen Datenschnitt der Studie JULIET vom 22. Dezember 2022 waren 107 Personen verstorben. Die mediane Überlebensdauer der ITT-Population liegt in der Studie JULIET in Zusammenschau mit der LTFU bei 8,2 Monate. Der Kaplan-Meier-Schätzer liegt zu Monat 12 bei 41,0 und 5 Jahre nach Studieneinschluss bei 25,5. Durch den hohen Anteil an fehlenden Nachbeobachtungen von einem erheblichen Anteil der Studienteilnehmenden sind die Daten zum Gesamtüberleben nur bis Monat 60 als valide einzustufen.</p> <p>Eine Interpretation und vergleichende Bewertung der geschätzten Überlebenszeit ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: DAG HSZT, DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Remissionsrate/Remissionsdauer</b></p> <p>Die Rate kompletter Remissionen lag unter Tisagenlecleucel in JULIET bei 39,1%, die gesamte Remissionsrate unter Einbeziehung der partiellen Remissionen bei 53,0%.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 2. Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Das progressionsfreie Überleben lag bei 2,9 Monaten.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zum Progressionsfreien Überleben (PFS)</u></p> <p>In der ITT-Population war das PFS definiert als die Zeit vom Einschluss in die Studie bis zu Progression/Rezidiv oder bis zum Tod des Patienten/der Patientin, ungeachtet der zugrunde liegenden Todesursache.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erfasst. Die Erhebung der</p>

Stellungnehmer: DAG HSZT, DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Morbiditätskomponente erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt, da keine Kontrollgruppe vorliegt und sich keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten lässt. Der Endpunkt PFS wird ergänzend dargestellt.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Die Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in JULIET mittels des FACT-Lym- und des SF-36-Fragebogens erhoben. Nach 12 Monaten zeigte sich im intraindividuellen Vergleich eine Verbesserung in 5 von 8 Subskalen. Die Verbesserung der Lebensqualität war nachhaltig.</p>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Lebensqualität</u></p> <p><i>FACT-Lym, SF-36</i></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie JULIET mittels der Fragebögen FACT-Lym und SF-36 erhoben.</p> <p>Die Rücklaufquoten liegen zu allen Post-Baselinewerten bei &lt; 70 % bezogen auf die</p>

Stellungnehmer: DAG HSZT, DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Population mit Infusion (entspricht nicht der ITT). Die Daten werden als nicht verwertbar angesehen.
	<p><b>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</b></p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag in JULIET bei 91,3%. Charakteristische Nebenwirkungen von Tisagenlecleucel sind Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS), Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS), Zytopenie und Hypogammaglobulinämie. Erhöhte Infektanfälligkeit und eine substituionspflichtige Hypogammaglobulinämie wurde auch nach &gt;1 Jahr beobachtet.</p>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zu Nebenwirkungen</u></p> <p>In der Studienphase zwischen Therapiebeginn (Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion) und Studienmonat 12 wurden unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende UE (SUE) vollständig erhoben, sofern sich die Patientinnen und Patienten weiterhin in der primären Nachbeobachtungsphase befinden.</p> <p>In den Studienphasen vor Beginn der Therapie, in der primären Nachbeobachtung und während der sekundären Nachbeobachtungsphase erfolgt eine selektive Erhebung von UE und SUE. Auch in der LTFU-Studie erfolgt keine vollständige Erfassung der UE.</p>

Stellungnehmer: DAG HSZT, DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Der Nachbeobachtungszeitraum der ersten 12 Monate war in die Phasen „Chemotherapie zur Lymphozytendepletion“, „Infusion bis Studienwoche 8“ und „Studienwoche 9 bis Studienmonat 12“ unterteilt.</p> <p>Innerhalb der ersten auf die Infusion folgenden Wochen wiesen 85,2 % der ITT-Population ein UE CTCAE-Grad 3/4 auf. Von Studienwoche 9 bis zu Studienmonat 12 waren 51 % von einem solchen Ereignis betroffen.</p> <p>SUE traten von Infusion bis Woche 8 bei 48,7 % der Patientinnen und Patienten der ITT-Population auf. Von Woche 9 bis zu Studienmonat 12 wiesen 30% der Patientinnen und Patienten ein solches Ereignis auf.</p> <p>Das häufigste SUE und eines der häufigsten UE mit Schweregrad 3 oder 4 ist das Zytokin-Freisetzungssyndrom. Es trat bei 57,4 % der mit Tisagenlecleucel behandelten Patientinnen und Patienten auf.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Nebenwirkungen nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: DAG HSZT, DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 4. Bericht des G-BA</b></p> <p>Der Bericht des G-BA weicht inhaltlich nicht wesentlich vom Bericht im vorherigen Verfahren ab.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>5. Kombinationstherapie</b></p> <p>Die Gabe von Tisagenlecleucel erfolgt nach einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, in der Zulassungsstudie in Form von Fludarabin und Cyclophosphamid. Beide Arzneimittel erfüllen nicht die Kriterien der „neuen Wirkstoffe“ nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u></p> <p><u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</li> </ul> <p>Referenzen:</p>

Stellungnehmer: DAG HSZT, DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Fachinformation zu Tisagenlecleucel (Kymriah); Kymriah <math>1,2 \times 10^6</math> bis <math>6 \times 10^8</math> Zellen Infusionsdispersion; Stand: April 2023</p>
	<p><b>6. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Die Daten der Zulassungsstudie JULIET zu Tisagenlecleucel haben sich seit den beiden vorhergehenden Verfahren der frühen Nutzenbewertung nicht wesentlich geändert. Im aktuellen Kontext der DLBCL-Therapie sind insbesondere diese Punkte zu diskutieren:</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Entscheidendes Kriterium bei einer Therapie in kurativer Absicht ist die Langzeitüberlebensrate. Hier deutete sich in den zuerst publizierten Daten ein Plateau an, das wird jetzt auch mit Verlaufsbeobachtungsdaten nach &gt;60 Monaten bestätigt. Die Höhe des Plateaus liegt etwas über 30%.</p> <p><u>Lebensqualität und Langzeittoxizität</u></p>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Kurzfassung der Bewertung</u></p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Tisagenlecleucel aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschluss vom 17. September 2020.</p> <p>Tisagenlecleucel hat eine Zulassung als Orphan Drug. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet: „Kymriah wird angewendet zur Behandlung erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.“.</p>

Stellungnehmer: DAG HSZT, DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zur Heilung gehört eine Lebensqualität, die sich von der bei Gesunden nicht unterscheiden sollte. Auch dies deutete sich in den frühen Analysen an. Im Dossier fehlen systematisch erhobene Daten. In der klinischen Versorgung sind die Pat. nach erfolgreicher Therapie mit Tisagenlecleucel regelhaft in ein normales Leben integriert.</p> <p>Die längere Nachbeobachtung hat keine neuen Sicherheitsaspekte ergeben. Inzwischen wurden Empfehlungen zum Management der Nebenwirkungen von CAR-T-Zellen publiziert. Belastende Langzeitnebenwirkungen von Tisagenlecleucel, wie auch bei den anderen CAR-T-Zellprodukten, sind erhöhte Infektanfälligkeit auch nach &gt;1 Jahr und substitutionspflichtige Hypogammaglobulinämie. Detaillierte Daten hierzu scheinen im Dossier zu fehlen.</p> <p><u>Einsatz von Tisagenlecleucel in der Versorgung</u></p> <p>Seit der Zulassungsstudie JULIET hat sich die Versorgung von Pat. mit rezidiviertem/refrakärem DLBCL grundlegend geändert. Standard im ersten Rezidiv ist jetzt die Therapie mit einem dieser CAR-T-Zellprodukte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Axicabtagen Ciloleucel oder Lisocabtagen-Maraleucel.</li> </ul> <p>Ob Tisagenlecleucel im Rezidiv nach einer vorhergehenden CAR-T-Zelltherapie effektiv ist, ist unklar. Auch ist unklar, wie sich Tisagenlecleucel mit anderen, neuen Therapieformen wie den bispezifischen Antikörpern vergleicht.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat den Befristungsaufgaben folgend den finalen Datenschnitt der einarmigen Studien JULIET vorgelegt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung werden die einarmigen Daten der Studie JULIET sowie die Langzeitnachbeobachtung berücksichtigt.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich. Die Aussagesicherheit wird insgesamt mit einem Anhaltspunkt bewertet.</p> <p>In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>



Stellungnehmer: DAG HSZT, DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Therapie mit Tisagenlecleucel führt im zweiten Rezidiv bei einem Teil der Pat. zu langfristigen und stabilen Remissionen. Wirksamkeit und Sicherheit sind aufgrund der inzwischen geänderten Empfehlungen zur Vortherapie im ersten Rezidiv unklar. Der Zusatznutzen gegenüber anderen Therapieformen ist mangels direkt vergleichender Studien nicht quantifizierbar. Im indirekten Vergleich zeigt sich kein signifikanter Unterschied gegenüber den anderen zugelassenen CAR-T-Produkten ab.</p>	

### Literaturverzeichnis

1. Lenz G et al.: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Juni 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@view/html/index.html>
2. Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient\*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. Oktober 2022. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-0380LI\\_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-0380LI_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf)
3. 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)
4. 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)

## Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Tisagenlecleucel**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. Januar 2024

von 11:03 Uhr bis 11:37 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Zusammenfassende Dokumentation

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

Frau Prof. Dr. Luginbuehl

Frau Dr. Docter

Frau Gartner-Freyer

Frau Pisarenko

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Lenz

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

Frau Dr. Riplinger

Herr Dr. Eggebrecht

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

Frau Dr. Prasad

Frau Schmidt

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

Frau Dr. Möhlenbrink

Frau Pedretti

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

Frau Art

Frau Seiler

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Galapagos Biopharma Germany GmbH**:

Frau Schedel

Frau Helf

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:03 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich wünsche Ihnen allen ein frohes neues Jahr. Wir haben wieder Montag, Anhörungstag, und sind jetzt im Verfahren Tisagenlecleucel, Orphan, Neubewertung nach Fristablauf. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses, der Fachberatung Medizin, vom 1. Dezember 2023, zu der Stellung genommen haben: Novartis Pharma GmbH, wir haben eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie sowie der German Lymphoma Alliance, von Bristol-Myers Squibb, Galapagos Biopharma Germany, Gilead Sciences, Roche Pharma, MSD Sharp & Dohme und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Da wir den Wirkstoff gleich noch einmal haben, sage ich der guten Ordnung halber: Wir sprechen jetzt über das Anwendungsgebiet von Kymriah im Bereich der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Novartis Pharma müssten anwesend sein Frau Professor Dr. Luginbuehl, Frau Dr. Docter, Frau Dr. Gartner-Freyer und Frau Pisarenko, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Lenz, für Roche Pharma Frau Dr. Riplinger und Herr Dr. Eggebrecht, für Gilead Sciences Frau Dr. Prasad – sie hat noch Urlaub – und Frau Schmidt, für Bristol-Myers Squibb Frau Dr. Möhlenbrink und Frau Pedretti, für MSD Sharp & Dohme Frau Art und Frau Seiler, für Galapagos Biopharma Germany Frau Schedel und Frau Helf und für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einführend zur Dossierbewertung oder sonstigen Dingen Stellung zu nehmen, danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das?

**Frau Dr. Gartner-Freyer (Novartis):** Das übernehme ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Dr. Gartner-Freyer.

**Frau Dr. Gartner-Freyer (Novartis):** Danke schön. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung zur heutigen Anhörung. Zunächst in die Runde ein gesundes neues Jahr von unserer Seite. Ich darf zuerst das Team von heute vorstellen: Frau Vera Luginbuehl aus unserem Headquarter für die medizinischen Fragestellungen, Frau Julia Pisarenko für die statistischen Fragestellungen sowie neben mir Frau Katrin Docter für Fragen zu Dossier und zur Gesundheitsökonomie. Ich bin Daniela Gartner-Freyer und leite heute das Anhörungsteam von Novartis.

Zusammenfassende Dokumentation

Heute geht es um Tisagenlecleucel mit dem Handelsnamen Kymriah, eine CAR-T-Zelltherapie. Tisagenlecleucel ist seit 2018 zugelassen, und heute geht es um die Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms, auch DLBCL genannt, bei Erwachsenen nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie. Tisagenlecleucel hat bereits einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen erhalten, und gemäß den Auflagen des Gemeinsamen Bundesausschusses haben wir nun finale Daten eingereicht und somit eine umfassende Basis für eine erneute Nutzenbewertung nach dem Fristablauf geschaffen.

Das DLBCL ist eine schnell fortschreitende, bösartige Erkrankung des lymphatischen Systems. Für die mehrfach vorbehandelten Patienten im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet besteht eine sehr schlechte Prognose mit kaum mehr als einem halben Jahr Restlebenszeit. Mit den CAR-T-Zelltherapien kam für die Patienten mit fataler Prognose und wenigen Monaten Lebenszeit ein Therapiekonzept mit kurativem Potenzial für stark vorbehandelte Blutkrebslymphompatienten. Tisagenlecleucel war dabei die erste CAR-T-Zelltherapie weltweit. Die Einmaltherapie mit Tisagenlecleucel ermöglicht den Patienten ein möglichst therapiefreies Leben mit hoher Lebensqualität und guter Sicherheit.

Ich möchte gern zwei Punkte ansprechen, einmal das kurative Potenzial von Tisagenlecleucel, das sich in den eingereichten Daten zeigt, und zum anderen das sehr gute Sicherheitsprofil. Kommen wir zum ersten Punkt, dem kurativen Potenzial: Woran erkennt man den kurativen Effekt? Zunächst müssen die Patienten auf die Therapie ansprechen. Sie müssen länger überleben und dabei vor allem krankheitsfrei überleben.

Die Ansprechraten bei Tisagenlecleucel sind hoch, 53 Prozent. Wir haben mit unserem Dossier die finalen Daten der Zulassungsstudie und Daten aus einer anschließenden Langzeitnachbeobachtungsstudie eingereicht. Ich darf zunächst noch einmal in Erinnerung rufen, der letzten Nutzenbewertung lag der Datenschnitt von Juli 2019 zugrunde. Hier konnten wir für das Gesamtüberleben beobachten: Es zeigte sich eine bislang unerreichte Bildung eines stabilen Plateaus des Gesamtüberlebens mit dem Ausblick, dass das auch so bleibt. Solche Effekte gab es bei diesem Krankheitsbild zum ersten Mal. Nun können wir die Ergebnisse der Studie JULIET bis zum Vorliegen der finalen Daten beobachten, also die Ergebnisse nach fünf Jahren. Sie bestätigen diese weitgehende Stabilität, neben dem Gesamtüberleben auch die bekannten Plateaus bei der Remissionsdauer, dem ereignisfreien und dem progressionsfreien Überleben. Wir sehen also mit Tisagenlecleucel einen echten kurativen Therapieansatz.

Führen wir uns noch einmal vor Augen: Vor der Zulassung der CAR-T-Zelltherapie betrug die Überlebenszeit dieser Patienten kaum länger als sechs Monate. Zum heutigen Stand kann ein Teil der Patienten angesichts der Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren als geheilt angesehen werden, und es traten dabei keine neuen Sicherheitssignale auf.

Damit komme ich schon zum zweiten Punkt, der Beobachtung zum Sicherheitsprofil: In den finalen Daten blieb das Sicherheitsprofil stabil. Es zeigen sich ausschließlich die bekannten und erwartenden Nebenwirkungen auch in der Langzeitbeobachtung. Genau hierfür gibt es Behandlungsempfehlungen, und die behandelnden Ärzte sind mit dem Umgang dieser Nebenwirkungen vertraut. Gleichzeitig wird das Sicherheitsprofil von Tisagenlecleucel umfassend und langfristig analysiert, sowohl im klinischen Setting als auch über registerbasierte Analysen von Real-World-Daten. Dabei halten wir uns selbstverständlich streng an die Vorgaben der EMA für ATMPs.

Ich darf zusammenfassen: Patienten mit DLBCL in späten Therapielinien haben eine fatale Prognose mit kaum mehr als einem halben Jahr Restlebenszeit. Wir können nun die Wirkung von Tisagenlecleucel über mehr als fünf Jahre über die Daten der Zulassungsstudie einerseits und über die Langzeitnachbeobachtungsstudie andererseits studieren und erfassen. Dabei sehen wir, es hat sich ein echtes Plateau zur Überlebenszeit gebildet, und dabei bleibt das Sicherheitsprofil im bekannten und vertrauten Rahmen. Angesichts der erheblichen

Verbesserung der Versorgungssituation der Patienten und des guten Sicherheitsprofils kann Tisagenlecleucel als sichere und wirksame kurative Therapieoption bezeichnet werden. In der Gesamtschau ist damit von einem echten Zusatznutzen von Tisagenlecleucel für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL auszugehen. – Vielen Dank. Wir freuen uns jetzt auf Ihre Fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für die Einführung, Frau Dr. Gartner-Freyer. – Zunächst Entschuldigung, dass Sie mein Bild nicht sehen. Ich habe die Kamera zwar an, aber ich sehe im Augenblick keine Bilder. Deshalb bitte ich darum, wenn Sie Wortmeldungen haben, unbedingt im Chat ein X zu schicken, weil ich Winken oder sonstige Zeichen der Aufmerksamkeitsregung nicht sehe. – Die erste Frage geht an die Kliniker, also an Herrn Lenz und Herrn Wörmann. Sie haben in Ihrer Stellungnahme ausgeführt, dass sich der Versorgungskontext zwischenzeitlich insbesondere für die Behandlung von Patienten im ersten Rezidiv dahin gehend geändert habe, dass bereits in dieser Therapiesituation die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen eingesetzt werden. Ob Tisagenlecleucel nach einer vorgehenden CAR-T-Zelltherapie effektiv ist, ist gemäß den Ausführungen, die wir aus Ihren Stellungnahmen extrahiert haben, unklar. Deshalb die herzliche Bitte, ob Sie uns genauer erläutern könnten, für welche Patientengruppen im zweiten Rezidiv eine Behandlung mit Kymriah noch eine relevante Therapieoption im aktuellen Versorgungskontext darstellen kann. Es wäre, glaube ich, wichtig, das zu Beginn zu hören. Herr Wörmann, Sie haben sich dazu gemeldet, bitte schön. Herr Wörmann und dann Herr Lenz.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich hoffe, dass Sie mich verstehen können.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich habe mein Video ausgestaltet, weil die Verbindung instabil ist. Herr Lenz wird es auch gleich ausführen, weil wir gerade dabei sind, unsere Leitlinien zu aktualisieren. Kymriah war ein Türöffner, hat die gesamte Situation damals dargestellt. Sie erinnern sich, dass wir damals vor allem die Toxizität hochintensiv diskutiert haben, mit allem, was als Begleitmaßnahmen notwendig war: Zytokinfreisetzungssyndrom, frühe Diagnostik, die Voraussetzungen für Intensivstationen. Wenn der Unternehmer jetzt sagen darf, dass die Toxizität bekannt und nicht mehr groß ist, dann heißt das, dass offensichtlich eine Lernkurve stattgefunden hat, die es uns erlaubt, die Präparate einzusetzen.

Der kritische Punkt unserer Stellungnahme ist der, den Sie eben genannt haben. Das ist ein hochwirksames Präparat, aber durch insgesamt drei randomisierte Studien in der Erstlinientherapie des Rezidivs, also beim ersten Rezidiv, haben wir jetzt einen anderen Algorithmus. Wir haben zum einen gelernt, dass die Voraussetzung nicht mehr ist, dass Patienten autogen stammzelltransplantiert sein müssen, sondern dass Patienten, die im ersten Rezidiv diese CAR-T-Zell-Produkte bekommen, eine deutlich bessere Prognose haben, als wenn wir Hochdosis mit autologer Stammzelltransplantation durchführen.

Allerdings ist Kymriah in dieser Indikation dem Vergleichsarm nicht überlegen gewesen. Das heißt, wir haben zwei andere CAR-T-Zell-Produkte, die wir jetzt im ersten Rezidiv regelhaft und sogar bei Patienten einsetzen, die nicht für Hochdosis geeignet wären, weil wir gemerkt haben, dass die Toxizität in der Tat sehr gut managebar ist. Das heißt, die Voraussetzung, die es damals für Kymriah gab, ist heute eine etwas andere. Das heißt: Ja, wir sehen die Daten, wir sehen, dass das Präparat weiterhin wirksam ist, aber in der Versorgung ist der Stellenwert sehr gering geworden. Deshalb ist es nicht mehr dasselbe wie damals bei der Zulassungsstudie.

Um es genau bewerten zu können, müsste man Daten haben, die genau in dieser Situation Patienten behandeln, also jetzt in der Zweitlinientherapie nach geänderter

Erstlinientherapie, und die gibt es nicht. Deshalb kommt unsere Zurückhaltung auch in der Stellungnahme zum Ausdruck.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Lenz, bitte.

**Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO):** Ich würde das ein wenig ergänzen: Der Therapiealgorithmus hat sich durch die Zulassung im ersten Rezidiv signifikant verändert. Das betrifft aber nur, muss man sagen, die Frührezidive, also die Patientinnen und Patienten, die innerhalb von zwölf Monaten nach Erstlinienbehandlung rezidivieren oder die primär refraktär sind. Das sind etwa zwei Drittel aller Patientinnen und Patienten, die rezidivieren. Das heißt, für ein Drittel der Patientinnen und Patienten, die ein Spätrezidiv haben, ist in der dritten Linie weiterhin eine CAR-T-Zellbehandlung eine Option und auch eine kurative Option, die wir noch machen.

Insgesamt hat sich die Behandlungsgrundlage aus meiner Sicht dahin gehend geändert, dass die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die die CARs in der dritten Linie bekommen, kleiner geworden ist. Ob für die, die früh rezidivieren, noch eine CAR-T-Zellbehandlung sinnvoll ist, zum Beispiel, dass man auf Tisa-cel wechselt, das weiß man nicht. Dazu gibt es zu wenige Daten. Das wird in der klinischen Realität in aller Regel nicht gemacht.

Wenn man zur dritten Linie kommt, dann hat man etwa 33 Prozent der Patientinnen und Patienten, die CAR-fähig sein müssen. Dann ist die Frage: Welches Produkt wählt man? Man hat drei zugelassene Produkte, das Tisa-cel, über das wir heute sprechen, aber auch das Axi-cel und das Liso-cel. Da ist Tisa-cel eine Option, wobei viele Kliniker jetzt schon aufgrund der negativen BELINDA-Studie in der zweiten Linie den Rückschluss ziehen, dass man in der dritten Linie Tisa-cel nicht mehr so häufig einsetzt, was den Markt für Tisa-cel wahrscheinlich noch etwas kleiner macht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Lenz. – Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen seitens der Bänke, seitens der Patientenvertretung? – Ich sehe als erstes Frau Schiller vom GKV-Spitzenverband und Herrn Jantschak von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. Frau Schiller, bitte.

**Frau Dr. Schiller:** Ich habe zunächst eine Frage an die Kliniker. Sie haben kurz aktuelle Behandlungsalternativen im Anwendungsgebiet angesprochen. Uns interessiert, wie aus der klinischen Erfahrung die Überlebenszeit oder das Gesamtüberleben nach fünf Jahren mit den vorhandenen Alternativen aussieht. Können Sie einen Überblick dazu geben? Das wäre sehr nett. Vielen Dank.

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

**Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO):** Ja, ich kann anfangen. Wenn man in der dritten Linie ist, dann ist heute durch die Möglichkeiten der CAR-T-Zellbehandlung eine Kuration möglich. Auch die Real-World-Daten zeigen das, was wir in der JULIET-Studie sehen, dass etwa 35 Prozent der Patientinnen und Patienten geheilt werden können. Die einzige Option, die ähnlich hohe Heilungsraten in dieser Linie ermöglicht, ist aktuell die allogene Stammzelltransplantation. Die steht aber nur für einen kleinen Teil der Patientinnen und Patienten zur Verfügung. Die Patienten müssen fit sein, sie müssen jung sein, sie müssen eine allogene Transplantation durchstehen. Das ist das Erste. Das Zweite ist: Die allogene Stammzelltransplantation ist im Vergleich zu einer CAR-T-Zellbehandlung mit deutlich mehr akuter, aber auch chronischer Toxizität vergesellschaftet. Insofern gibt es eine Option, die wahrscheinlich ähnlich hohe Kurationserfolge erzielen kann, aber mit deutlich mehr Toxizität.

Zugelassen in dem Segment sind verschiedene neue Ansätze, gerade die bispezifischen Antikörper Glofitamab und Epcoritamab sind frisch zugelassen. Die sind sicherlich auch kurativ, aber ob die 35 Prozent der Patientinnen und Patienten heilen, wissen wir noch nicht. Das heißt, wir wissen noch nicht, ob ein ähnlich hoher Anteil durch die bispezifischen

Antikörper geheilt werden können, und durch andere Ansätze ist in der Regel die Kurationsrate, die Heilungsrate, deutlich geringer.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Lenz. – Haben Sie noch Ergänzungen, Herr Professor Wöhrmann?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nein, die habe ich nicht. Ich glaube, der wichtige Punkt ist der, den Herr Lenz gemacht hat. Es gibt zwei andere Optionen, die allogene Stammzelltransplantation, ein großes Thema, schwierig in dieser Gruppe, eigentlich nur für jüngere Patienten geeignet, hohe Toxizität und das, was wir in der letzten Anhörung mit dem ersten Antikörper Glofitamab mit Ihnen diskutiert haben. Das Nächste Präparat kommt jetzt. Dazu haben wir wieder keine vergleichenden Daten. Ich glaube, das ist somit die aktuelle Situation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Schiller, Nachfrage oder ist Ihre Frage beantwortet?

**Frau Dr. Schiller:** Keine Nachfrage dazu. Ich hätte noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, die sich anschließen würde.

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

**Frau Dr. Schiller:** Es wurde gerade angesprochen, der Mangel an direkt vergleichenden Daten ist bedauerlich. Eine Befristungsaufgabe in der initialen Nutzenbewertung war auch, dass geprüft werden sollte, ob ein indirekter Vergleich möglich ist. Den haben wir nicht bekommen. Dazu die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Warum das ist so?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das für den pU? Sie haben das bei der nächsten Anhörung, also beim B-Zell-ALL. Da haben wir die Befristungsaufgabe erfüllt, in diesem Bereich nicht. Vor dem Hintergrund vielleicht beides im Kontext.

**Frau Dr. Gartner-Freyer (Novartis):** Die Frage wird Frau Docter beantworten.

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

**Frau Dr. Docter (Novartis):** Vielen Dank für die Frage. Wir haben uns in beiden Indikationen sehr bemüht, zumindest indirekt vergleichende Evidenz zu generieren. Die Situation im DLBCL ist leider eine andere als in der ALL, weil wir in der ALL auf Registerdaten zurückgreifen konnten. Im DLBCL haben wir diese Möglichkeit leider nicht gesehen und daher mit viel Mühe versucht, über einen Chart Review, also über Patientenakten, einen Vergleichsarm zu konstruieren. Dabei ist es uns aber passiert, dass wir nicht diese 300 angestrebten Patienten, die wir gebraucht hätten, identifizieren konnten, sondern nur knapp 100. Aus diesem Grund und weil wir in den Patientenakten wieder einige fehlende Daten zu wichtigen Confoundern gesehen haben, haben wir gemerkt, wir können den Vergleich statistisch nicht adjustieren. Wir gehen davon aus, dass das Ergebnis naiv hoch verzerrt wäre und haben uns deshalb entschieden, den nicht zur Nutzenbewertung einzureichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Docter. – Frau Schiller, ist die Frage beantwortet?

**Frau Dr. Schiller:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Herr Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zur BELINDA-Studie, die kurz angesprochen wurde. Darin waren nicht nur Patienten mit DLBCL inkludiert. Das heißt, es wird definitiv keine Zulassung in der Second Line geben? Das ist die erste Frage. Die zweite Frage ist, welche RCTs außer in der Indikation folliculäres Lymphom sonst noch mit Tisagen laufen. Da ist mir noch eine RCT bekannt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Jantschak. Wer macht das für den pU?



**Frau Dr. Gartner-Freyer (Novartis):** Die Frage wird Frau Luginbuehl beantworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön, Frau Professor Luginbuehl.

**Frau Prof. Dr. Luginbuehl (Novartis):** Vielen Dank für die Frage. Zum ersten Teil: Sie haben BELINDA angesprochen. Nein, es wird in der zweiten Linie keine Zulassung basierend auf den Daten der BELINDA-Studie geben. Der zweite Punkt bezüglich randomisierter Studien: Da läuft die randomisierte Studie zum follikulären Lymphom an, aber ansonsten sind keine weiteren randomisierte Studien mit Kymriah geplant. Es sind einige noch am Laufen: Die PASS-Studie, die Long-term follow up-Studie, und auch in der pädiatrischen Indikation ist eine Studie in früheren Therapielinien bei Hochrisikopatienten noch am Laufen.

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

**Herr Dr. Jantschak:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Weitere Fragen, bitte. Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich habe eine Rückfrage zu dem Stellenwert des konkreten Produktes. Wir haben gerade herausgearbeitet, es gibt eine Gruppe von Patienten, für die sich der Standard in der zweiten Therapielinie noch nicht geändert hat, nämlich die spätrezidierten Patienten. Für die stehen CAR-T-mäßig jetzt drei Produkte zur Verfügung. Ich habe herausgehört oder hineininterpretiert, dass Sie die anderen beiden Produkte höher werten. Oder sehen Sie für Tisagenlecleucel noch eine bestimmte Patientengruppe, bei der man das machen würde? Das kurative Potenzial, denke ich, stellen Sie nicht infrage. Meinen Sie, dass das kurative Potenzial der anderen Produkte höher ist?

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

**Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO):** Das kurative Potenzial kann man auf keinen Fall infrage stellen. Das ist definitiv vorhanden. Das ist überhaupt keine Frage. Trotzdem ist es so, dass das Tisa-cel im klinischen Alltag in Deutschland wahrscheinlich doch eine untergeordnete Rolle spielt, weil wir, wie gesagt, mit dem Axi-cel und dem Liso-cel zwei Alternativen haben. Es gibt einerseits die Zulassungsstudien. Es gibt aber auch Real-World-Daten. Viele dieser Real-World-Daten suggerieren, dass das Axi-cel im Vergleich zum Tisa-cel wirksamer, aber auch toxischer ist.

Im dritten Rezidiv, über das wir jetzt sprechen, steht bei sehr vielen Patienten die Effektivität im Vordergrund. Wenn man dann noch die Ergebnisse der ZUMA-7-Studie in der zweiten Linie und der gerade diskutierten BELINDA-Studie nimmt, ist Evidenz da, dass Axi-cel, aber auch Liso-cel hinsichtlich der Effektivität wahrscheinlich die wirksameren Produkte sind, das Tisa-cel wahrscheinlich ähnlich toxisch ist wie Liso-cel und weniger toxisch als Axi-cel. Aber diese Gesamtdatenlage führt in der Regel – zumindest wir in Münster machen das so, und ich weiß, dass das viele andere Kliniken so machen – dazu, dass in der Regel präferenziell Axi-cel und Liso-cel eingesetzt werden und Tisa-cel basierend auf all diesen nicht vergleichenden Daten für ein deutlich kleineres Patientenkollektiv. Aber es gibt aus den verschiedenen Blickwinkeln Evidenz, dass Axi-cel und Liso-cel wirksamer sind.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich habe nur eine kurze Ergänzung passend zu dem, was wir vorhin beim multiplen Myelom diskutiert haben. Bei CAR-T-Zellen ist die Logistik ein kritisches Thema, und die ist bei den Präparaten sehr unterschiedlich. Es gibt unterschiedliche Dauern, die man braucht, um Patienten zur CAR-T-Zelltherapie zu bekommen. Insofern haben wir in der Stellungnahme deutlich gemacht: Ja, für jede Frage gibt es ein kuratives Potenzial, das wir früher nie hatten. Insofern ist es für uns wichtig, mehr als ein Präparat zur Verfügung zu haben, um den Spielraum zu haben, wenn es logistische Probleme gibt. Alles andere hat Herr Lenz ausgeführt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Holtkamp, Frage beantwortet oder Nachfrage?

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich nehme mit, das sind im Prinzip alles indirekte, empirische Vergleiche, weil es einen direkten Vergleich nicht gibt. Ausschlaggebend ist die Verfügbarkeit. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Ich habe es bei Herrn Lenz etwas differenzierter verstanden. Ausschlaggebend ist nicht nur die Verfügbarkeit, das haben Sie auch so nicht gesagt. Bei Ihrer ersten Wortmeldungen haben Sie auf die geflopte Studie verwiesen, die nicht weitergeführt wird, die vielleicht auch gewisse negative Ausstrahlungswirkungen hier in dieser Therapielinie hat, weil man vielleicht Evidenz überträgt, die man so nicht übertragen kann. Aber sei es drum. So habe ich es verstanden.

**Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO):** Das würde ich gerne richtigstellen. Es gibt sehr wohl Real-World-Daten, die deutschen Daten und Real-World-Daten und die französischen Real-World-Daten, die beide hochrangig publiziert sind, die Axi-cel und Tisa-cel verglichen haben, natürlich retrospektiv, das ist keine prospektive Studie. Die haben beide gezeigt, dass Axi-cel das wirksamere Produkt ist. Das geht schon sehr wohl über ein Gefühl hinaus, sage ich einmal. Wenn darüber hinaus eine negative Studie in der zweiten Linie für ein Produkt kommt und zwei hoch positive Studien für die anderen Produkte, dann hat das eine gewisse Wirkung. Aber es gibt mehr als Gefühlsdaten, dass Tisa-cel wahrscheinlich nicht so wirksam ist wie Axi-cel und Liso-cel.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Genauso hatte ich es verstanden. – Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Vielen Dank, das war jetzt sehr hilfreich.

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

**Frau Dr. Müller:** Danke. Ich habe eine kurze Nachfrage zur Verfügbarkeit, abgesehen von der Second-Line-Evidenz, die bei der Third-Line nicht unbedingt eine bessere Evidenz erwarten lässt, sagen wir einmal so. Sie haben angesprochen, dass es bei Tisagenlecleucel Probleme gibt. Wie ist das bei den beiden anderen? Gibt es da auch Probleme mit der Verfügbarkeit oder ist es ähnlich?

**Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO):** Ich kann antworten. Sowohl für das Tisa-cel als auch für das Axi-cel gibt es keine Probleme in der Verfügbarkeit. Das funktioniert im klinischen Alltag sehr gut. Liso-Cel ist noch etwas dahinter, wird es aber verbessern. So würde ich die Situation momentan darstellen.

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

**Frau Dr. Müller:** Danke, das war das, was ich wissen wollte. Also nur bei Tisa-cel, das wurde in der entsprechenden Anhörung schon thematisiert. Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. Weitere Fragen, bitte. – Keine. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, wenn es gewünscht ist, kurz zusammenzufassen, bevor wir zum zweiten Anwendungsgebiet übergehen. Wer macht das? Machen Sie das wieder, Frau Gartner-Freyer?

**Frau Dr. Gartner-Freyer (Novartis):** Richtig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann haben Sie das Wort, bitte.

**Frau Dr. Gartner-Freyer (Novartis):** Vielen Dank für die Möglichkeit, zusammenzufassen. Beim DLBCL handelt es sich um eine schnell fortschreitende, bösartige Erkrankung des lymphatischen Systems. Für die bereits mehrfach vorbehandelten Patienten besteht eine sehr schlechte Prognose mit kaum mehr als einem halben Jahr Restlebenszeit. Auf Basis der Langzeitdaten lässt sich nun sicher konstatieren, Tisagenlecleucel stellt eine sichere und wirksame kurative Therapieoption für diese Patienten in späten Therapielinien mit fataler

Prognose dar. Dabei sehen wir, dass heute insbesondere Patienten mit höherem Alter oder Komorbiditäten, wie zum Beispiel einer eingeschränkten Nierenfunktion, aufgrund des günstigen Sicherheitsprofils von Kymriah profitieren. Besonders für diese Patienten stellt Kymriah, Tisagenlecleucel, eine relevante Therapieoption dar. – Vielen Dank für die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an unsere klinischen Experten Herrn Wörmann und Herrn Lenz dafür, dass Sie uns die Fragen beantwortet haben. Wir werden das selbstverständlich zu wägen haben, was jetzt diskutiert worden ist. Damit schließe ich diese Anhörung, und weil wir bei der nächsten Anhörung in anderer Zusammensetzung sind, muss ich jetzt leider bis 11:45 Uhr unterbrechen. Dann geht es weiter mit der B-Zell-Leukämie ALL bei Kindern und Jugendlichen. Ich bedanke mich und für diejenigen, die uns verlassen, schönen Resttag. Danke.

Schluss der Anhörung: 11:37 Uhr