



Zusammenfassende Dokumentation

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

Brexucabtagen-Autoleucel

Vom 16. März 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	4
2.	Eckpunkte der Entscheidung	5
3.	Bürokratiekostenermittlung	17
4.	Verfahrensablauf	17
5.	Beschluss	20
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	30
B.	Bewertungsverfahren.....	36
1.	Bewertungsgrundlagen	36
2.	Bewertungsentscheidung	36
2.1.	Nutzenbewertung	36
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	37
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	38
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	42
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	43
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	43
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	44
5.1.	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH	44
5.2.	Stellungnahme der Amgen GmbH	83
5.3.	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	89
5.4.	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V.....	98

5.5.	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.	102
5.6.	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH	106
5.7.	Stellungnahme der DGH und der GMALL.....	112
E.	Anlagen	126
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	126

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

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

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und

damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Brexucabtagen-Autoleucel (Tecartus) wurde am 15. März 2021 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

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

Tecartus zur Behandlung von Erwachsenen ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 30. September 2022, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zu Brexucabtagen-Autoleucel mit dem neuen Anwendungsgebiet rezidivierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer ALL eingereicht.

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

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 2. Januar 2023 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G22-34) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

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

die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Brexucabtagen-Autoleucel nicht abgestellt.

2.1. Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1. Zugelassenes Anwendungsgebiet von Brexucabtagen-Autoleucel (Tecartus) gemäß Fachinformation

Tecartus wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. März 2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Erwachsene ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Brexucabtagen-Autoleucel wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Brexucabtagen-Autoleucel im Anwendungsgebiet rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer ALL wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Daten der einarmigen, offenen Phase I/II Studie ZUMA-3 vorgelegt. Zudem hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier einen indirekten Vergleich ohne Brückenkompator mit Daten der retrospektiven Kohortenstudie SCHOLAR-3 dargestellt.

Studie ZUMA-3

Bei der Studie ZUMA-3 handelt es sich um eine einarmige Phase I/II Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Brexucabtagen-Autoleucel bei Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL. Die Studie wird seit 2016 in insgesamt 32 Studienzentren in Nordamerika und Europa durchgeführt und ist aktuell noch laufend.

Es wurden 23 Patientinnen und Patienten in Phase I und 58 Patientinnen und Patienten in Phase II der ZUMA-3-Studie eingeschlossen.

Die Studienbehandlung umfasste sowohl in Phase I als auch in Phase II die Vorbehandlung, welche eine Leukapherese, eine Brückenchemotherapie sowie, falls erforderlich, eine Zytokin-Freisetzungssyndrom-Prophylaxe beinhaltete. Anschließend erhielten die Patientinnen und Patienten eine konditionierende Chemotherapie und die Brexucabtagen-Autoleucel-Infusion. Die primäre Nachbeobachtung dauerte 24 Monate und die Langzeitnachbeobachtung bis zu

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

15 Jahre nach der Infusion. Eine Patientin oder ein Patient galt als eingeschlossen, wenn die Leukapherese durchgeführt wurde.

In die Studie ZUMA-3 wurden Patientinnen und Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren mit einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)- Performance Status von 0 oder 1 eingeschlossen, deren Erkrankung primär refraktär war oder die sich im ersten Rezidiv oder im Rezidiv nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien befanden. Personen mit Philadelphia-Chromosom-positiver Erkrankung konnten bei Unverträglichkeit einer Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie oder Rezidiv bzw. Refraktärität nach einer Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie in die Studie aufgenommen werden.

Für die Nutzenbewertung wurde die entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebietes relevante Teilpopulation von Patientinnen und Patienten im Alter von über 26 Jahren betrachtet.

Primärer Endpunkt der Studie ZUMA-3 war die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen in der Phase I und die vollständige Gesamtemission (Patientinnen und Patienten mit kompletter Remission (CR) sowie mit komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CRI)) in der Phase II. Sekundäre Endpunkte waren u.a. das Gesamtüberleben, die Dauer des Ansprechens, MRD-Negativität, die Gesamtrate der CR und die Rate der allogenen Stammzelltransplantationen.

Es liegen zum derzeitigen Zeitpunkt die primäre Analyse (Datenschnitt vom 9. September 2020) sowie der Datenschnitt zur medianen Follow-up-Zeit von 21 Monaten (Datenschnitt vom 23. Juli 2021) vor. Für die Nutzenbewertung wurde der Datenschnitt mit der längsten Nachbeobachtungsdauer vom 23. Juli 2021 berücksichtigt.

Studie SCHOLAR-3

Für einen indirekten Vergleich zur Wirksamkeit legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie SCHOLAR-3 vor, welche auf historischen Daten aus klinischen Arzneimittelstudien basiert.

– Für die Erstellung der externen Vergleichspopulation wurde eine systematische Suche nach klinischen Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet in einschlägigen Studienregistern durchgeführt. Es wurden 13 passende Studien identifiziert, die im Zeitraum von 2010 bis 2017 durchgeführt wurden und sowohl Phase-I-, Phase-I/II-, Phase-II- als auch Phase-III-Studien darstellten. Insgesamt waren in die 13 identifizierten Studien 510 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die in der Datenbank „Medidata Enterprise Data Store“ (MEDS) Daten auf Patientenebene vorlagen. Von diesen 510 Patientinnen und Patienten wurde anhand von Ein- und Ausschlusskriterien eine Vergleichspopulation aus 260 Patientinnen und Patienten gebildet.

– Für den indirekten Vergleich wurden zwei Patientenpools gebildet, aus denen im weiteren Prozess „synthetische Kontrollarme“ (SCA-1, SCA-2, SCA-3) konstruiert worden sind, wobei zwischen Blinatumomab-naiven oder -vorbehandelten Patientinnen und Patienten unterschieden wurde. Der Datenpool für SCA-1 umfasst Patientinnen und Patienten, die Blinatumomab- und Inotuzumab-Ozogamicin-naiv sind und im Studienverlauf ein Chemotherapie-Regime (N = 110) oder Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin (N = 80) erhalten haben.

Der Datenpool für SCA-2 umfasst zum einen Patientinnen und Patienten, die bei Einschluss in die Studie Blinatumomab- und Inotuzumab-Ozogamicin-naiv waren, bei denen im Behandlungsverlauf eine Blinatumomab- oder Inotuzumab-Ozogamicin-Behandlung fehlgeschlagen ist und die im Folgenden ein Chemotherapie-Regime als Behandlung erhalten haben (N = 50), sowie Patientinnen und Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Einschlusses

Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin fehlgeschlagen ist und die im Studienverlauf entweder ein Chemotherapie-Regime, Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin erhalten haben (N = 10).

– Aus den ursprünglich 510 identifizierten Patientinnen und Patienten sind 190 in den SCA-1-Studienpool eingegangen und 60 in den SCA-2-Studienpool. Nach Ausschluss der Patientinnen und Patienten unter 26 Jahren sind im SCA-1-Studienpool 138 und im SCA-2-Studienpool 36 Patientinnen und Patienten verblieben. Zudem wurde ein kombinierter synthetischer Kontrollarm geschaffen (N=52). Die konkrete Zusammensetzung des SCA-3 geht aus den eingereichten Unterlagen nicht eindeutig hervor. Es kann vermutet werden, dass dieser sich aus den Patientinnen und Patienten des SCA-1 und des SCA-2 zusammensetzt, welche in Analysen zum Gesamtüberleben bezogen auf die Full Analysis Set (FAS)-Population einbezogen wurden (SCA-1: N= 20, SCA-2: N=32).

– *Indirekter Vergleich zwischen ZUMA-3 und SCHOLAR-3*

Für den indirekten Vergleich zwischen den Studien ZUMA-3 und SCHOLAR-3 werden vom pharmazeutischen Unternehmer vergleichende Analysen für die Phase II-Population der Studie ZUMA-3 (N=58) mit den synthetischen Kontrollarmen SCA-1 (N=138), SCA-2 (N=36) und SCA-3 (N=52) der Studie SCHOLAR-3 zu den Endpunkten „Gesamtüberleben“, „Vollständige Gesamtremission“, „Komplette Remission“, „Rate der alloSZT“, und „Rezidivfreies Überleben“ präsentiert.

Aufgrund der Heterogenität der vorliegenden Patientenpopulationen wurde zur Adjustierung ein Propensity Score Matching unter Berücksichtigung folgender Kovariaten durchgeführt: Alter zu Baseline, Geschlecht, ECOG-Performance Status, Philadelphia-Chromosom-Status, Prozentualer Anteil der Knochenmarkblasten zu Baseline, Anzahl vorheriger Therapien, Präsenz von extramedullärer Erkrankung zu Baseline, vorherige allogene Stammzelltransplantation und primär refraktärer Status. Es ist unklar, wie diese potentiellen Confounder identifiziert worden sind. Eine systematische Recherche potentieller Confounder wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers nicht vorgelegt. Die Unklarheiten bezüglich des Vorgehens bei der Auswahl potentieller Confounder konnten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nicht ausgeräumt werden. Zudem wurden nicht alle im Studienprotokoll präspezifizierten potentiellen Confounder berücksichtigt („Zeit seit ALL-Diagnose“, „Therapielinie zu Einschlussdatum“).

Des Weiteren bestehen sowohl hinsichtlich der Rationale für die Einteilung der Patientinnen und Patienten in die synthetischen Kontrollarme SCA-1 und SCA-2 anhand der Vortherapie mit Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin, hinsichtlich der konkreten Vorgehensweise bei der Zuteilung sowie bezüglich der konkreten Methode des Matchingverfahrens Unklarheiten, die auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nicht ausgeräumt werden konnten. Insbesondere ist aus den vorgelegten Unterlagen nicht eindeutig ersichtlich, ob gemäß der im Studienprotokoll präspezifizierten Methodik vorgegangen wurde.

Hinsichtlich der Propensity Scores der Patientinnen und Patienten aus der Studie ZUMA-3 und aus den synthetischen Kontrollarmen fällt auf, dass sich die Verteilungen der Propensity Scores vor dem Matching zwischen den beiden zu vergleichenden Gruppen sehr deutlich unterscheiden. Dies zeigt eine fehlende Überlappung zwischen den Populationen und deutet darauf hin, dass sich die Wahrscheinlichkeit eine der Interventionen zu erhalten aufgrund der Charakteristika der Patientinnen und Patienten unterscheidet. Es ist insgesamt fraglich, ob eine Positivität der Patientengruppen als Voraussetzung für die Anwendung eines Propensity-Score-Verfahrens gegeben ist.

In diesem Zusammenhang kam es beim Matching der Patientinnen und Patienten aus der Studie ZUMA-3 mit dem SCA-1 der Studie SCHOLAR-3 zu einer relevanten Selektion der

eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Von den 138 Patientinnen und Patienten des FAS des SCA-1 wurden nur 54 Patientinnen und Patienten für die Analyse berücksichtigt. Eine vollständige Charakterisierung der eingeschlossenen Studienpopulation wurde nicht vorgelegt. Es ist daher unklar, inwiefern die in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im Interventionsarm hinsichtlich relevanter Patientencharakteristika mit der historischen Kontrollkohorte hinreichend vergleichbar sind. Weiterhin ist unklar, ob der in die Analyse eingeschlossene Teil der Studienpopulation die Population im Anwendungsgebiet hinreichend repräsentiert.

In der Gesamtschau weist der vorgelegte indirekte Vergleich erhebliche Unsicherheiten auf. Diese begründen sich durch die nicht nachvollziehbare Vorgehensweise bei der Identifikation potentieller Confounder, die Unklarheiten hinsichtlich der Positivität der für den indirekten Vergleich herangezogenen Patientenpopulationen sowie der Aufteilung der historischen Kontrollkohorte in die synthetischen Kontrollarme, die Unsicherheiten hinsichtlich der Einhaltung der präspezifizierten Methodik für das Propensity-Score-Verfahren, sowie die unklare Repräsentativität der in der Analyse berücksichtigten Patientenpopulation für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten. Hinzu kommt, dass durch die stark selektierte Patientenpopulation des indirekten Vergleiches und die unklare Repräsentativität für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet die resultierenden Effektschätzer nicht sinnvoll interpretierbar sind. Der vorgelegte indirekte Vergleich der Studie ZUMA-3 gegenüber der Studie SCHOLAR-3 ist daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben war in der Studie ZUMA-3 definiert als Zeit vom Studieneinschluss bis zum Tod jeglicher Ursache. Zum Zeitpunkt des vorgelegten Datenschnitts (mediane Beobachtungsdauer: 25,1 Monate) waren in Bezug auf das FAS 50,6 % der Patientinnen und Patienten des verstorben. Der Kaplan-Meier-Schätzer zu Monat 24 betrug 48,2 % und das mediane Gesamtüberleben betrug 23,1 Monate.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten zum Gesamtüberleben nicht möglich.

Morbidität

Vollständige Gesamtremission

Der Endpunkt „vollständige Gesamtremission“ (OCR) war primärer Endpunkt der Studie ZUMA-3 und umfasste Patientinnen und Patienten, die eine CR, eine CRi oder eine allogene Stammzelltransplantation erreicht haben. Die Erhebung der CR und CRi erfolgte anhand der Kriterien von Cheson et al., 2007. In Phase II der Studie ZUMA-3 erfolgte die Beurteilung sowohl durch das ärztliche Prüfpersonal, als auch durch ein unabhängiges Review-Komitee, während in Phase I ausschließlich eine Beurteilung durch das ärztliche Prüfpersonal erfolgte.

In Bezug auf das FAS erreichten 53,4 % (zentrale Begutachtung) bzw. 58,0 % (Begutachtung durch das ärztliche Prüfpersonal) der Phase II-Kohorte der Studie ZUMA-3 eine OCR.

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

MRD-Negativität

Das Vorliegen einer minimalen Resterkrankung (Minimal Residual Disease (MRD)) wurde in der Studie ZUMA-3 anhand von quantitativer PCR (qPCR) oder durchflusszytometrischen Untersuchungen erhoben und war definiert als $< 10^{-4}$ leukämische Blasten im Knochenmark.

Entsprechend zentraler Begutachtung hatten 59 % der Patientinnen und Patienten der Phase II-Kohorte der Studie ZUMA-3 zum Zeitpunkt des vorgelegten Datenschnittes eine MRD-Negativität erreicht.

Das Erreichen der MRD-Negativität wird als ein wichtiger Prognosefaktor in der Therapie der ALL angesehen. Eine Validierung der MRD-Negativität als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben liegt nicht vor. Der Endpunkt MRD-Negativität wird als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und ergänzend dargestellt. Unabhängig davon ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns eine vergleichende Bewertung der MRD-Negativität nicht möglich.

Dauer des Ansprechens

Die Dauer des Ansprechens war in der Studie ZUMA-3 definiert als die Zeit zwischen der ersten CR oder CRi bis zum Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache. Die Beurteilung erfolgte vor der Einleitung einer nachfolgenden Therapie oder einer allogenen Stammzelltransplantation anhand der Kriterien von Cheson et al., 2007. Es wurde nur die Phase II-Kohorte der Studie ZUMA-3 eingeschlossen, da nur für diese eine Begutachtung durch ein unabhängiges Review-Komitee erfolgte.

Insgesamt erreichten 47 Patientinnen und Patienten der Phase II-Kohorte der Studie ZUMA-3 eine CR oder CRi. Zum Zeitpunkt des vorgelegten Datenschnittes war bei 40 % dieser Patientinnen und Patienten ein Rezidiv aufgetreten; 3 (6 %) Patientinnen und Patienten waren verstorben. Die mediane ereignisfreie Zeit betrug 13,7 Monate.

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

EQ-5D-VAS

Die visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimensionen (EQ-5D-VAS) sollte in der Phase II der Studie ZUMA-3 zu Baseline sowie zu jeder Studienvsiste bis Monat 24 erhoben werden. Die Rücklaufquote lag jedoch bereits zu Tag 28 unter 70 %. Deshalb werden die Ergebnisse zur EQ-5D-VAS nicht dargestellt.

Lebensqualität

In der ZUMA-3 Studie wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

In der Studie ZUMA-3 trat bei allen Patientinnen und Patienten, die eine Brexucabtagen-Autoleucel-Infusion erhalten haben (Safety Analysis Set (SAS)), ein unerwünschtes Ereignis auf.

Bezogen auf das SAS trat bei 78 % der Patientinnen und Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) auf. Am häufigsten wurden Gefäßerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems sowie Infektionen und Infestationen beobachtet.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE \geq Grad 3) traten insgesamt bei 97 % der Patientinnen und Patienten auf. Besonders häufig waren Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems, veränderte Laborparameter (MedDRA-Systemorganklasse „Untersuchungen“), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen.

Relevante unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse waren Zytopenien, neurologische Ereignisse, Zytokin-Freisetzungssyndrom und Infektionen.

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

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung von Brexucabtagen-Autoleucel zur Behandlung von Erwachsenen ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie liegen Ergebnisse der Studie ZUMA-3 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und unerwünschte Ereignisse vor.

Aufgrund des einarmigen Designs der Studie ZUMA 3 ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte indirekte Vergleich ist aufgrund der nicht nachvollziehbaren Vorgehensweise bei der Identifikation potentieller Confounder, der Unklarheiten hinsichtlich der Positivität der für den indirekten Vergleich herangezogenen Patientenpopulationen sowie der Aufteilung der historischen Kontrollkohorte in die synthetischen Kontrollarme, der Unsicherheiten hinsichtlich der Einhaltung der präspezifizierten Methodik für das Propensity-Score-Verfahren, sowie der unklaren Repräsentativität der in der Analyse berücksichtigten Patientenpopulation für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Hinzu kommt, dass durch die stark selektierte Patientenpopulation des indirekten Vergleiches und die unklare Repräsentativität für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet die resultierenden Effektschätzer nicht sinnvoll interpretierbar sind. Der vorgelegte indirekte Vergleich der Studie ZUMA-3 gegenüber der Studie SCHOLAR-3 ist daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Brexucabtagen-Autoleucel in der vorliegenden Indikation als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Die Aussagesicherheit wird mit einem Anhaltspunkt bewertet, da anhand der einarmigen, unkontrollierten Studie ZUMA-3 eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist und keine für die Nutzenbewertung geeigneten vergleichenden Daten vorgelegt wurden.

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

2.1.3. Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Brexucabtagen-Autoleucel.

Brexucabtagen-Autoleucel wurde als Orphan Drug zugelassen.

Das vorliegend bewertete Anwendungsgebiet lautet: Behandlung von erwachsenen Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).

Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse der einarmigen Phase I/II-Studie ZUMA-3 für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und unerwünschte Ereignisse vor. Aufgrund des einarmigen Designs der vorgelegten Studie ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte indirekte Vergleich ist aufgrund der nicht nachvollziehbaren Vorgehensweise bei der Identifikation potentieller Confounder, der Unklarheiten hinsichtlich der Positivität der für den indirekten Vergleich herangezogenen Patientenpopulationen sowie der Aufteilung der historischen Kontrollkohorte in die synthetischen Kontrollarme, der Unsicherheiten hinsichtlich der Einhaltung der präspezifizierten Methodik für das Propensity-Score-Verfahren, sowie der unklaren Repräsentativität der in der Analyse berücksichtigten Patientenpopulation für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten mit erheblichen Unsicherheiten behaftet und wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Insgesamt liegen damit nur Daten aus einer einarmigen Studie vor, die keinen Vergleich ermöglichen. Die Daten sind somit nicht geeignet, eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens vornehmen zu können. Die Aussagesicherheit wird mit einem Anhaltspunkt bewertet, weil nur eine einarmige Studie vorliegt und eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist.

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

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

ca. 81 – 200 Patientinnen und Patienten

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

Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag G22-34) sowie aus dem Beschluss zur Nutzenbewertung von Inotuzumab Ozogamicin (Beschluss vom

18. Januar 2018) zugrunde gelegt. Das Anwendungsgebiet von Inotuzumab Ozogamicin bezieht sich auf Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL, wobei Erwachsene mit Ph-positiver rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer-ALL eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) aufweisen sollen. Im Dossier zu Inotuzumab Ozogamicin schränkte der pharmazeutische Unternehmer die Zielpopulation jedoch nicht auf Patientinnen und Patienten mit CD22-positiver ALL sowie mit Ph-positiver ALL und einer vorhergehenden erfolglosen Behandlung mit mindestens einem TKI ein. Dadurch entspricht der Umfang der Zielpopulation des vorherigen Verfahrens nahezu dem der vorliegenden Zielpopulation. Einzige Abweichung stellt die fehlende Einschränkung auf Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 26 Jahren dar, die jedoch nur eine geringe Auswirkung auf die Patientenzahl hat. Die im Verfahren zu Inotuzumab Ozogamicin angegebene Spanne (123 bis 200 Patientinnen und Patienten) wurde in der entsprechenden Dossierbewertung als in der Größenordnung weitestgehend plausibel bewertet. Um die Unsicherheit der Schätzungen der Patientenzahlen in beiden Verfahren zu berücksichtigen, wird eine größere Spanne aus der Untergrenze des vorliegenden Dossiers und der Obergrenze des Dossiers zu Inotuzumab Ozogamicin festgelegt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tecartus (Wirkstoff: Brexucabtagen-Autoleucl) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Februar 2023):

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

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 Brexucabtagen-Autoleucl 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 1 Dose 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 Brexucabtagen-Autoleucl in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

Brexucabtagen-Autoleucl muss in einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden. Für die Anwendung von Brexucabtagen-Autoleucl im Anwendungsgebiet B-Zell-Vorläufer ALL gelten die Maßnahmen zur Qualitätssicherung gemäß ATMP-

Qualitätssicherungs-Richtlinie. Näheres regelt die Anlage I CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2023).

Der Wirkstoff Brexucabtagen-Autoleucel ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur an entsprechend qualifizierte, stationäre Behandlungseinrichtungen abgegeben. Der Wirkstoff 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.

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

Behandlungsdauer:

Brexucabtagen-Autoleucel wird entsprechend der Angaben in der Fachinformation als einmalige intravenöse Infusion verabreicht.

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

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)²

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					

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsch nittsverbrauch nach Wirkstärke
Brexucabtagen- Autoleucel	1 x 10 ⁶ /kg ³	1 x 10 ⁶ /kg	1 Einzelfusions- beutel	1	1 Einzelfusions- beutel

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)	Mehrwertsteuer (19 %)	Kosten des Arzneimittels
Brexucabtagen-Autoleucel	1 Einzelfusions- beutel	282 000 €	0 € ⁴	282 000 €

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2023

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 und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5aSGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Screening auf Infektionen mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV

³ Für Patientinnen und Patienten über 100 kg beträgt die Maximaldosis 1 × 10⁸ CAR-positive, lebensfähige T-Zellen.

⁴ Das Arzneimittel ist zum herangezogenen Lauer-Stand von der Mehrwertsteuer befreit.

Patientinnen bzw. Patienten sind auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zu testen, bevor die Behandlung mit Brexucabtagen-Autoleucel eingeleitet wird.

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							
Chemotherapie zur Lymphozytendepletion							
Cyclophosphamid 900 mg/m ² = 1 710 mg an Tag 2 vor der Infusion							
Cyclophosphamid 9 x 200 mg	10 PIJ	62,76 €	2,00 €	4,89 €	55,87 €	1	50,28 €
Fludarabin 25 mg/m ² = 47,5 mg an Tag 4, 3 und 2 vor der Infusion							
Fludarabin 50 mg	2 ml x 25 mg/ml IFK	118,50 €	2,00 €	5,09 €	111,41 €	3	334,23 €
Prämedikation							
Paracetamol 1 x 500 mg – 1 x 1 000 mg	10 TAB x 500 mg 10 TAB x 1000 mg	2,96 € 3,32 €	0,15 € 0,17 €	0,13 € 0,14 €	2,68 € 3,01 €	1 1	0,27 € 0,30 €
Diphenhydramin 1 x 12,5 mg - 25 mg	10 TAB 50 mg	2,58 €	0,11 €	0,13	2,34 €	1	0,12 €
HBV-, HCV- und HIV-Screening							
Hepatitis-B HBV-Antikörper (GOP-Ziffer 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1	5,90 €
Hepatitis-C HCV-Antikörper (GOP 32618)	-	-	-	-	9,80	1	9,80 €
HIV HIV-1- und HIV-2- Antikörper (GOP 32575)	-	-	-	-	4,45	1	4,45
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten							

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Brexucabtagen-Autoleucel 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.

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

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Am 30. September 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Brexucabtagen-Autoleucel beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Januar 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Februar 2023 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 7. März 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. März 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	20. Dezember 2022	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	31. Januar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Februar 2023 28. Februar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. März 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. März 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. März 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



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

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Brexucabtagen-Autoleucel (neues Anwendungsgebiet: rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie, ab 26 Jahren)

Vom 16. März 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2023 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 15. Dezember 2022 (BAnz AT 03.03.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Beschränkung der Versorgungsbefugnis von Brexucabtagen-Autoleucel gemäß dem Beschluss vom 21. Juli 2022 nach den Ausführungen zur Beschränkung der Versorgungsbefugnis nach § 35a Absatz 3b Satz 2 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) folgende Angaben angefügt:

Brexucabtagen-Autoleucel

Beschluss vom: 16. März 2023

In Kraft getreten am: 16. März 2023

BAnz AT 25.04.2023 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. September 2022):

Tecartus wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. März 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Brexucabtagen-Autoleucel 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 ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Brexucabtagen-Autoleucel:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)

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

ZUMA-3: einarmige Phase I/II-Studie (Datenschnitt: 23.07.2021)

Mortalität

Endpunkt	ZUMA-3 (FAS)	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtüberleben	81	41 (50,6)
<i>Rate Gesamtüberleben</i>		<i>Kaplan-Meier-Schätzer (%) [95%-KI]^{a)}</i>
zu Monat 6	81	70,9 [59,2; 79,8]
zu Monat 12	81	64,0 [52,0; 73,7]
zu Monat 18	81	52,7 [40,7; 63,4]
zu Monat 24	81	48,2 [36,3; 59,1]
		<i>KM-Median (in Monaten)^{b)} [95 % KI]</i>
	81	23,1 [13,5; n.e.]

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. Januar 2023), sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	ZUMA-3 (FAS)			
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95%-KI] ^{c)} Zentrale Beurteilung ^{d)}	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95%-KI] ^{c)} Ärztliches Prüfpersonal
Vollständige Gesamtremission				
Vollständige Gesamtremission (OCR)	58	31 (53,4) [40; 67]	81	47 (58,0) [47; 69]
Komplette Remission (CR)	58	24 (41,4) [29; 55]	81	39 (48,1) [37; 60]
Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CRi)	58	7 (12,1) [5; 23]	81	8 (9,9) [4; 19]
MRD-Negativität (ergänzend dargestellt)				
Rate MRD-negativ gesamt	58	34 (59) [45; 71]	81	51 (63) [52; 73]
	N	1. Ereignisfreie Zeit (in Monaten) Median [95%-KI] 2. (min; max)		
Dauer des Ansprechens				
	47	13,7 [9,4; n. e.] (0,03+; 24,08)		
EQ-5D-VAS				
Es liegen keine verwertbaren Daten vor.				

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Wurde in der Studie ZUMA-3 nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt	§ 1 ZUMA-3 § 2 FAS gesamt ^{e)} n (%)		ZUMA-3 SAS ^{f)} n (%)		ZUMA-3 FAS ohne Infusion ^{g)} n (%)	
	N	Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt						
	81	78 (96)	63	63 (100)	18	15 (83)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)						
	81	64 (79)	63	49 (78)	18	12 (67)

Endpunkt	§ 1 ZUMA-3 § 2 FAS gesamt ^{e)} n (%)		ZUMA-3 SAS ^{f)} n (%)		ZUMA-3 FAS ohne Infusion ^{g)} n (%)	
	N	Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)						
	81	77 (95)	63	61 (97)	18	14 (78)
Keine Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen^{h)}						
	81	-	63	-	18	9 (50)

§ 3 MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	N	ZUMA-3 n (%)
UE ≥ Grad 3 mit Inzidenz ≥ 5 % auf PT-Ebene		
Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems	63	45 (71)
Anämie ⁱ⁾	63	32 (51)
Neutropenie ⁱ⁾	63	11 (17)
Thrombozytopenie ⁱ⁾	63	7 (11)
Herzerkrankungen	63	4 (6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	63	7 (11)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	63	26 (41)
Pyrexie	63	24 (38)
Infektionen und Infestationenⁱ⁾	63	17 (27)
Untersuchungen	63	36 (57)
Thrombozytenzahl vermindert	63	20 (32)
Neutrophilenzahl vermindert	63	19 (30)
Alanin-Aminotransferase erhöht	63	7 (11)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	63	7 (11)
Leukozyten verringert	63	12 (19)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	63	26 (41)
Hypophosphatämie	63	18 (29)
Hypokaliämie	63	5 (8)
Hyperglykämie	63	5 (8)
Hypokalzämie	63	4 (6)
Erkrankungen der Muskeln und des Bindegewebes	63	4 (6)

§ 3 MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	N	ZUMA-3 n (%)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	63	5 (8)
Erkrankungen des Nervensystemsⁱ⁾	63	18 (29)
Enzephalopathie	63	8 (13)
Aphasie	63	8 (13)
Psychiatrische Erkrankungen	63	5 (8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	63	19 (30)
Hypoxie	63	15 (24)
Gefäßerkrankungen	63	25 (40)
Hypotonie	63	22 (35)
Hypertonie	63	4 (6)
SUE (Grad 3 oder höher) mit Inzidenz ≥ 5 % auf PT-Ebene		
Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems	63	5 (8)
Herzerkrankungen	63	7 (11)
Tachykardie	63	4 (6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	63	5 (8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	63	16 (25)
Pyrexie	63	16 (26)
Infektionen und Infestationenⁱ⁾	63	17 (27)
Blutvergiftung	63	6 (10)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	63	6 (10)
Akute Lymphatische Leukämie	63	5 (8)
Erkrankungen des Nervensystemsⁱ⁾	63	20 (32)
Enzephalopathie	63	9 (14)
Aphasie	63	5 (8)
Psychiatrische Erkrankungen	63	5 (8)
Verwirrter Zustand	63	4 (6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	63	11 (17)
Hypoxie	63	8 (13)
Gefäßerkrankungen	63	23 (37)
Hypotonie	63	23 (37)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)		

§ 3 MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	N	ZUMA-3 n (%)
Wichtige identifizierte Risiken		
Zytokin-Freisetzungssyndrom ^{l)}	63	16 (25)
Neurologische Ereignisse ^{k)}	63	18 (29)
Zytopenie	63	26 (41)
Infektionen	63	17 (27)
Potentielle Risiken		
Graft-versus-Host-Disease	63	1 (2)
Zytopenien		
Thrombozytopenie	63	26 (41)
Neutropenie	63	35 (56)
Anämie	63	32 (51)
Andere UE von besonderem Interesse		
Herzrhythmusstörung	63	4 (6)
Herzinsuffizienz	63	2 (3)

- a) Die Wahrscheinlichkeit einer Person bis zu dem spezifizierten Zeitpunkt zu überleben, wurde mittels Kaplan-Meier-Methodik ermittelt (Kaplan-Meier-Schätzer). Es ist unklar, welche Formel für die Berechnung angewendet worden ist.
- b) Mediane Dauer des Gesamtüberlebens. Bei Personen, die bis zum jeweiligen Datenschnitt nicht verstorben sind, wird die Überlebenszeit zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert.
- c) Berechnet nach Clopper Pearson (Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers).
- d) Aufgrund von Abweichungen in der Erhebung zwischen Phase-I und Phase-II sowie unklarer Auswirkungen von fehlenden Studienpersonen aus der Phase-I-Kohorte, die keine zentrale Beurteilung durchlaufen haben, wird die Phase-II-Kohorte dargestellt.
- e) Alle eingeschlossenen Studienpersonen, unabhängig von der jeweiligen Studienphase.
- f) Alle eingeschlossenen Studienpersonen, die eine Infusion erhalten haben, unabhängig von der jeweiligen Studienphase.
- g) Alle Studienpersonen, die in die Studie eingeschlossen waren, aber keine Infusion erhalten haben.
- h) Die Studienpersonen erhielten zwischen dem Studieneinschluss bis zur Infusion eine Brückentherapie sowie eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion.
- i) Bei diesen UE handelt es sich um UESI.
- j) Inzidenz und Einteilung in den Schweregrad mittels CRS Grading Scale nach Lee et al. (2014).
- k) Klassifizierung mittels modifizierter Kriterien nach Topp (2015).

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; alloSZT = allogene Stammzelltransplantation; CR = komplette Remission; CRi = komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); FAS = Full Analysis Set; HR = Hazard Ratio; KM = Kaplan-Meier; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SAS = Safety Analysis

Set; (S)UE = (Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse; UESI = unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; vs. = versus
'+' markiert Zensierungen

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

ca. 81 – 200 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tecartus (Wirkstoff: Brexucabtagen-Autoleucl) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Februar 2023):

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

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 Brexucabtagen-Autoleucl 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 1 Dose 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 Brexucabtagen-Autoleucl in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

Brexucabtagen-Autoleucl muss in einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden. Für die Anwendung von Brexucabtagen-Autoleucl im Anwendungsgebiet B-Zell-Vorläufer ALL gelten die Maßnahmen zur Qualitätssicherung gemäß ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie. Näheres regelt die Anlage I CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Brexucabtagen-Autoleucl	282 000,00 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	405,35 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2023)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Lymphozytendepletion					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	1	100 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	3	300 €

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

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Brexucabtagen-Autoleucl zur Behandlung der B-Zell-Vorläufer ALL eingesetzt werden können:

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

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 16. März 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 16. März 2023

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 Dienstag, 25. April 2023
BANz AT 25.04.2023 B3
Seite 1 von 6

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)
Brexucabtagen-Autoleucel
(neues Anwendungsgebiet: rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer
akute lymphatische Leukämie, ab 26 Jahren)**

Vom 16. März 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2023 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 15. Dezember 2022 (BANz AT 03.03.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Beschränkung der Versorgungsbefugnis von Brexucabtagen-Autoleucel gemäß dem Beschluss vom 21. Juli 2022 nach den Ausführungen zur Beschränkung der Versorgungsbefugnis nach § 35a Absatz 3b Satz 2 SGB V folgende Angaben angefügt:

Brexucabtagen-Autoleucel

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. September 2022):

Tecartus wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. März 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

Der G-BA bestimmt gemäß 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 ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Brexucabtagen-Autoleucel:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. Januar 2023), sofern nicht anders indiziert.



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	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.

Erläuterungen:

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

ZUMA-3: einarmige Phase I/II-Studie (Datenschnitt: 23. Juli 2021)

Mortalität

Endpunkt	ZUMA-3 (FAS)	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtüberleben	81	41 (50,6)
Rate Gesamtüberleben		Kaplan-Meier-Schätzer (%) [95 %-KI] ^a
zu Monat 6	81	70,9 [59,2; 79,8]
zu Monat 12	81	64,0 [52,0; 73,7]
zu Monat 18	81	52,7 [40,7; 63,4]
zu Monat 24	81	48,2 [36,3; 59,1]
		KM-Median (in Monaten) ^b [95 %-KI]
	81	23,1 [13,5; n.e.]

Morbidität

Endpunkt	ZUMA-3 (FAS)			
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^c Zentrale Beurteilung ^d	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^c Ärztliches Prüfpersonal
Vollständige Gesamtremission				
Vollständige Gesamtremission (OCR)	58	31 (53,4) [40; 67]	81	47 (58,0) [47; 69]
Komplette Remission (CR)	58	24 (41,4) [29; 55]	81	39 (48,1) [37; 60]
Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CRi)	58	7 (12,1) [5; 23]	81	8 (9,9) [4; 19]
MRD-Negativität (ergänzend dargestellt)				
Rate MRD-negativ gesamt	58	34 (59) [45; 71]	81	51 (63) [52; 73]



	N	Ereignisfreie Zeit (in Monaten) Median [95 %-KI] (min; max)
Dauer des Ansprechens	47	13,7 [9,4; n. e.] (0,03+; 24,08)

EQ-5D-VAS

Es liegen keine verwertbaren Daten vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Wurde in der Studie ZUMA-3 nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt	ZUMA-3 FAS gesamt ^e n (%)		ZUMA-3 SAS ^f n (%)		ZUMA-3 FAS ohne Infusion ^g n (%)	
	N	Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt						
	81	78 (96)	63	63 (100)	18	15 (83)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)						
	81	64 (79)	63	49 (78)	18	12 (67)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)						
	81	77 (95)	63	61 (97)	18	14 (78)
Keine Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen^h						
	81	-	63	-	18	9 (50)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	N	ZUMA-3 n (%)
UE ≥ Grad 3 mit Inzidenz ≥ 5 % auf PT-Ebene		
Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems	63	45 (71)
Anämie ⁱ	63	32 (51)
Neutropenie ⁱ	63	11 (17)
Thrombozytopenie ⁱ	63	7 (11)
Herzkrankungen	63	4 (6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	63	7 (11)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	63	26 (41)
Pyrexie	63	24 (38)
Infektionen und Infestationen ⁱ	63	17 (27)
Untersuchungen	63	36 (57)
Thrombozytenzahl vermindert	63	20 (32)
Neutrophilenzahl vermindert	63	19 (30)
Alanin-Aminotransferase erhöht	63	7 (11)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	63	7 (11)
Leukozyten verringert	63	12 (19)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	63	26 (41)
Hypophosphatämie	63	18 (29)



Hypokaliämie	63	5 (8)
Hyperglykämie	63	5 (8)
Hypokalzämie	63	4 (6)
Erkrankungen der Muskeln und des Bindegewebes	63	4 (6)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	63	5 (8)
Erkrankungen des Nervensystems ⁱ	63	18 (29)
Enzephalopathie	63	8 (13)
Aphasie	63	8 (13)
Psychiatrische Erkrankungen	63	5 (8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	63	19 (30)
Hypoxie	63	15 (24)
Gefäßerkrankungen	63	25 (40)
Hypotonie	63	22 (35)
Hypertonie	63	4 (6)
SUE (Grad 3 oder höher) mit Inzidenz \geq 5 % auf PT-Ebene		
Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems	63	5 (8)
Herzerkrankungen	63	7 (11)
Tachykardie	63	4 (6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	63	5 (8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	63	16 (25)
Pyrexie	63	16 (26)
Infektionen und Infestationen ^l	63	17 (27)
Blutvergiftung	63	6 (10)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	63	6 (10)
Akute Lymphatische Leukämie	63	5 (8)
Erkrankungen des Nervensystems ⁱ	63	20 (32)
Enzephalopathie	63	9 (14)
Aphasie	63	5 (8)
Psychiatrische Erkrankungen	63	5 (8)
Verwirrter Zustand	63	4 (6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	63	11 (17)
Hypoxie	63	8 (13)
Gefäßerkrankungen	63	23 (37)
Hypotonie	63	23 (37)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)		
Wichtige identifizierte Risiken		
Zytokin-Freisetzungssyndrom ^l	63	16 (25)
Neurologische Ereignisse ^k	63	18 (29)
Zytopenie	63	26 (41)



Infektionen	63	17 (27)
Potentielle Risiken		
Graft-versus-Host-Disease	63	1 (2)
Zytopenien		
Thrombozytopenie	63	26 (41)
Neutropenie	63	35 (56)
Anämie	63	32 (51)
Andere UE von besonderem Interesse		
Herzrhythmusstörung	63	4 (6)
Herzinsuffizienz	63	2 (3)

- a Die Wahrscheinlichkeit einer Person bis zu dem spezifizierten Zeitpunkt zu überleben, wurde mittels Kaplan-Meier-Methodik ermittelt (Kaplan-Meier-Schätzer). Es ist unklar, welche Formel für die Berechnung angewendet worden ist.
- b Mediane Dauer des Gesamtüberlebens. Bei Personen, die bis zum jeweiligen Datenschnitt nicht verstorben sind, wird die Überlebenszeit zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert.
- c Berechnet nach Clopper Pearson (Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers).
- d Aufgrund von Abweichungen in der Erhebung zwischen Phase-I und Phase-II sowie unklarer Auswirkungen von fehlenden Studienpersonen aus der Phase-I-Kohorte, die keine zentrale Beurteilung durchlaufen haben, wird die Phase-II-Kohorte dargestellt.
- e Alle eingeschlossenen Studienpersonen, unabhängig von der jeweiligen Studienphase.
- f Alle eingeschlossenen Studienpersonen, die eine Infusion erhalten haben, unabhängig von der jeweiligen Studienphase.
- g Alle Studienpersonen, die in die Studie eingeschlossen waren, aber keine Infusion erhalten haben.
- h Die Studienpersonen erhielten zwischen dem Studieneinschluss bis zur Infusion eine Brückentherapie sowie eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion.
- i Bei diesen UE handelt es sich um UESI.
- j Inzidenz und Einteilung in den Schweregrad mittels CRS Grading Scale nach Lee et al. (2014).
- k Klassifizierung mittels modifizierter Kriterien nach Topp (2015).

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; alloSZT = allogene Stammzelltransplantation; CR = komplette Remission; CRI = komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); FAS = Full Analysis Set; HR = Hazard Ratio; KM = Kaplan-Meier; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SAS = Safety Analysis Set; (S)UE = (Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse; UESI = unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; vs. = versus
+,+ markiert Zensierungen

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

ca. 81 bis 200 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tecartus (Wirkstoff: Brexucabtagen-Autoleucl) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Februar 2023):

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

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 Brexucabtagen-Autoleucl 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 einer Dose Tocilizumab am Behandlungsort, zur Bereitstellung relevanter Informationen für die Patienten und zur vollständigen und angemessenen Berichterstattung von Nebenwirkungen.

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



Brexucabtagen-Autoleucler muss in einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden. Für die Anwendung von Brexucabtagen-Autoleucler im Anwendungsgebiet B-Zell-Vorläufer ALL gelten die Maßnahmen zur Qualitätssicherung gemäß ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie. Näheres regelt die Anlage I CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Brexucabtagen-Autoleucler	282 000,00 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	405,35 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2023)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Lymphozytendepletion					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	1	100 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	3	300 €

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

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Brexucabtagen-Autoleucler zur Behandlung der B-Zell-Vorläufer ALL eingesetzt werden können:

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

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 16. März 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 16. März 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Brexucabtagen-Autoleucel zur Behandlung der akuten lymphatischen B-Zell-Leukämie ab 26 Jahren 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 30. September 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Brexucabtagen-Autoleucel 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 2. Januar 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1. Nutzenbewertung

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

2.2.1 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 Brexucabtagene-Autoleucel (Neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brexucabtagene-Autoleucel (Neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische r/r B-Zell-Leukämie, ab 26 Jahren)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Brexucabtagene-Autoleucel
- **Handelsname:** Tecartus
- **Therapeutisches Gebiet:** Leukämie, akute lymphatische (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Gilead Sciences GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-10-01-D-875)

Modul 1

(PDF 728,96 kB)

Modul 2

(PDF 785,33 kB)

Modul 3

(PDF 1,48 MB)

Modul 4

(PDF 6,64 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2023 veröffentlicht:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/878/>

02.01.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brexucabtagene-Autoleucl (Neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische
Nutzenbewertung G-BA

(PDF 974,40 kB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 348,79 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2023
 - Mündliche Anhörung: 06.02.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.01.2023 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

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

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

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der 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 **23.01.2023** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Brexucabtagene-Autoleucler - 2022-10-01-D-875*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 06.02.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.01.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte März 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brexucabtagene-Autoleucel (Neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische
Zugehörige Verfahren

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Februar 2023 um 13:30 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Gilead Sciences GmbH	23.01.2023
Amgen GmbH	18.01.2023
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	20.01.2023
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	22.01.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.01.2023
Novartis Pharma GmbH	23.01.2023
DGHO, GMALL (German Multicenter Study Group ALL)	24.01.2023

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
Gilead Sciences GmbH						
Herr Dr. Finzsch	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Flach	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Holzer	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Frau Reimeir	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Amgen GmbH						
Herr Dr. Schill	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Schrom	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Frau Pedretti	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Bluhmki	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Frau Dr. von Hoff	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Wilken	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Novartis Pharma GmbH						
Frau Dr. Kosmides	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Templin	ja	ja	nein	nein	nein	ja
DGHO, GMALL (German Multicenter Study Group ALL)						
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Gökbüget	nein	ja	ja	ja	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1. Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	23. Januar 2023
Stellungnahme zu	Brexucabtagen-Autoleucel/Tecartus®
Stellungnahme von	Gilead Sciences GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die autologe CAR-T-Zelltherapie Brexucabtagen-Autoleucel (Brexu-Cel, Handelsname Tecartus®) wurde 2020 erstmal durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma, MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor einschließen (1). Am 02. September 2022 erfolgte die Erweiterung der Zulassung von Brexu-Cel auf die Behandlung von erwachsenen Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer (r/r) B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) (1). Brexu-Cel wurde durch die EMA als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden ausgewiesen (2). Dies wurde im Rahmen der Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet der ALL bestätigt (3).</p> <p>Bei der ALL handelt es sich um eine aggressive, schnell fortschreitende maligne Erkrankung lymphatischer Zellen mit einem in den meisten Fällen tödlichen Verlauf (4, 5). Insbesondere Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung haben eine schlechte Prognose und es bestehen bisher nur geringe Chancen auf eine Heilung (6-8). Das Therapieziel ist dennoch, auch bei rezidivierter Erkrankung, das Erreichen einer Komplettremission als Voraussetzung für die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation (alloSZT), die bisher als einzige potentiell kurative Therapieoption für ALL-Patienten gilt (9, 10). Die alloSZT geht jedoch mit ausgeprägten langfristigen Nebenwirkungen einher, die tödlich sein können. Daher muss ihr potentieller Nutzen jeweils im Einzelfall gegen die</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erheblichen Risiken abgewogen werden (11-13). Ihr Einsatz wird zudem durch das Alter und den Gesundheitszustand des Patienten sowie durch die Verfügbarkeit eines passenden Spenders limitiert (4, 14, 15). Es besteht daher ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen, mit denen ein längeres Überleben bzw. eine Heilung erreicht werden können.</p> <p>Im Vergleich zur alloSZT kommen für die Therapie mit Brexu-Cel auch Patienten mit einem schlechteren Allgemeinzustand infrage. Zudem sind die unter CAR-T-Zell-Therapien am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen in der Regel nur transient und vollständig reversibel (16-18). Für r/r ALL-Patienten ab 26 Jahren stellt Brexu-Cel somit eine neue, vielversprechende Therapieoption dar.</p> <p>Die Zulassung von Brexu-Cel für r/r ALL-Patienten beruht auf den Ergebnissen der einarmigen Phase 1/2-Studie ZUMA-3, in die erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit r/r ALL eingeschlossen wurden. In Phase 1, die zum Ziel die Dosisfindung hatte, wurden die Patienten einer von drei Dosierungen zugeteilt. In Phase 2 erhielten alle behandelten Patienten die aus Phase 1 empfohlene Dosierung. Für die Nutzenbewertung wurden ausschließlich Patienten aus Phase 2 und Patienten aus Phase 1 mit der in Phase 2 verwendeten Dosierung betrachtet, sowie gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet von Brexu-Cel nur Patienten ≥ 26 Jahre. In beiden Phasen wurden alle eingeschlossenen Patienten einer Leukapherese unterzogen. Bei allen Patienten erfolgte im Anschluss daran eine CSF-Prophylaxe und ggf. eine Brückentherapie (insbesondere empfohlen für Patienten mit hoher Krankheitslast zu Baseline, d. h. M3 Knochenmark [$>25\%$ leukämische Blasten] oder ≥ 1.000 Blasten/mm^3 im peripheren Blut). An Tag -4 bis -2 vor der Infusion mit Brexu-Cel</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erhielten die Patienten eine konditionierende intravenöse Chemotherapie. An Tag 0 erfolgte die Infusion von Brexu-Cel, anschließend blieben die Patienten für mindestens sieben Tage im Krankenhaus. Die Nachbeobachtung der Patienten erfolgte bis Monat 3 nach Infusion in der Post-Treatment Periode und danach in der Long-Term Follow-up Periode. Wenn alle Patienten die Möglichkeit hatten 24 Monate nachbeobachtet zu werden und damit die Studie ZUMA-3 beendet wird, erhalten alle mit Brexu-Cel behandelten Patienten die Möglichkeit in eine separate Long-term Follow-up Studie (KT-US-982-5968) überzugehen.</p> <p>Im Nutzendossier zu Brexu-Cel wurde für die ZUMA 3 Studie der Datenschnitt vom 23. Juli 2021 (Nachbeobachtung von 21 Monaten) sowie ergänzend der primäre Datenschnitt vom 09. September 2020 dargestellt. Zum nachfolgenden Datenschnitt, welcher eine Nachbeobachtung von 33 Monaten inkludiert (Datenschnitt vom 23. Juli 2022), liegen zum Fristende der Abgabe der schriftlichen Stellungnahme noch keine Ergebnisse für die relevante Zielpopulation vor. Die folgenden Ergebnisse der Stellungnahme beziehen sich auf die aktuellsten Analysen vom 23. Juli 2021.</p> <p>Die Ergebnisse der ZUMA-3 Studie zeigen, dass mit Brexu-Cel bei r/r ALL-Patienten ≥ 26 Jahre hohe Ansprechraten (53,4% im Full-Analysis Set [FAS] und 73,0% im Safety-Analysis Set [SAS]) erreicht werden können. Bei den Patienten, die ein Ansprechen (Vollständige Gesamtremission [Overall Complete Remission; OCR] gemäß Prüfarztbeurteilung) erreichten, betrug das mediane Gesamtüberleben 47,7 Monate (19) und in der gesamten Zielpopulation (FAS) 23,1 Monate. Die Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben betrug 25,1 Monate im FAS und 24,1 Monate im</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Brexucabtagen-Autoleucel nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>SAS. Aufgrund des schnellen Verlaufs der Erkrankung werden diese Überlebenszeiten mit den bisherigen Behandlungsoptionen nicht erreicht, sodass die meisten r/r ALL Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits verstorben sind. Die Einführung von Brexu-Cel trägt somit dazu bei, den hohen therapeutischen Bedarf einer nahezu austherapierten lebensbedrohlichen malignen Erkrankung bei einer schwer zu behandelnden Patientenpopulation zu decken.</p> <p>Obwohl die Ergebnisse der ZUMA-3 für sich genommen schon für die gute Wirksamkeit von Brexu-Cel bei Patienten mit r/r ALL sprechen, ist für die Nutzenbewertung zusätzlich Evidenz im Vergleich zu den derzeit im Versorgungsalltag angewandten Interventionen von großem Interesse. Da eine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie in dieser Indikation und Therapielinie nur schwer zu realisieren ist, stellt der im vorliegenden Dossier dargestellte indirekte Vergleich mit Daten aus der Kohortenstudie SCHOLAR-3 die bestmögliche Evidenz dar, um die Ergebnisse der Studie ZUMA-3 einzuordnen.</p> <p>Mittels Propensity Score Matchings basierend auf patientenindividuellen Daten wurden Kontrollarme generiert, welche den Vergleich der Wirksamkeit von Brexu-Cel mit dem Standard of Care (SOC) ermöglichen. Um grundlegende Unterschiede im resultierenden Therapiealgorithmus zu berücksichtigen, wurde dabei getrennt nach Blinatumomab/Inotuzumab Ozogamicin (InO)-naiven (Synthetischer Kontrollarm 1 [SCA-1]) sowie Blinatumomab/InO-erfahrenen (SCA-2) Patienten vorgegangen.</p> <p>Für das Gesamtüberleben zeigte der indirekte Vergleich im kombinierten externen Kontrollarm SCA-1 + SCA-2, basierend auf</p>	<p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten zum Gesamtüberleben sowie der OCR nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dem FAS sowie SAS der Studie ZUMA-3 statistisch signifikante Behandlungsunterscheide zugunsten von Brexu-Cel. Die Ergebnisse in den kleineren Kontrollarmen SCA-1 sowie SCA-2 sind dazu konsistent.</p> <p>Für die Gesamtremissionsrate zeigte der indirekte Vergleich im Kontrollarm SCA-1 trotz der kleinen Stichprobenmengen basierend auf dem FAS sowie SAS der Studie ZUMA-3 statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten der Behandlung mit Brexu-Cel. Die Ergebnisse der kompletten Remission und des rezidivfreien Überlebens decken sich mit dieser Beobachtung.</p> <p>Effektrichtung und -ausmaß sind dabei über die Wirksamkeitsendpunkte hinweg konsistent, sodass trotz Limitationen aufgrund des Studiendesigns und dem damit verbundenen potentiell hohen Verzerrungspotential ein Anhaltspunkt für einen Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Brexu-Cel vorliegt. Insbesondere aufgrund des Vorteils im Gesamtüberleben, bekräftigt durch die Ergebnisse zur OCR sowie zum rezidivfreien Überleben (Relapse-Free Survival, RFS), wird somit ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet.</p> <p>In der vorliegenden Stellungnahme werden spezifische Punkte zur Operationalisierung und Patientenrelevanz bestimmter Endpunkte und zu den im Dossier dargestellten Analysen adressiert, die im Rahmen der Nutzenbewertung des G-BA vom 02. Januar 2023 diskutiert wurden (20).</p> <p>Des Weiteren wird der Vorschlag zur Anpassung der Größe der Zielpopulation adressiert, der in der Bewertung des Instituts für</p>	<p>Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte indirekte Vergleich ist aufgrund der nicht nachvollziehbaren Vorgehensweise bei der Identifikation potentieller Confounder, der Unklarheiten hinsichtlich der Positivität der für den indirekten Vergleich herangezogenen Patientenpopulationen sowie der Aufteilung der historischen Kontrollkohorte in die synthetischen Kontrollarme, der Unsicherheiten hinsichtlich der Einhaltung der präspezifizierten Methodik für das Propensity-Score-Verfahren, sowie der unklaren Repräsentativität der in der Analyse berücksichtigten Patientenpopulation für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Hinzu kommt, dass durch die stark selektierte Patientenpopulation des indirekten Vergleiches und die unklare Repräsentativität für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet die resultierenden Effektschätzer nicht sinnvoll interpretierbar sind. Der vorgelegte indirekte Vergleich der Studie ZUMA-3 gegenüber der Studie SCHOLAR-3 ist daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 22. Dezember 2022 dargelegt wurde (21).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.11	<p>Protokollamendments</p> <p>Anmerkung:</p> <p><i>"Es wurden 7 Änderungen des Originalprotokolls vom 07.05.2015 vorgenommen. Die ersten beiden Amendments (04.10.2015 und 09.11.2015) wurden erstellt, bevor eine Studienperson eingeschlossen wurde (07.03.2016), und sind daher nicht relevant. In den eingereichten Studienunterlagen des pU konnte keine systematische Aufstellung identifiziert werden, wie viele Studienpersonen zum jeweiligen Zeitpunkt des Amendments eingeschlossen waren. Amendment 7 wurde nach dem vorliegenden Datenschnitt erstellt und ist somit nicht relevant für diese Nutzenbewertung."</i></p> <p>Position Gilead Sciences:</p> <p>Die Anzahl der in die Studie ZUMA-3 eingeschlossenen Patienten innerhalb der Zielpopulation von Brexu-Cel (r/r ALL ab 26 Jahren, Dosierung $1 \cdot 10^6$ Zellen/kg) sind für die Zeitpunkte der einzelnen Protokollamendments 1 bis 6 in der nachfolgenden Tabelle 1 dargestellt.</p>	

Tabelle 1: Anzahl eingeschlossener Patienten zum Zeitpunkt der Protokollamendments

Amendment # Datum	Eingeschlossene Patienten (≥26 Jahre)	
	Phase 1 1*10 ⁶ Zellen/kg	Phase 2
Amendment #1 vom 04.10.2015	0	0
Amendment #2 vom 09.11.2015	4	0
Amendment #3 vom 28.07.2016	6	0
Amendment #4 vom 10.03.2017	3	0
Amendment #5 vom 25.10.2017	10	22
Amendment #6 vom 31.10.2018	0	36
Total	23	58

Vorgeschlagene Änderung:

Berücksichtigung der dargestellten Informationen

Die dargestellten Amendments des Studienprotokolls wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Brexucabtagen-Autoleucel nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

S. 40

Zeit bis zur Verfügbarkeit von Brexu-Cel für die Infusion

Anmerkung:

"Es konnten in den Studienunterlagen keine Zeiträume von Studieneinschluss bis zur Verfügbarkeit von Brexu-Cel für die Infusion identifiziert werden."

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Position Gilead Sciences:</p> <p>Angaben zum Zeitraum von der Leukapherese (entspricht dem Studieneinschluss) bis zur Freigabe, zur Lieferung an das entsprechende Studienzentrum und bis zur Infusion von Brexu-Cel sind dem vorliegenden Dokument als Anlage beigefügt (22). Diese sind differenziert nach Studienphase (Phase 1 und Phase 2) sowie nach Region (USA, Kanada, EU). In Phase 1 der Studie ZUMA-3 wurden lediglich in den USA Patienten eingeschlossen, in Phase 2 der Studie wurden in den USA und in der EU Patienten eingeschlossen. Gemäß Protokoll fand das Screening maximal 14 Tage vor der Leukapherese statt, auch wenn der exakte Zeitraum nicht erfasst wurde (23). Folgende Zahlen beziehen sich somit auf die Zeit beginnend ab Leukapherese/ Studieneinschluss für Patienten mit Infusion:</p> <p><i>Phase 1 (Zieldosis 1×10^6 Zellen/kg)</i></p> <p>Die mediane Zeit zwischen Leukapherese und der Freigabe von Brexu-Cel lag bei 13,5 Tagen (Spanne: 9-23 Tage) und die mediane Zeit zwischen Leukapherese und der Lieferung von Brexu-Cel an das entsprechende Studienzentrum betrug 15 Tage (Spanne: 7-24 Tage). Die mediane Zeit zwischen Leukapherese und der Infusion von Brexu-Cel lag bei 26,5 Tagen (Spanne: 18-41 Tage).</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Phase 2 - USA</i></p> <p>Die mediane Zeit zwischen Leukapherese und der Freigabe von Brexu-Cel lag bei 13 Tagen (Spanne: 9-24 Tage) und die mediane Zeit zwischen Leukapherese und der Lieferung von Brexu-Cel an das entsprechende Studienzentrum betrug 15 Tage (Spanne: 11-28 Tage). Die mediane Zeit zwischen Leukapherese und der Infusion von Brexu-Cel lag bei 28 Tagen (Spanne: 20-56 Tage).</p> <p><i>Phase 2 - EU</i></p> <p>Die mediane Zeit zwischen Leukapherese und der Freigabe von Brexu-Cel lag bei 13 Tagen (Spanne: 12-32 Tage) und die mediane Zeit zwischen Leukapherese und der Lieferung von Brexu-Cel an das entsprechende Studienzentrum betrug 35 Tage (Spanne: 28-42 Tage). Die mediane Zeit zwischen Leukapherese und der Infusion von Brexu-Cel lag bei 36 Tagen (Spanne: 28-60 Tage).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der dargestellten Informationen</p>	<p>Die dargestellten Informationen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Brexucabtagen-Autoleucel nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.14 S.16	<p>Patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>Anmerkung:</p> <p><i>"Der primäre Endpunkt der Phase-II der Studie ZUMA-3 ‚Vollständige Gesamtremission‘ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz ergänzend dargestellt."</i></p> <p><i>"Der Endpunkt ‚Rezidivfreies Überleben‘ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz in der vorliegenden Operationalisierung nicht berücksichtigt."</i></p> <p>Position Gilead Sciences:</p> <p>Die Wirksamkeitsendpunkte OCR und RFS werden in der Nutzenbewertung des G-BA als nicht patientenrelevant beurteilt und daher nicht für die Zusatznutzenableitung berücksichtigt. Die Ergebnisse zum Endpunkt OCR werden ergänzend dargestellt, da der G-BA die klinische Bedeutung dieses Endpunktes in der Indikation ALL anerkennt. Die Ergebnisse zum Endpunkt RFS werden in der Nutzenbewertung dagegen nicht dargestellt. Aus Sicht von Gilead stellen sowohl die OCR als auch das RFS in der vorliegenden Indikation Endpunkte von hoher Patientenrelevanz dar, die dementsprechend für die Ableitung des Zusatznutzens von Brexu-Cel berücksichtigt werden sollten.</p> <p>OCR</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Studie ZUMA-3 war der primäre Endpunkt die Rate der OCR, welche sowohl die komplette Remission (CR) als auch die CR mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CRi) umfasste (23). In Phase 1 wurde die OCR-Rate vor allem aus der Prüfarztbeurteilung hergeleitet, in Phase 2 erfolgte immer sowohl eine Prüfarztbeurteilung als auch eine zentrale Beurteilung. Alle Bewertungen fanden gemäß des Erhebungszeitplanes im Studienprotokoll unabhängig von der Studienphase statt. Dies gilt auch für die Erhebungen zu dem damit verknüpften Endpunkt Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR), welche ebenso gemäß Erhebungszeitplan unabhängig von der Studienphase stattfanden.</p> <p>Der Endpunkt OCR ist in der Indikation ALL von höchster Relevanz für die Beurteilung des Therapieansprechens. Bei Patienten mit ALL wird durch eine rasche Ausbreitung unreifer leukämischer Blasten das normale blutbildende Knochenmark verdrängt, sodass dessen Funktion in Folge stark eingeschränkt wird und es zur zunehmenden Insuffizienz der normalen Hämatopoese kommt (9, 24). Dadurch sind lebenswichtige Funktionen wie die Immunabwehr, die Versorgung des Körpers mit Sauerstoff und die Blutgerinnung gestört, was sich in einer Kombination verschiedener klinischer Symptome manifestiert. Das Erreichen einer OCR entspricht einer Beseitigung der Blasten aus dem Knochenmark (<5%) und einer</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erholung der Blutwerte, die mit einer Verringerung klinischer Symptome einer r/r ALL einhergeht (9, 25). Dies resultiert in einer deutlichen Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten. Daher ist die OCR als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.</p> <p>Bei der Behandlung von Patienten mit r/r ALL stellt das Erreichen einer CR/CRi zudem das primäre Therapieziel dar (9, 26). Insbesondere im Rezidiv ist das Erreichen einer CR/CRi eine Grundvoraussetzung für ein Langzeitüberleben bzw. die Heilung der Patienten, da diese vor der Durchführung einer alloSZT erreicht werden sollte (7, 27, 28). Dabei hängt das Erreichen einer CR oder CRi gemäß der Aussage klinischer Experten in der mündlichen Anhörung zu Blinatumomab in der Indikation Ph+ r/r ALL (Verfahren D-610) lediglich vom Zeitpunkt der Analyse ab (zunächst wird die CRi erreicht, nachfolgend die CR), sodass es für die weitere Behandlung des Patienten, z. B. mit einer alloSZT, unerheblich ist, ob eine CR oder CRi gemessen wurde (26). Das Erreichen einer CR/CRi ist zudem ein wichtiger Prognosefaktor für das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben sowie von zentraler Bedeutung bei der Entscheidung über nachfolgende Therapieoptionen (9, 10).</p> <p>Der prognostische Wert der CR und die Relevanz für den Patienten wurden im Rahmen von frühen Nutzenbewertungen in der Indikation ALL bereits vom G BA bestätigt (29-31).</p>	<p>Der Endpunkt „vollständige Gesamtremission“ (OCR) war primärer Endpunkt der Studie ZUMA-3 und umfasste Patientinnen und Patienten, die eine CR, eine CRi oder eine allogene Stammzelltransplantation erreicht haben. Die Erhebung der CR und CRi erfolgte anhand der Kriterien von Cheson et al., 2007. In Phase II der Studie ZUMA-3 erfolgte die Beurteilung sowohl durch das ärztliche Prüfpersonal, als auch durch ein unabhängiges Review-Komitee, während in Phase I ausschließlich eine Beurteilung durch das ärztliche Prüfpersonal erfolgte.</p> <p>In Bezug auf das FAS erreichten 53,4 % (zentrale Begutachtung) bzw. 58,0 % (Begutachtung durch das ärztliche Prüfpersonal) der Phase II-Kohorte der Studie ZUMA-3 eine OCR.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der OCR nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p style="text-align: center;">A.</p> <p><i>RFS</i></p> <p>Das RFS wurde in der Studie ZUMA-3 als sekundärer Endpunkt erfasst (23). Patienten, die bis zum jeweiligen Cut-off Datum keine Komplettremission (CR oder CRi) erreicht hatten, wurden als Patienten mit RFS-Ereignis an Tag 0 gezählt. Separat wurde im Anhang 4-G des Dossiers (in Tabelle 4-111 bzw. Tabelle 4-112) das RFS ausschließlich für Patienten mit CR oder CRi bzw. ausschließlich für Patienten mit CR dargestellt. In diesen Analysen werden somit nur Patienten mit einem Rezidiv nach OCR bzw. CR erfasst um eine potenzielle Verzerrung aufgrund der Patienten ohne jeweilige Remission auszuschließen.</p> <p>Dabei ist die mediane Zeit in diesen Analysen länger, als in den Analysen, welche zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurden: Das mediane RFS nach Zentralbeurteilung lag bei Patienten mit OCR bei 15,0 Monaten (FAS, Phase 2) und bei 22,1 Monaten (SAS, Phase 1+Phase 2). Bei Patienten mit CR lag das mediane RFS nach Zentralbeurteilung bei 23,1 Monaten (FAS, Phase 2) und bei 25,4 Monaten (SAS, Phase 1+Phase 2). Dagegen lag das mediane RFS nach Zentralbeurteilung im gesamten FAS (Phase 2) bei 3,4 Monaten und im gesamten SAS (Phase 1+Phase 2) bei 11,6 Monaten.</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wie bereits beschrieben, stellt die Induktion und anschließende Aufrechterhaltung einer CR/CRi das primäre Therapieziel bei Patienten mit r/r ALL dar. Das Erreichen einer CR/CRi ist die Voraussetzung für die Durchführung einer kurativen Konsolidierungstherapie, z. B. einer Stammzelltransplantation, durch die eine Heilung der Patienten erreicht werden kann (9). Tritt nach dem Erreichen einer CR/CRi ein Rezidiv auf, bedeutet dies, dass eine erneute Therapie mit den entsprechenden Nebenwirkungen und Krankenhausaufenthalten erforderlich sind. Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet nicht nur die Rückkehr körperlicher Symptome, sondern stellt auch eine psychische Belastung sowohl für den Patienten selbst als auch für dessen Angehörige dar (32). Zudem gehen Rezidive, insbesondere Frührezidive, mit einer gravierenden Verschlechterung der Prognose einher (9). Dies unterstreicht die enorme Bedeutung von Rezidiven als einschneidende und patientenrelevante Ereignisse in der ALL und somit auch des Endpunktes RFS.</p> <p>Der G-BA bewertete Rezidive bzw. das RFS sowohl im Nutzenbewertungsverfahren von 2020 zu Tisagenlecleucel (Tisa-Cel) in der Indikation ALL als auch in der Niederschrift zum Beratungsgespräch für Brexu-Cel in der Indikation ALL grundsätzlich als patientenrelevant (33, 34).</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Nutzenbewertungsverfahren zu Tisa-Cel stellte der G-BA die Ergebnisse des Endpunktes RFS sowohl in seiner Nutzenbewertung als auch im Beschluss dar, obwohl in diesem Verfahren ebenso wie in der vorliegenden Nutzenbewertung zu Brexu-Cel die Patientenrelevanz von RFS als unklar eingeschätzt wurde (34, 35). Als Begründung wird die klinische Bedeutung des Endpunktes angeführt (34).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Gilead ist der Ansicht, dass die OCR und das RFS patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte sind und zur Nutzenbewertung von Brexu-Cel für r/r ALL-Patienten herangezogen werden sollten.</p>	<p>Die Ausführungen zum RFS wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Brexucabtagen-Autoleucel nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
S.17	<p>Erhebung des Endpunkts ‚Rate der alloSZT‘</p> <p>Anmerkung:</p> <p><i>„Es ist unklar, ab wann eine Studienperson als transplantationsfähig galt. Den Studienunterlagen ist nicht zu entnehmen, ob Studienpersonen nach erreichter CR bei Erhalt einer alloSZT weiterhin in einer CR verblieben sein müssen oder möglicherweise trotz Verlust einer vorherigen CR noch eine alloSZT erhalten konnten. Zudem kann anhand der Studienunterlagen nicht nachvollzogen werden, nach welchen Kriterien Patientinnen und Patienten eine alloSZT erhielten und ob alle Personen, die für eine alloSZT nach Ermessen des medizinischen Personals infrage kamen, eine alloSZT erhielten.“</i></p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Position Gilead Sciences:</p> <p>In der Studie ZUMA-3 erhielten 11 Patienten (17%) eine alloSZT nach Induktion mit Brexu-Cel. Davon befanden sich 10 Patienten in Brexu-Cel induzierter Remission (8 Patienten in CR und 2 Patienten in CRi). Nur einer dieser Patienten wurde transplantiert ohne eine OCR zu haben (vgl. Tabellen 4-69 und 4-70 in Modul 4 des Dossiers).</p> <p>Die Entscheidung über die Durchführung einer alloSZT wurde jeweils vom behandelnden Arzt getroffen, ohne Vorgaben durch das Studienprotokoll der ZUMA-3.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Berücksichtigung der dargestellten Informationen</p>	<p>Die dargestellten Informationen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Brexucabtagen-Autoleucel nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
S. 34	<p>Sicherheitsendpunkte</p> <p>Anmerkung:</p> <p><i>"Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Allerdings erstreckt sich der Zeitraum einer systematischen vollumfänglichen Erhebung vom Zeitpunkt der Leukapherese (bei SUE schon ab Screening) maximal bis zu Monat 3 nach Infusion von Brexu-Cel. Anschließend werden nur selektiv UE/SUE berichtet."</i></p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>"Die Auswertungen zur Sicherheit beziehen sich primär auf das SAS, das alle Studienpersonen umfasst, die eine Infusion mit der zulassungskonformen Dosierung (Phase-I und Phase-II) erhalten haben. Die Population ‚FAS ohne Infusion‘ beinhaltet alle Studienpersonen, die in die Studie eingeschlossen worden sind, aber keine Infusion erhalten haben. Es liegen keine Auswertungen vor, die nach Studienphase unterteilt. "</i></p> <p>Position Gilead Sciences:</p> <p>Wie im Studienprotokoll präspezifiziert, wurden in der ZUMA-3 ab Monat 3 nach der Infusion von Brexu-Cel nur spezifische unerwünschte Ereignisse (UE) erfasst. Dies umfasst alle im Risk-Management-Plan für Brexu-Cel als wichtige identifizierte Risiken, wichtige potenzielle Risiken oder fehlende Informationen aufgeführten UE. Der Ausschuss für neuartige Therapien (Committee for Advanced Therapies, CAT) der EMA kommt in seinem Bewertungsbericht zu dem Schluss, dass in der Studie ZUMA-3 keine neuen Sicherheitssignale identifiziert wurden. Die beobachteten UEs und Risiken waren ähnlich zu denjenigen, die bereits von anderen CAR T-Zelltherapien und von Brexu-Cel in der Indikation MCL bekannt waren. Es traten keine für Brexu-Cel oder für die Indikation spezifischen neuen Risiken oder UEs auf (36). Die für Brexu-Cel relevanten UE wurden somit auch nach Monat 3 umfassend erhoben. Die als wichtige identifizierte Risiken</p>	<p>In der Studie ZUMA-3 trat bei allen Patientinnen und Patienten, die eine Brexucabtagen-Autoleucel-Infusion erhalten haben (Safety Analysis Set (SAS)), ein unerwünschtes Ereignis auf.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eingordneten UE (CRS, neurologische Ereignisse, Zytopenien, Infektionen und Hypogammaglobulinämie) waren zudem größtenteils reversibel und gut behandelbar (36).</p> <p>Die unerwünschten Ereignisse wurden im Nutzendossier getrennt nach Studienphase sowie kombiniert dargestellt (vgl. Tabellen 4-77 bis 4-81 in Modul 4 und Tabellen 4-119 bis 4-122 sowie 4-134 bis 4-138 im Anhang 4-G). Ausnahme hiervon sind die Subgruppenanalysen, bei denen auf eine getrennte Darstellung verzichtet wurde, um mit der größeren Stichprobenmenge eine bessere Aussagekraft zu erzielen.</p> <p>Unabhängig von der Studienphase wurden UE sowie schwerwiegende UE (SUE) gemäß Protokoll erfasst.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Gilead ist der Ansicht, dass unerwünschte Ereignisse gemäß Präspezifizierung vollumfänglich berichtet wurden und somit alle für die Nutzenbewertung von Brexu-Cel für r/r ALL-Patienten relevanten unerwünschten Ereignisse erfasst wurden.</p>	<p>Bezogen auf das SAS trat bei 78 % der Patientinnen und Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) auf. Am häufigsten wurden Gefäßerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems sowie Infektionen und Infestationen beobachtet.</p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE \geq Grad 3) traten insgesamt bei 97 % der Patientinnen und Patienten auf. Besonders häufig waren Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems, veränderte Laborparameter (MedDRA-Systemorganklasse „Untersuchungen“), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen.</p> <p>Relevante unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse waren Zytopenien, neurologische Ereignisse, Zytokin-Freisetzungssyndrom und Infektionen.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Endpunkte zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 24 S. 25 S. 26	<p>Fragen zum indirekten Vergleich mit der SCHOLAR-3</p> <p>Anmerkung:</p> <p><i>“Aus den Unterlagen des pU geht nicht hervor, wie die in den Studienunterlagen definierten Confounder identifiziert und selektiert wurden.”</i></p> <p><i>“Es ist unklar, wie viele Patientendaten aufgrund fehlender Daten in der Datenbank nicht zugänglich waren und wie viele aufgrund nicht erfüllter Einschlusskriterien aus dem Datenpool ausgeschlossen wurden.”</i></p> <p><i>“Es ist unklar, ob für alle Endpunkte von den Sponsoren Daten aus den klinischen Studien hinterlegt worden sind.”</i></p> <p><i>“Weiterhin ist unklar, ob Nachbeobachtung und Endpunkterhebung in den 13 verschiedenen Studien vergleichbar zu der Studie ZUMA-3 ist. Insbesondere bei den Daten aus Langzeitbeobachtungsphasen der historischen klinischen Studien ist von Unterschieden im Vorgehen gegenüber der Studie ZUMA-3 auszugehen, die zu einer Verzerrung führen könnten”</i></p> <p><i>“Es ist unklar, welches Matching-Verfahren für die jeweilige Teilpopulation durchgeführt worden ist”</i></p> <p><i>„Eine Beschreibung der ausgeschlossenen Patientengruppen aus der Studie ZUMA-3 und der historischen Studienpopulation aus dem</i></p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Propensity Score Matching wäre sinnvoll gewesen, um die Auswirkungen des Ausschlusses beurteilen zu können“</i></p> <p>Position Gilead Sciences:</p> <p><i>Identifikation und Selektion der Confounder</i></p> <p>Mithilfe einer systematischen Durchsicht der Literatur zur Prognose der r/r ALL wurden mögliche Baseline- und Prognosefaktoren zum Ausgleich des externen Kontrollarms im Propensity Score Modell identifiziert.</p> <p><i>Zugänglichkeit von Patientendaten/ Ausschluss aufgrund der Einschlusskriterien</i></p> <p>Aus den potentiellen historischen klinischen Studien wurden 686 Patienten eingeschlossen und der Behandlung mit Blinatumomab, InO oder SOC zugeordnet. Bis auf eine Studienperson mit fehlendem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)-Wert lagen für alle Patienten hinreichend viele Informationen zur Prüfung der Einschlusskriterien vor.</p>	<p>Aufgrund der Heterogenität der vorliegenden Patientenpopulationen wurde zur Adjustierung ein Propensity Score Matching unter Berücksichtigung folgender Kovariaten durchgeführt: Alter zu Baseline, Geschlecht, ECOG-Performance Status, Philadelphia-Chromosom-Status, Prozentualer Anteil der Knochenmarkblasten zu Baseline, Anzahl vorheriger Therapien, Präsenz von extramedullärer Erkrankung zu Baseline, vorherige allogene Stammzelltransplantation und primär refraktärer Status. Es ist unklar, wie diese potentiellen Confounder identifiziert worden sind. Eine systematische Recherche potentieller Confounder wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers nicht vorgelegt. Die Unklarheiten bezüglich des Vorgehens bei der Auswahl potentieller Confounder konnten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nicht ausgeräumt werden. Zudem wurden nicht alle im Studienprotokoll präspezifizierten potentiellen Confounder berücksichtigt („Zeit seit ALL-Diagnose“, „Therapielinie zu Einschlussdatum“).</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>495 dieser 685 Patienten (72%) waren geeignet für die Konstruktion des synthetischen Kontrollarms. Die häufigsten Ausschlussgründe waren Alter (mindestens 18 Jahre), welches 68 Patienten nicht erfüllten sowie ECOG-PS (0 oder 1), welches 89 Patienten nicht erfüllten. Zudem waren 130 Patienten im Alter zwischen 18 und <26 Jahren und wurden daher aufgrund der weiteren Einschränkung der relevanten Dossierpopulation (Mindestalter von 26 Jahren) ausgeschlossen.</p> <p><i>Verfügbarkeit von Endpunkten aus historischen klinischen Studien</i></p> <p>Die Endpunkte OCR, CR, RFS sowie alloSZT waren für alle Blinatumomab/InO-naiven Patienten aus den historischen klinischen Studien verfügbar, jedoch nicht für alle Blinatumomab/InO-erfahrenen Patienten. Der Endpunkt Gesamtüberleben lag für alle Patienten vor (Blinatumomab/InO-naive und Blinatumomab/InO-erfahrene Patienten).</p>	

Nachbeobachtung und Endpunkterhebung in den 13 historischen klinischen Studien

Der Zeitpunkt für den primären Endpunkt (OCR) der Studie ZUMA-3 war bei 24 Wochen. Die potentiellen klinischen Studien hatten präspezifizierte Visiten, die mindestens bis zu 24 Wochen stattfanden. Für den externen Kontrollarm wurde ein uniformes Responsekriterium für die OCR festgelegt, das maximal 6 Wochen nach dem Analysezeitpunkt der Studie ZUMA-3 (24 Wochen) liegen durfte.

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde in allen einbezogenen Studien als primärer oder sekundärer Endpunkt betrachtet. Die Beobachtungsdauern zwischen dem externen Kontrollarm und dem gematchten Set der ZUMA-3 unterschieden sich kaum für Blinatumomab/InO-naive Patienten. Für Blinatumomab/InO-erfahrene Patienten war der Unterschied in der medianen Beobachtungsdauer größer (vgl. Tabelle 2).

Tabelle 2: Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben

	Blinatumomab/ naive Patienten		Blinatumomab/ erfahrene Patienten	
	ZUMA-3	SCA-1	ZUMA-3	SCA-2
SAS				
Median	23,92	24,94	23,89	17,91
Min;Max	0,72;29,83	0,49;24,94	0,30;32,56	0,66;24,41
	+	+	+	+
FAS				
Median	25,07	24,94	24,74	17,02
Min;Max	0,72;30,98	0,03;24,94	0,69;33,51	0,69;24,41
	+	+	+	+

+: Zensurierung

FAS: Full-Analysis-Set; InO: Inotuzumab Ozogamicin; SAS: Safety-Analysis-Set; SCA: Synthetischer Kontrollarm

Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Brexucabtagen-Autoleucel nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Matching Methode für SCA-1 und SCA-2</i></p> <p>Gemäß SAP war der Greedy Nearest-Neighbor Matching Algorithmus ohne Zurücklegen mit festem 1 zu 1 Verhältnis primär geplant. Weiter war präspezifiziert, dass, wenn für weniger als 20% der Patienten der ZUMA-3 kein geeigneter Matching-Partner gefunden wurde, diese aus den Analysen exkludiert werden. Ist der Anteil an Patienten der ZUMA-3, für die kein geeigneter Matching-Partner gefunden wurde, größer als 20% sollte Full Matching verwendet werden.</p> <p>Für die Blinatumomab/InO-naiven Patienten basierend auf dem FAS und basierend auf dem SAS sowie für die Blinatumomab/InO-erfahrenen Patienten basierend auf dem FAS der ZUMA-3 wurde Full Matching verwendet. Für die Blinatumomab/InO erfahrenen Patienten basierend auf dem SAS der ZUMA-3 wurde Greedy Nearest-Neighbor Matching ohne Zurücklegen mit festem 1 zu 1 Verhältnis angewandt.</p> <p>Die Anzahl der Patienten, die für die jeweiligen Analysesets insgesamt in das Matching eingingen sowie die Anzahl der Patienten, die nicht gematcht wurden findet sich in Tabelle 3.</p>	<p>Sowohl hinsichtlich der Rationale für die Einteilung der Patientinnen und Patienten in die synthetischen Kontrollarme SCA-1 und SCA-2 anhand der Vortherapie mit Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin, hinsichtlich der konkreten Vorgehensweise bei der Zuteilung sowie bezüglich der konkreten Methode des Matchingverfahrens bestehen Unklarheiten, die auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nicht ausgeräumt werden konnten. Insbesondere ist aus den vorgelegten Unterlagen nicht eindeutig ersichtlich, ob gemäß der im Studienprotokoll präspezifizierten Methodik vorgegangen wurde.</p> <p>Hinsichtlich der Propensity Scores der Patientinnen und Patienten aus der Studie ZUMA-3 und aus den synthetischen Kontrollarmen fällt auf, dass sich die Verteilungen der Propensity Scores vor dem Matching zwischen den beiden zu vergleichenden Gruppen sehr deutlich unterscheiden. Dies zeigt eine fehlende Überlappung zwischen den Populationen und deutet darauf hin, dass sich die Wahrscheinlichkeit eine der Interventionen zu erhalten aufgrund der Charakteristika der Patientinnen und Patienten unterscheidet. Es ist insgesamt fraglich, ob eine Positivität der Patientengruppen als</p>

Tabelle 3: Anzahl der Patienten vor- und nach dem Matching

	Blinatumomab/ InO naive Patienten		Blinatumomab/ InO erfahrene Patienten	
	ZUMA-3	SCA-1	ZUMA-3	SCA-2
SAS				
Stichprobenmenge vor Matching	19	121	24	37
Ungematchte Patienten	3	70	1	14
FAS				
Stichprobenmenge vor Matching	25	138	33	36
Ungematchte Patienten	5	84	1	12

FAS: Full-Analysis-Set; InO: Inotuzumab Ozogamicin; SAS: Safety-Analysis-Set; SCA: Synthetischer Kontrollarm

Ausgeschlossene Patienten aus ZUMA-3 und SCHOLAR-3 aufgrund des Matchings

Im beigefügten Dokument finden sich die Demographie und die Krankheitscharakteristika von Patienten, welche aufgrund des Matchings aus den Analysen ausgeschlossen wurden (37).

Vorgeschlagene Änderung:

Berücksichtigung der dargestellten Informationen

Voraussetzung für die Anwendung eines Propensity-Score-Verfahrens gegeben ist.

In diesem Zusammenhang kam es beim Matching der Patientinnen und Patienten aus der Studie ZUMA-3 mit dem SCA-1 der Studie SCHOLAR-3 zu einer relevanten Selektion der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Von den 138 Patientinnen und Patienten des FAS des SCA-1 wurden nur 54 Patientinnen und Patienten für die Analyse berücksichtigt. Eine vollständige Charakterisierung der eingeschlossenen Studienpopulation wurde nicht vorgelegt. Es ist daher unklar, inwiefern die in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im Interventionsarm hinsichtlich relevanter Patientencharakteristika mit der historischen Kontrollkohorte hinreichend vergleichbar sind. Weiterhin ist unklar, ob der in die Analyse eingeschlossene Teil der Studienpopulation die Population im Anwendungsgebiet hinreichend repräsentiert.

In der Gesamtschau weist der vorgelegte indirekte Vergleich erhebliche Unsicherheiten auf. Diese begründen sich durch die nicht nachvollziehbare Vorgehensweise bei der Identifikation potentieller Confounder, die Unklarheiten hinsichtlich der Positivität der für den indirekten Vergleich herangezogenen Patientenpopulationen sowie der Aufteilung der historischen Kontrollkohorte in die synthetischen Kontrollarme, die Unsicherheiten hinsichtlich der Einhaltung der präspezifizierten Methodik für das Propensity-Score-Verfahren, sowie die unklare Repräsentativität der in der Analyse berücksichtigten Patientenpopulation für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten. Hinzu kommt, dass durch die stark selektierte Patientenpopulation des indirekten Vergleiches und die unklare Repräsentativität für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet die resultierenden Effektschätzer nicht sinnvoll interpretierbar sind. Der vorgelegte indirekte Vergleich der Studie ZUMA-3 gegenüber der

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Studie SCHOLAR-3 ist daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.
S.12	<p>Patientenzahlen</p> <p>Anmerkung:</p> <p><i>"Das Vorgehen des pU ist grundsätzlich nachvollziehbar. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im aktuellen Verfahren (81 bis 153) liegt teilweise innerhalb der Spanne (123 bis 198) der GKV-Zielpopulation des Verfahrens zu Inotuzumab Ozogamicin aus dem Jahr 2017 [11]. Um die Unsicherheit der Schätzungen der Patientenzahlen in beiden Verfahren zu berücksichtigen, erscheint eine größere Spanne aus der Untergrenze des vorliegenden Dossiers (81) und der Obergrenze des Dossiers zu Inotuzumab Ozogamicin aus dem Jahr 2017 (198) [11] angemessen."</i></p> <p>Position Gilead Sciences:</p> <p>Die von Gilead im Nutzendossier zu Brexu-Cel dargestellte Herleitung der Zielpopulation wurde vom IQWiG in seiner Nutzenbewertung als nachvollziehbar und plausibel bewertet (21). Unsicherheiten wurden durch die Verwendung von Spannen in</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vielen Schritten der Herleitung bereits angemessen adressiert. Aus Sicht von Gilead ist eine Erweiterung der Spanne von 81-153 Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) unter Einbeziehung der Patientenzahlen eines früheren Nutzenbewertungsverfahrens in der Indikation ALL daher nicht adäquat. Die Herleitung der Zielpopulation im Dossier zu InO wurde bereits 2017 durchgeführt und basiert auf teilweise noch deutlich älteren Daten, die Aktualität der Angaben ist somit fraglich. Dagegen basiert die von Gilead dargestellte Herleitung auf den aktuellsten beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch Institut (RKI) verfügbaren Daten zur Inzidenz der ALL sowie auf aktuellen Publikationen und ist daher bevorzugt für das vorliegende Verfahren heranzuziehen.</p> <p>Zudem bezieht sich die Spanne aus dem Verfahren zu InO von 123 bis 198 Patienten in der GKV auf eine abweichende Zielpopulation, da hier Patienten ab 18 Jahren einbezogen wurden. Die Zielpopulation von Brexu-Cel dagegen umfasst Patienten ab einem Alter von 26 Jahren. Die aus diesem Unterschied resultierende Überschätzung lässt sich auf zwei Wegen illustrieren, die in einem dem vorliegenden Dokument als Anlage beigelegten Excel-File dargestellt sind (38):</p> <p>1) Erweiterung der Herleitung im Dossier zu Brexu-Cel auf Patienten ab 18 Jahren</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2) Einschränkung der Herleitung im Dossier zu InO auf Patienten ab 26 Jahren</p> <p>Aus Variante 1) ergibt sich eine Spanne von 91-175 Patienten (18+), im Vergleich zu 81-153 Patienten (26+). Dies entspricht einer um ca. 13% größeren Patientenpopulation.</p> <p>Aus Variante 2) ergibt sich eine Spanne von 104-168 Patienten (26+) im Vergleich zu 123-198 Patienten (18+). In diesem Fall beträgt die Abweichung zwischen den Patientenpopulationen ca. 18%.</p> <p>In beiden Fällen ist ersichtlich, dass die Population der Patienten ab 18 Jahren nicht mit derjenigen der Patienten ab 26 Jahren gleichzusetzen ist. Die vom IQWiG vorgeschlagene Erweiterung der Spanne ist daher für Gilead nicht nachvollziehbar.</p> <p>Sollte der G-BA dennoch dem Vorschlag des IQWiG zustimmen und eine Erweiterung der Spanne vornehmen, wäre lediglich eine Obergrenze von 168 Patienten für die Population der Patienten ab 26 Jahren anzusetzen, entsprechend der dargestellten Rechenvariante 2).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die von Gilead im Dossier berechnete Spanne von 81 bis 153 Patienten in der GKV ist plausibel und stellt die aktuellste Herleitung für die Zielpopulation von Brexu-Cel dar. Sie sollte daher</p>	<p>Das Anwendungsgebiet von Inotuzumab Ozogamicin bezieht sich auf Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL, wobei Erwachsene mit Ph-positiver rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer-ALL eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) aufweisen sollen. Im Dossier zu Inotuzumab Ozogamicin schränkte der pharmazeutische Unternehmer die Zielpopulation jedoch nicht auf Patientinnen und Patienten mit CD22-positiver ALL sowie mit Ph-positiver ALL und einer vorhergehenden erfolglosen Behandlung mit mindestens einem TKI ein. Dadurch entspricht der Umfang der Zielpopulation des vorherigen Verfahrens nahezu dem der vorliegenden Zielpopulation. Einzige Abweichung stellt die fehlende Einschränkung auf Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 26 Jahren dar, die jedoch nur eine geringe Auswirkung auf die Patientenzahl hat. Die im Verfahren zu Inotuzumab Ozogamicin angegebene Spanne (123 bis 200 Patientinnen und Patienten) wurde in der entsprechenden Dossierbewertung als in der Größenordnung weitestgehend plausibel bewertet. Um die Unsicherheit der Schätzungen der Patientenzahlen in beiden Verfahren zu berücksichtigen, wird eine größere Spanne aus der Untergrenze des</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ohne weitere Anpassung für die Nutzenbewertung von Brexu-Cel herangezogen werden.	vorliegenden Dossiers und der Obergrenze des Dossiers zu Inotuzumab Ozogamicin festgelegt

Literaturverzeichnis

1. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Tecartus®. Stand: September 2022.
2. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Autologous peripheral blood T cells CD4 and CD8 selected and CD3 and CD28 activated transduced with retroviral vector expressing anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimeric antigen receptor and cultured for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. 2021. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/20/2344-public-summary-opinion-orphan-designation-autologous-peripheral-blood-t-cells-cd4-cd8-selected/cd3-zeta-chimeric-antigen-receptor-cultured_en.pdf. [Zugriff am: 10.01.2023]
3. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report of an orphan medicinal product submitted for type II variation application. Tecartus (brexucabtagene autoleucel). Treatment of acute lymphoblastic leukaemia. 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-maintenance-report-post/tecartus-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf. [Zugriff am: 10.01.2023]
4. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. Blood Cancer J. 2017;7(6):e577.
5. National Cancer Institute. Adult acute lymphoblastic leukemia treatment (PDQ®) – health professional version 2022. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/adult-all-treatment-pdq#section/all>. [Zugriff am: 10.01.2023]
6. Onciu M. Acute Lymphoblastic Leukemia. Hematology/Oncology Clinics of North America. 2009;23(4):655-74.
7. Kantarjian HM, Thomas D, Ravandi F, Faderl S, Jabbour E, Garcia-Manero G, et al. Defining the course and prognosis of adults with acute lymphocytic leukemia in first salvage after induction failure or short first remission duration. Cancer. 2010;116(24):5568-74.
8. Jabbour E, Pui CH, Kantarjian H. Progress and Innovations in the Management of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. JAMA Oncol. 2018;4(10):1413-20.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien - Akute Lymphatische Leukämie (ALL). Stand: Mai 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 10.01.2023]
10. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27(suppl 5):v69-v82.
11. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N (Hrsg.). The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. Cham (CH): Springer Copyright 2019, The Editor(s) (if applicable) and The Author(s). 2019.

12. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, Tallman MS, Buck G, Fielding AK, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood*. 2008;111(4):1827-33.
13. Kanagasundram S, Amini F. Late Complications of Allogeneic Stem Cells Transplantation in Leukaemia. *Tissue Eng Regen Med*. 2019;16(1):1-9.
14. Carreras E, Rambaldi A. Evaluation and Counseling of Candidates. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N (Hrsg.). *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham: Springer International Publishing; 2019. S. 77-86.
15. Sarfati D, Koczwara B, Jackson C. The impact of comorbidity on cancer and its treatment. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2016;66(4):337-50.
16. June CH, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. *N Engl J Med*. 2018;379(1):64-73.
17. Shah BD, Bishop MR, Oluwole OO, Logan AC, Baer MR, Donnellan WB, et al. KTE-X19 anti-CD19 CAR T-cell therapy in adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: ZUMA-3 phase 1 results. *Blood*. 2021;138(1):11-22.
18. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Cassaday RD, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet*. 2021;398(10299):491-502.
19. Kite Pharma Inc. Protocol KTE-C19-103. Overall Survival for OCR Subjects using Investigator Assessment (Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Full Analysis Set (EMA)). 2022.
20. 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: Brexucabtagen-Autoleucel. Neues Anwendungsgebiet: rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6126/2022-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Brexucabtagen-D-875.pdf. [Zugriff am: 05.01.2023]
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Brexucabtagen-Autoleucel (akute lymphatische r/r B-Zell-Leukämie, ab 26 Jahren) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Dossierbewertung. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6127/2022-10-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Brexucabtagen_D-875.pdf. [Zugriff am: 05.01.2023]
22. Kite Pharma Inc. Protocol KTE-C19-103. KTE-X19 Delivery Time by Region (Phase 1 and Phase 2, Safety Analysis Set). 2022.
23. Kite Pharma. Study Protocol - A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-3), Amendment 7. 2021.

24. Kompetenznetz akute und chronische Leukämien. Akute lymphatische Leukämie (ALL). 2015. Verfügbar unter: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/all/>. [Zugriff am: 10.01.2023]
25. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 1. 2022.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V. Wirkstoff Blinatumomab D-610. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-642/2021-06-07_Wortprotokoll_Blinatumomab_D-610.pdf. [Zugriff am: 10.01.2023]
27. Oriol A, Vives S, Hernández-Rivas J-M, Tormo M, Heras I, Rivas C, et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. *Haematologica*. 2010;95(4):589-96.
28. Gökbuget N, Dombret H, Ribera JM, Fielding AK, Advani A, Bassan R, et al. International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2016;101(12):1524-33.
29. 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 – Blinatumomab (Neubewertung nach Fristablauf). 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4699/2017-12-07_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-289_TrG.pdf. [Zugriff am: 10.01.2023]
30. 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 – Inotuzumab Ozogamicin Vom 18. Januar 2018. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4763/2018-01-18_AM-RL-XII_Inotuzumab-Ozogamicin_D-297_TrG.pdf. [Zugriff am: 10.01.2023]
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, rezidiert oder refraktär, Ph+ CD19+). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7677/2021-07-15_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-610_TrG.pdf. [Zugriff am: 10.01.2023]
32. National Cancer Institute. When Cancer Returns: Support for People with Cancer. 2019. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/publications/patient-education/when-cancer-returns.pdf>. [Zugriff am: 10.01.2023]
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-092. KTE-X19 zur Behandlung der B-Vorläuferzell ALL. 2021.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff:

- Tisagenlecleucel (ALL). Datum der Veröffentlichung: 1. Juli 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3666/2020-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_D-529.pdf. [Zugriff am: 10.01.2023]
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie). Vom 17. September 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4457/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_ALL_D-529_BAnz.pdf. [Zugriff am: 10.01.2023]
 36. European Medicines Agency (EMA). CAT group of variations including an extension of indication assessment report. Tecartus. 2022.
 37. Kite Pharma Inc. Unmatched Baseline Outputs. 2023.
 38. Gilead Sciences GmbH. Berechnungen zu den Zielpopulationen von Brexu-Cel und Inotuzumab Ozogamicin. 2023.

5.1.1. Nachreichung der Gilead Sciences GmbH

Datum	07. Februar 2023
Stellungnahme zu	Brexucabtagen-Autoleucel/Tecartus®
Stellungnahme von	Gilead Sciences GmbH

Nachreichung basierend auf der Anhörung beim G-BA

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>SCHOLAR-3</p> <p>Daten von der Studie SCHOLAR-3, die bei der EMA eingereicht wurden.</p> <p>Position Gilead Sciences:</p> <p>In der Anhörung wurden wir zu den Daten der Studie SCHOLAR-3, die bei der EMA eingereicht wurden, befragt.</p> <p>Wie in der Anhörung vom Herrn Michael Holzer erwähnt, wurden Daten der folgenden Analysesets und Datenschnitte an die EMA übermittelt (für Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre):</p> <ul style="list-style-type: none">• Safety-Analyseset (mITT in CAT-Assessment Report) zum Datenschnitt 9.September 2020• Full-Analysis-Set zum Datenschnitt 23.Juli 2021• Safety-Analyseset (mITT in CAT-Assessment Report) zum Datenschnitt 23.Juli 2021	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>Im Hauptteil des Dossiers wurden folgende Analysesets und Datenschnitte dargestellt (für Patientinnen und Patienten ≥ 26 Jahre):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Full-Analysis-Set zum Datenschnitt 23.Juli 2021 • Safety-Analyseset zum Datenschnitt 23.Juli 2021 <table border="1" data-bbox="293 767 1368 1142"> <thead> <tr> <th>SCHOLAR-3 Dataset</th> <th>Bei der EMA eingereicht</th> <th>Im Dossier dargestellt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SAS (Population ≥ 18 Jahre) 09. Sep 2020</td> <td>Ja</td> <td>Ja</td> </tr> <tr> <td>FAS (Population ≥ 18 Jahre) 21. Juli. 2021</td> <td>Ja</td> <td>Ja</td> </tr> <tr> <td>SAS (Population ≥ 18 Jahre) 21. Juli. 2021</td> <td>Ja</td> <td>Ja</td> </tr> <tr> <td>FAS (Population ≥ 26 Jahre) 21. Juli. 2021</td> <td>Nein</td> <td>Ja</td> </tr> <tr> <td>SAS (Population ≥ 26 Jahre) 21. Juli. 2021</td> <td>Nein</td> <td>Ja</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Information hinsichtlich der Daten, die bei der EMA eingereicht wurden, kann auch dem CAT-Assessment Report entnommen werden [1]: <i>"[...] In order to allow matched subject comparison, a prespecified, retrospective, matched-cohort study derived from individual subject-level data sampled from historical clinical trials (HCTs) contained within the Medidata Enterprise Data Store (MEDS) database. MEDS is a</i></p>			SCHOLAR-3 Dataset	Bei der EMA eingereicht	Im Dossier dargestellt	SAS (Population ≥ 18 Jahre) 09. Sep 2020	Ja	Ja	FAS (Population ≥ 18 Jahre) 21. Juli. 2021	Ja	Ja	SAS (Population ≥ 18 Jahre) 21. Juli. 2021	Ja	Ja	FAS (Population ≥ 26 Jahre) 21. Juli. 2021	Nein	Ja	SAS (Population ≥ 26 Jahre) 21. Juli. 2021	Nein	Ja
SCHOLAR-3 Dataset	Bei der EMA eingereicht	Im Dossier dargestellt																		
SAS (Population ≥ 18 Jahre) 09. Sep 2020	Ja	Ja																		
FAS (Population ≥ 18 Jahre) 21. Juli. 2021	Ja	Ja																		
SAS (Population ≥ 18 Jahre) 21. Juli. 2021	Ja	Ja																		
FAS (Population ≥ 26 Jahre) 21. Juli. 2021	Nein	Ja																		
SAS (Population ≥ 26 Jahre) 21. Juli. 2021	Nein	Ja																		

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>collection of thousands of previous clinical trials with subject-level data recorded through the Medidata electronic data capture system, Rave. This companion study, referred to as SCHOLAR-3, was matched to the ZUMA-3 Phase 2 mITT analysis set and was intended to provide context for interpreting the ZUMA-3 results and confirm the prespecified control response rate.”</i></p> <p><i>“[...] The additional analyses included the following: [...] 3) an update of the SCHOLAR-3 results with a full analysis set (FAS) analysis to include subjects who did not receive KTE-X19 infusion in ZUMA-3. In addition, SCHOLAR-3 analyses for the original modified intent-to-treat (mITT) analysis set were repeated with a more recent date cutoff (DCO 23 July 2021)”</i></p> <p>Im Anhang 4-G1 des Dossiers (Tabellen 4-100, 4-101, 4-102, 4-109, 4-110, 4-115, 4-116) wurden die bei der EMA eingereichten Ergebnisse zu OS, OCR, CR, RFS, alloSZT (für die Population von Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre) dargestellt. Wie im Anhang 4-G1 angemerkt, entspricht mITT-1 SAS zum Datenschnitt 09.09.2020; mITT-2 entspricht SAS zum Datenschnitt 23.07.2021; FAS ist zum Datenschnitt 23.07.2021.</p> <p>Die Charakterisierung der Studienpopulationen (Tabellen 4, 6 und 7), die im CAT Assessment Report dargestellt sind, können im File M4A_SCHOLAR-3_Report_PA_mITT (Modul 5) unter der gleichen Tabellenummer gefunden werden.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Brexucabtagen-Autoleucel nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen</p>

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA). CAT group of variations including an extension of indication assessment report. Tecartus. 2022.

5.2. Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	18. Januar 2023
Stellungnahme zu	Brexucabtagene-Autoleucel (Tecartus®)
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Endpunkt Vollständige Gesamtremission (OCR)</p> <p>Nutzenbewertung des G-BA (S. 14f.):</p> <p><i>Der Endpunkt [OCR] wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant angesehen und deshalb als nicht relevant zur Bestimmung des Zusatznutzens eingestuft. [...]</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Ziel der Therapie der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) ist die Induktion bzw. Aufrechterhaltung einer kompletten Remission (CR). Das Erreichen einer CR ist Grundvoraussetzung für ein Langzeitüberleben bzw. die Heilung der Erkrankung und wesentliche Voraussetzung für eine Stammzelltransplantation (DGHO 2022). Das Erreichen einer kompletten Remission stellt für ALL-Patienten und -Patientinnen einen höchst relevanten Endpunkt dar, da mit Beseitigung der messbaren Leukämieinfiltration die Symptomlast sowie das Risiko für Komplikation wie z. B. Infektionen sinkt und die Betroffenen in der Regel spätestens dann aus der Klinik entlassen werden können.</p> <p>Ziel von Surrogatparametern / -endpunkten ist die frühe Erfassung des patientenrelevanten Zusatznutzens bzw. Nutzens. Deren Validierung, wie sie im Methodenpapier des IQWiGs beschrieben wird (IQWiG 2022), ist jedoch bei seltenen Erkrankungen wie der ALL, mit einer Inzidenz von nur 1,1 / 100.000 pro Jahr (DGHO 2022) bzw. bei Orphan Drugs nicht abbildbar.</p>	<p>Der Endpunkt „vollständige Gesamtremission“ (OCR) war primärer Endpunkt der Studie ZUMA-3 und umfasste Patientinnen und Patienten, die eine CR, eine CRi oder eine allogene Stammzelltransplantation erreicht haben. Die Erhebung der CR und CRi erfolgte anhand der Kriterien von Cheson et al., 2007. In Phase II der Studie ZUMA-3 erfolgte die Beurteilung sowohl durch das ärztliche Prüfpersonal, als auch durch ein unabhängiges Review-Komitee, während in Phase I ausschließlich eine Beurteilung durch das ärztliche Prüfpersonal erfolgte.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die OCR ist als patientenrelevanter Endpunkt in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	<p>In Bezug auf das FAS erreichten 53,4 % (zentrale Begutachtung) bzw. 58,0 % (Begutachtung durch das ärztliche Prüfpersonal) der Phase II-Kohorte der Studie ZUMA-3 eine OCR.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der OCR nicht möglich.</p>
<p>MRD-Negativität</p> <p>Nutzenbewertung des G-BA (S. 16f.):</p> <p><i>Der Endpunkt „MRD-Negativität“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender unmittelbarer Patientenrelevanz ergänzend berücksichtigt. [...]</i></p> <p>Die Minimal Residual Disease (MRD) wird in Deutschland standardmäßig zur verfeinerten Definition des Therapieansprechens herangezogen. Die molekulare CR bzw. ein negativer MRD-Status nach Induktion ist ein wichtiger Endpunkt für die Effektivitätsmessung von Induktions- oder Konsolidierungstherapien (DGHO 2022, GPOH 2021, NCCN 2022). Das Erreichen einer MRD stellt für ALL-Patienten und -Patientinnen einen höchst relevanten Endpunkt dar, da mit Beseitigung der messbaren Leukämieinfiltration die Symptomlast sowie das Risiko für Komplikation wie z. B. Infektionen sinkt. Das molekulare Rezidiv, definiert als erneuter Nachweis einer MRD nach Erreichen einer molekularen Remission, ist in 90 % der Fälle mit einem nachfolgenden zytologischen Rezidiv, d. h. dem Nachweis leukämischer Blasten in Blut und Knochenmark, assoziiert. MRD ist zu jedem Zeitpunkt unter und nach Therapie ein hochsignifikanter Prognosefaktor (DGHO 2022, NCCN 2022). Das frühe Erreichen einer molekularen CR charakterisiert eine Subgruppe von</p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten und Patientinnen mit sehr günstiger Prognose, während Betroffene mit persistierender MRD eine hohe Rezidivrate haben. Dies gilt auch bei nachfolgender Stammzelltransplantation. Eine Persistenz der MRD ist aktuell der ungünstigste Prognosefaktor bei der ALL des Erwachsenen. Daher sollte die MRD-Bestimmung bei allen Patienten und Patientinnen durchgeführt werden (DGHO 2022).</p> <p>Wird ein MRD-Ansprechen nicht erreicht bzw. kommt es zum MRD-Rezidiv, indiziert dies die Widerstandsfähigkeit der Erkrankung gegen eine Therapie. Da der Rückgang der Tumorlast unter die maximal mögliche Nachweisgrenze, entsprechend einer MRD-Negativität, das tiefe Ansprechen auf die Therapie aufzeigt, ist das MRD-Ansprechen daher als patientenrelevant in der ALL zu definieren.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die MRD-Remission ist als patientenrelevanter Endpunkt in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	<p>Das Vorliegen einer minimalen Resterkrankung (Minimal Residual Disease (MRD)) wurde in der Studie ZUMA-3 anhand von quantitativer PCR (qPCR) oder durchflusszytometrischen Untersuchungen erhoben und war definiert als $< 10^{-4}$ leukämische Blasten im Knochenmark.</p> <p>Entsprechend zentraler Begutachtung hatten 59 % der Patientinnen und Patienten der Phase II-Kohorte der Studie ZUMA-3 zum Zeitpunkt des vorgelegten Datenschnittes eine MRD-Negativität erreicht.</p> <p>Das Erreichen der MRD-Negativität wird als ein wichtiger Prognosefaktor in der Therapie der ALL angesehen. Eine Validierung der MRD-Negativität als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben liegt nicht vor. Der Endpunkt MRD-Negativität wird als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und ergänzend dargestellt. Unabhängig davon ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns eine vergleichende Bewertung der MRD-Negativität nicht möglich.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

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

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2022. Akute Lymphatische Leukämie (ALL). Empfehlung der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen.
2. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) 2021. Akute lymphoblastische Leukämie -ALL- im Kindesalter. AWMF Register-Nr. 025/014
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022. Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01.2022.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2022. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 1.2022-April 4, 2022.

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

Datum	20. Januar 2023
Stellungnahme zu	Brexucabtagen-Autoleucel (Tecartus®), rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie Vorgangsnummer: 2022-10-01-D-875
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Brexucabtagen-Autoleucel (Tecartus®) wurde bereits 2020 erstmalig zugelassen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die folgende Indikationserweiterung (Zulassung erfolgte am 02.09.2022) betrachtet: Erwachsenen Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) [1].</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung veröffentlichte der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 02.01.2023 die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Brexucabtagen-Autoleucel sowie die dazugehörige Bewertung der Kosten und Patientenzahlen des IQWiG [2, 3].</p> <p>Die Substanzklasse der CAR-T-Zelltherapien, einschließlich Tecartus®, sind neuartige Therapien im Sinne von „advanced-therapy medicinal products (ATMPs)“. Mit Dasatinib (Sprycel®) vertreibt BMS eine relevante Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet der ALL [4]. Da es um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen geht, die für die Therapie der ALL von allgemeiner Bedeutung sind, möchte BMS die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Brexucabtagen-Autoleucel Stellung zu nehmen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.14	<p>Anmerkung: Vollständige Gesamtremission (OCR)</p> <p>Der G-BA schließt in seiner Bewertung die vollständige Gesamtremission (OCR) nur ergänzend ein, obwohl diese vom pU als primärer Endpunkt der Studie ZUMA-3 angegeben wurde. Nach Überzeugung von BMS handelt es sich bei der OCR in der Indikation ALL um einen patientenrelevanten Endpunkt.</p> <p>Eine OCR, verbunden mit einer für den Patienten oder die Patientin spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen, ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant. Das Erreichen einer kompletten Remission (CR) bzw. kompletten Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CRi) ist für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer ALL das Hauptziel der Therapie und ist bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung [5]. Eine CR ist zudem die Voraussetzung für eine krankheitsfreie Zeit, in der sich der Patient oder die Patientin keiner Therapie mit entsprechenden Nebenwirkungen unterziehen muss. Unabhängig vom Alter der Patient:innen ist die komplette Remission außerdem eine Voraussetzung für ein Langzeitüberleben, sowie für eine alloHSZT [5].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Der Endpunkt „vollständige Gesamtremission“ (OCR) war primärer Endpunkt der Studie ZUMA-3 und umfasste Patientinnen und Patienten, die eine CR, eine CRi oder eine allogene Stammzelltransplantation erreicht haben. Die Erhebung der CR und CRi erfolgte anhand der Kriterien von Cheson et al., 2007. In Phase II der Studie ZUMA-3 erfolgte die Beurteilung sowohl durch das ärztliche Prüfpersonal, als auch durch ein unabhängiges Review-Komitee, während in Phase I ausschließlich eine Beurteilung durch das ärztliche Prüfpersonal erfolgte.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die vollständige Gesamtremission (OCR) sollte als Endpunkt in die Bewertung des Zusatznutzens seitens G-BA mit einfließen und als patientenrelevant erachtet werden.	In Bezug auf das FAS erreichten 53,4 % (zentrale Begutachtung) bzw. 58,0 % (Begutachtung durch das ärztliche Prüfpersonal) der Phase II-Kohorte der Studie ZUMA-3 eine OCR. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der OCR nicht möglich.
S. 16	<p>Anmerkung: Endpunkt MRD</p> <p>Der G-BA berücksichtigt in seiner Bewertung den Endpunkt Minimale Resterkrankung (MRD)-Negativität der Studie ZUMA-3 nur ergänzend und erachtet den Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant. Nach Überzeugung von BMS handelt es sich bei der MRD-Negativität in der Indikation ALL um einen patientenrelevanten Endpunkt.</p> <p>In der Therapie der ALL ist der MRD-Status zur Überprüfung des Krankheitsverlaufs und zur Nachsorge ein wichtiger Faktor. Es kann durch ihn sehr präzise die verbleibende Anzahl an Leukämiezellen (eine unter 10.000 gesunden Knochenmarkszellen wird erkannt) bestimmt werden und ist damit ein sehr sensitives Ansprechkriterium und ein signifikanter Prognosefaktor bei der Therapie der ALL. Der MRD-Status gehört zu den Standard-</p>	<p>Das Vorliegen einer minimalen Resterkrankung (Minimal Residual Disease (MRD)) wurde in der Studie ZUMA-3 anhand von quantitativer PCR (qPCR) oder durchflusszytometrischen Untersuchungen erhoben und war definiert als $< 10^{-4}$ leukämische Blasten im Knochenmark.</p> <p>Entsprechend zentraler Begutachtung hatten 59 % der Patientinnen und Patienten der Phase II-Kohorte der Studie ZUMA-3 zum</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Responsekriterien und wird laut Leitlinie zur Definition des Therapieansprechens eingesetzt [5]. Mehrere Studien verifizieren die MRD als hochsignifikanten Parameter für die weitere Prognose von Patienten mit einer B-Zell ALL. Dabei ist eine negative MRD unmittelbar mit einer günstigen Prognose verbunden [6, 7].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die minimale Resterkrankung (MRD) sollte als Endpunkt in die Bewertung des Zusatznutzens seitens G-BA mit einfließen und aufgrund der Bedeutsamkeit für die Prognose des weiteren Krankheitsverlaufs als patientenrelevant erachtet werden.</p>	<p>Zeitpunkt des vorgelegten Datenschnittes eine MRD-Negativität erreicht.</p> <p>Das Erreichen der MRD-Negativität wird als ein wichtiger Prognosefaktor in der Therapie der ALL angesehen. Eine Validierung der MRD-Negativität als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben liegt nicht vor. Der Endpunkt MRD-Negativität wird als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und ergänzend dargestellt. Unabhängig davon ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns eine vergleichende Bewertung der MRD-Negativität nicht möglich.</p>
S. 18	<p>Anmerkung: Erfassungsdauer von unerwünschten Ereignissen (UE)</p> <p>Der G-BA merkt an, dass ab drei Monaten nach der Infusion mit Tecartus® nur noch ausgewählte S(UE) im Dossier dargestellt wurden.</p> <p><i>„Der Erhebungszeitraum erstreckt sich vom Zeitpunkt der Leukapherese (bei SUE schon ab Screening) bis zu Monat 3 nach Infusion von Brexu-Cel. Anschließend werden nur ausgewählte UE/SUE berichtet. Eine systematische Erfassung der UE ist somit auf einen eingeschränkten Zeitraum (bis maximal 3 Monate nach Infusion) beschränkt. Unklar ist auch, warum nach 3 Monaten nur</i></p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>noch gezielte UE/SUE dargestellt wurden. Eine valide Erfassung und Auswertung aller Sicherheitsereignisse für den Zeitraum > 3 Monate nach Infusion von Brexu-Cel ist somit nicht möglich. Durch die Neuartigkeit des Therapieansatzes ist unklar, ob auch zu späteren Phasen andere UE/SUE auftreten könnten.“</i></p> <p>Aus Sicht von Bristol Myers Squibb wird ein Erfassungszeitraum von drei Monaten für (S)UE als angemessen angesehen, da es sich bei der Therapie mit Tecartus®, wie bei allen zugelassenen CAR-T-Zelltherapien, um eine einmalige Infusion handelt und unerwünschte Ereignisse in einem begrenzten Zeitraum nach der Verabreichung auftreten.</p> <p>In der Tecartus®-Studie ZUMA-3 erfolgte die Erfassung von UE bis Monat drei nach der Infusion mit Tecartus®. Bei den erfassten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) handelt es sich um für CAR-T-Zelltherapien allgemein bekannte und spezifische Nebenwirkungen, die grundsätzlich erwartbar und behandelbar sind und die in einem zeitlich begrenzten Zeitraum nach der Infusion auftreten und reversibel sind.</p> <p>Im Versorgungsalltag als spezifische UEs von CAR-T-Zelltherapien bekannt sind das Zytokin-Freisetzungssyndrom und neurologische Toxizitäten. Beide treten zeitlich begrenzt meist innerhalb der ersten Tage bis Wochen nach Infusionsgabe auf [8, 9].</p>	<p>In der Studie ZUMA-3 trat bei allen Patientinnen und Patienten, die eine Brexucabtagen-Autoleucel-Infusion erhalten haben (Safety Analysis Set (SAS)), ein unerwünschtes Ereignis auf.</p> <p>Bezogen auf das SAS trat bei 78 % der Patientinnen und Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) auf. Am häufigsten wurden Gefäßerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems sowie Infektionen und Infestationen beobachtet.</p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ Grad 3) traten insgesamt bei 97 % der Patientinnen und Patienten auf. Besonders häufig waren Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems, veränderte Laborparameter (MedDRA-Systemorganklasse</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Weiterhin häufig auftretende UEs bei Therapien zur Behandlung hämato-onkologischen Erkrankungen, wie der ALL, sind hämatologische Ereignisse wie Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie. Auch diese UEs sind im Versorgungsalltag erwartbar, bekannt und handhabbar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Bitte um Anerkennung der im Dossier präsentierten Erfassungs-/Nachbeobachtungszeiträume von (S)UE in der Bewertung und bei der Ableitung des Zusatznutzens.</p>	<p>„Untersuchungen“), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen.</p> <p>Relevante unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse waren Zytopenien, neurologische Ereignisse, Zytokin-Freisetzungssyndrom und Infektionen.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Endpunkte zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen nicht möglich.</p>
S.23	<p>Anmerkung: Berücksichtigung vorliegender Evidenz als Basis für die Nutzenbewertung</p> <p>Die Substanzklasse der CAR-T-Zelltherapien, einschließlich Tecartus®, sind neuartige Therapien im Sinne von ATMPs. Die mit ATMPs verbundenen neuen, innovativen Wirkprinzipien stellen grundsätzlich einen Umbruch in der Evidenzerbringung dar und die Datenverfügbarkeit ist in der Regel limitiert. Gemäß der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35 Absatz 1 SGB V können im Dossier indirekte Vergleiche vorgelegt werden, wenn keine klinischen Studien zum direkten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über einen Zusatznutzen zulassen.</p>	<p>Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte indirekte Vergleich ist aufgrund der nicht nachvollziehbaren Vorgehensweise bei der Identifikation potentieller Confounder, der Unklarheiten hinsichtlich der Positivität der für den indirekten Vergleich herangezogenen Patientenpopulationen sowie der Aufteilung der historischen Kontrollkohorte in die synthetischen Kontrollarme, der Unsicherheiten hinsichtlich der Einhaltung der präspezifizierten Methodik für das Propensity-Score-Verfahren, sowie der unklaren Repräsentativität der in der Analyse berücksichtigten Patientenpopulation für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten mit erheblichen</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Nach Ansicht von Bristol Myers Squibb sollte in Nutzenbewertungsverfahren stets die bestverfügbare Evidenz in der Bewertung und zur Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.	Unsicherheiten behaftet. Hinzu kommt, dass durch die stark selektierte Patientenpopulation des indirekten Vergleiches und die unklare Repräsentativität für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet die resultierenden Effektschätzer nicht sinnvoll interpretierbar sind. Der vorgelegte indirekte Vergleich der Studie ZUMA-3 gegenüber der Studie SCHOLAR-3 ist daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

Literaturverzeichnis

- [1] Gilead: Fachinformation Tecartus®. Online verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023222> [zuletzt abgerufen am 12.01.2023]
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss (2023): Nutzenbewertung zum Auftrag G22-34 Version 1.0, 22.12.2022. Online verfügbar unter: [Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V \(g-ba.de\)](https://www.g-ba.de/Nutzenbewertung_von_Arzneimitteln_mit_neuen_Wirkstoffen_nach_§_35a_SGB_V) [zuletzt abgerufen am 12.01.2023]
- [3] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2023): IQWiG-Berichte-Nr. 1477) Brexucabtagen-Autoleucel (Tecartus®) Nutzenbewertung gemäß §35a SGBV, Dossierbewertung zum Auftrag G22-34-Version 1.0 Stand 22.12.2022. Online verfügbar unter: [G22-34 - Brexucabtagen-Autoleucel - Bewertung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V - Version 1.0 \(g-ba.de\)](https://www.iqwig.de/Brexucabtagen-Autoleucel-Bewertung-gemaess-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V-Version-1.0) [zuletzt abgerufen am 12.01.2023]
- [4] Bristol Myers Squipp: Fachinformation Sprycel®. Online verfügbar unter: <https://fi.bms.de/sprycel-filmtabletten> [zuletzt abgerufen am 20.01.2023]
- [5] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2020; Akute Lymphatische Leukämie (ALL) - Leitlinie - C91.00: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Juli 2020. Verfügbar unter: [Akute Lymphatische Leukämie \(ALL\) — Onkopedia](https://www.onkopedia.com/de/leitlinien/akute-lymphatische-leukaemie-all) [zuletzt abgerufen am 13.01.2023]
- [6] Berry DA, Zhou S, Higley H, Mukundan L, Fu S, Reaman GH, et al. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017;3(7):e170580.
- [7] Schrappe M. Detection and management of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2014;2014(1):244- 9.
- [8] Murthy H, Iqbal M, Chavez JC, Kharfan-Dabaja MA. Cytokine Release Syndrome: Current Perspectives. *Immunotargets Ther.* 2019 Oct 29;8:43-52. doi: 10.2147/ITT.S202015. PMID: 31754614; PMCID: PMC6825470.
- [9] Yanez L, Sanchez-Escamilla M, Perales MA. CAR T Cell Toxicity: Current Management and Future Directions. *HemaSphere,* 2019;3:2. <http://dx.doi.org/10.1097/HS9.0000000000000186>

5.4. Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	22. Januar 2023
Stellungnahme zu	Brexucabtagene-Autoleucel / Tecartus
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Interpretation und Bewertung der geschätzten Überlebenszeit</u></p> <p>Aus Sicht des G-BA ist eine Interpretation und Bewertung der geschätzten Überlebenszeit aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Der Effekt von Brexucabtagene-Autoleucel auf die Mortalität könne auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.</p> <p>Tecartus ist eine wichtige Ergänzung in der Therapie der rezidivierten/refraktären akuten lymphatischen Leukämie (r/r ALL). Es eröffnet die Chance auf das Erreichen einer Remission und ein längeres Überleben.</p> <p>Der Anteil an Patienten mit einer vollständigen Gesamtremission (OCR) nach zentraler Beurteilung betrug im Full Analysis Set (FAS) 53,4% (Phase 2, N=58). Die Analyse nach Prüfarztbeurteilung zeigte konsistente Ergebnisse. Hier betrug die OCR im FAS 58,0% (Phase 1+2, N=81).</p> <p>Die mediane Dauer des OS im FAS betrug in Phase 1 + 2 (N=81) 23,1 Monate.</p>	<p>Das Gesamtüberleben war in der Studie ZUMA-3 definiert als Zeit vom Studieneinschluss bis zum Tod jeglicher Ursache. Zum Zeitpunkt des vorgelegten Datenschnitts (mediane Beobachtungsdauer: 25,1 Monate) waren in Bezug auf das FAS 50,6 % der Patientinnen und Patienten des verstorben. Der Kaplan-Meier-Schätzer zu Monat 24 betrug 48,2 % und das mediane Gesamtüberleben betrug 23,1 Monate.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten zum Gesamtüberleben nicht möglich.</p>
<p><u>Indirekter Vergleich bietet bestverfügbare Evidenz</u></p> <p>Unter Betrachtung der Therapiesituation bildet der indirekte Vergleich (SCHOLAR-3) die beste verfügbare Evidenz, die herangezogen werden kann.</p> <p>SCHOLAR-3 ist eine retrospektive Kohortenstudie, die erwachsene Patienten mit r/r ALL aus historischen klinischen Daten untersucht.</p>	<p>Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte indirekte Vergleich ist aufgrund der nicht nachvollziehbaren Vorgehensweise bei der Identifikation potentieller Confounder, der Unklarheiten hinsichtlich der Positivität der für den indirekten Vergleich herangezogenen Patientenpopulationen sowie der Aufteilung der historischen Kontrollkohorte in die synthetischen Kontrollarme, der Unsicherheiten</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für den Vergleich mit dem Kontrollarm SCA-1 + SCA-2, basierend auf dem FAS der Studie ZUMA-3, ergibt sich ein Hazard Ratio (HR) von 0,48 [0,28; 0,85] und basierend auf dem SAS ein HR von 0,35 [0,18; 0,70]. Dies entspricht einer deutlichen Reduktion des Sterberisikos um 52% (FAS) bzw. 65% (Safety Analysis Set - SAS).</p>	<p>hinsichtlich der Einhaltung der präspezifizierten Methodik für das Propensity-Score-Verfahren, sowie der unklaren Repräsentativität der in der Analyse berücksichtigten Patientenpopulation für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten mit erheblichen Unsicherheiten behaftet und wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

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

Literaturverzeichnis

Nicht zutreffend

5.5. Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.01.2023
Stellungnahme zu	Brexucabtagene-Autoleucel (Tecartus)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender 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>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Januar 2023 eine Nutzenbewertung zu Brexucabtagene-Autoleucel (Tecartus) von Gilead Sciences GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Brexucabtagene-Autoleucel im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Die Ergebnisse der zulassungsbegründenden einarmigen Phase-I/II-Studie werden von der G-BA-Geschäftsstelle deskriptiv dargestellt. Die Ergebnisse von historischen Vergleichen mit synthetischen Kontrollarmen wurden von der G-BA-Geschäftsstelle nicht herangezogen.</p>	<p>Die einführenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Nutzenbewertung sollten Besonderheiten der Therapiesituationen berücksichtigen</p> <p>In Anbetracht der geringen Patient:innenanzahl ist festzustellen, dass es sich bei dem zu bewertenden Anwendungsgebiet um eine besondere Therapiesituation handelt, die eines angemessenen Umgangs in der Studiendurchführung und Bewertung bedarf. Für die Durchführung von klinischen Studien werden daher Studiendesigns konzipiert und im Rahmen der Zulassung herangezogen, die solchen besonderen Therapiesituationen mit kleinen Patientengruppen gerecht werden. Nach Auffassung des vfa sollte auch die Bewertung des Zusatznutzens auf der Grundlage der bestverfügbaren Evidenz und unter Berücksichtigung der besonderen Therapiesituation bzw. dafür konzipierten Studienkonzepte vorgenommen werden. Hier gilt es, einen</p>	<p>Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte indirekte Vergleich ist aufgrund der nicht nachvollziehbaren Vorgehensweise bei der Identifikation potentieller Confounder, der Unklarheiten hinsichtlich der Positivität der für den indirekten Vergleich herangezogenen Patientenpopulationen sowie der Aufteilung der historischen Kontrollkohorte in die synthetischen Kontrollarme, der Unsicherheiten hinsichtlich der Einhaltung der präspezifizierten Methodik für das Propensity-Score-Verfahren, sowie der unklaren Repräsentativität der in der Analyse berücksichtigten Patientenpopulation für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
angemessenen methodischen Umgang zu finden, der den Herausforderungen des medizinischen Fortschritts gerecht wird. Die Ergebnisse der historischen Vergleiche mit synthetischen Kontrollarmen sollten herangezogen werden.	mit erheblichen Unsicherheiten behaftet und wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

Literatur:

Nicht zutreffend

5.6. Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	23. Januar 2023
Stellungnahme zu	Brexucabtagen-Autoleucel / Tecartus®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Wirkstoff Brexucabtagen-Autoleucel (Tecartus®) ist bereits seit dem 14.12.2020 zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären Mantezell-Lymphoms nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen, zugelassen.</p> <p>Am 02.09.2022 erfolgte die Zulassung von Brexucabtagen-Autoleucel zur Behandlung von erwachsenen Behandlung Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer (r/r) B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).</p> <p>Am 02.01.2023 hat der Gemeinsame Bundesausschuss für diese Anwendungsgebietserweiterung eine Nutzenbewertung veröffentlicht, welche Gegenstand der vorliegenden Stellungnahme ist.</p> <p>Die Novartis Pharma GmbH (im Folgenden Novartis) hat 2018 mit Tisagenlecleucel das erste CAR-T Zell-Produkt in Deutschland auf den Markt gebracht und entwickelt weitere Therapien derselben Wirkstoffklasse (ATC-Code L01XL „Antineoplastische Zell- und Gentherapie“). Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer nimmt Novartis daher zur vorliegenden Nutzenbewertung von Brexucabtagen-Autoleucel Stellung.</p>	<p>Die einführenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.15	<p>Hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunkts „Dauer des Ansprechens“ verweist der G-BA auf den Kontext einer kurativen Therapiesituation. Liege ein potentiell kurativer Therapieansatz vor, können Rezidive patientenrelevant sein. Im vorliegenden Anwendungsgebiet könne einer Kuration durch eine Therapie selten erreicht werden und ein Wiederauftreten der Erkrankung sei wahrscheinlich. Bei der zu bewertenden Therapie mit Brexu-cel sei unklar, ob tatsächlich ein potenziell kurativer Ansatz vorliegt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Seit Erstzulassung der CAR-T-Zelltherapien im Jahr 2018 in Deutschland liegen mittlerweile umfassende Erfahrungen mit dem vorliegenden Therapieansatz vor. CAR-T-Zellen werden in deutschen und internationalen Therapieleitlinien empfohlen. In der Indikation ALL liegen Langzeitdaten für die Population der Kinder und jungen Erwachsenen nach einer CAR-T-Zelltherapie mit Tisagenlecleucel vor. Diese zeigen, dass 5 Jahre nach der Infusion noch 55% der behandelten Patienten am Leben sind [1].</p> <p>Aus Sicht von Novartis hat daher der Therapieansatz der CAR-T-Zelltherapie sein kuratives Potential in Langzeitstudien gezeigt. Aus diesem Grund kann das Auftreten bzw. die Vermeidung von</p>	<p>Die Dauer des Ansprechens war in der Studie ZUMA-3 definiert als die Zeit zwischen der ersten CR oder CRi bis zum Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache. Die Beurteilung erfolgte vor der Einleitung einer nachfolgenden Therapie oder einer allogenen Stammzelltransplantation anhand der Kriterien von Cheson et al., 2007. Es wurde nur die Phase II-Kohorte der Studie ZUMA-3 eingeschlossen, da nur für diese eine Begutachtung durch ein unabhängiges Review-Komitee erfolgte.</p> <p>Insgesamt erreichten 47 Patientinnen und Patienten der Phase II-Kohorte der Studie ZUMA-3 eine CR oder CRi. Zum Zeitpunkt des vorgelegten Datenschnittes war bei 40 % dieser Patientinnen und Patienten ein Rezidiv aufgetreten; 3 (6 %) Patientinnen und Patienten waren verstorben. Die mediane ereignisfreie Zeit betrug 13,7 Monate.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Dauer des Ansprechens nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: Novartis

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Rezidiven als patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung anerkannt werden.	
S. 20	<p>Der G-BA sieht die Validität des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ als eingeschränkt ein. In der vorliegenden Studie ZUMA-3 werden ab dem Zeitpunkt von 3 Monaten nach der Infusion nur ausgewählte unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende UE berichtet. Durch die Neuartigkeit des Therapieansatzes sei laut G-BA unklar, ob auch zu späteren Phasen andere UE/SUE auftreten könnten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Novartis merkt an, dass seit der Erstzulassung von CAR-T-Zelltherapien in 2018 umfassende Erfahrungen zur Sicherheit der CAR-T-Therapie gesammelt wurden. Unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen treten häufig innerhalb der ersten Wochen nach der Infusion auf und nehmen danach deutlich ab. Neuartige oder schwerwiegende UE wurden auch in Langzeitnachbeobachtungen nach CAR-T-Zelltherapie nicht berichtet [1]. Dementsprechend kann die CAR-T-Zelltherapie mittlerweile als etablierter Therapieansatz</p>	<p>In der Studie ZUMA-3 trat bei allen Patientinnen und Patienten, die eine Brexucabtagen-Autoleucel-Infusion erhalten haben (Safety Analysis Set (SAS)), ein unerwünschtes Ereignis auf.</p> <p>Bezogen auf das SAS trat bei 78 % der Patientinnen und Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) auf. Am häufigsten wurden Gefäßerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems sowie Infektionen und Infestationen beobachtet.</p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE \geq Grad 3) traten insgesamt bei 97 % der Patientinnen und Patienten auf. Besonders häufig waren Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems, veränderte Laborparameter (MedDRA-Systemorganklasse „Untersuchungen“), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen.</p>

Stellungnehmer: Novartis

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bezeichnet werden. Die Art der Erhebung der unerwünschten Ereignisse in der ZUMA-3 Studie erscheint vor diesem Hintergrund plausibel.	<p>Relevante unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse waren Zytopenien, neurologische Ereignisse, Zytokin-Freisetzungssyndrom und Infektionen.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Endpunkte zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen nicht möglich.</p>

Literaturverzeichnis

1. Novartis five-year Kymriah® data show durable remission and long-term survival maintained in children and young adults with advanced B-cell ALL [press release]. 12.06.2022. Abrufbar unter: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-five-year-kymriah-data-show-durable-remission-and-long-term-survival-maintained-children-and-young-adults-advanced-b-cell-all>.

5.7. Stellungnahme der DGH und der GMALL

Datum	23. Januar 2023
Stellungnahme zu	Brexucabtagen Autoleucel (Tecartus®)
Stellungnahme von	DGHO, GMALL (German Multicenter Study Group ALL)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, GMALL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Brexucabtagen Autoleucel (Tecartus®) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel in der Therapie der Akute Lymphatischen Leukämie (ALL). Brexucabtagen Autoleucel Tecartus ist zugelassen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL. Die Bewertungsvorschläge des pharmazeutischen Unternehmers sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Brexucabtagen Autoleucel</p> <table border="1" data-bbox="165 810 1370 1046"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>B-Zell-Vorläufer ALL, rezidiert/refraktär</td> <td>-</td> <td>beträchtlich</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mit Brexucabtagen Autoleucel ist zum ersten Mal ein CART T-Zellprodukt für erwachsene Pat. mit rezidivierter oder refraktärer (r/r) ALL ab 26 Jahre zugelassen. Brexucabtagen Autoleucel ist ein weiteres, gegen CD19 gerichtetes CAR-T-Zell-Produkt. 	Subgruppe	ZVT	pU		G-BA		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	B-Zell-Vorläufer ALL, rezidiert/refraktär	-	beträchtlich	Anhaltspunkt	-	-					
Subgruppe			ZVT	pU		G-BA															
	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																
B-Zell-Vorläufer ALL, rezidiert/refraktär	-	beträchtlich	Anhaltspunkt	-	-																

Stellungnehmer: DGHO, GMALL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Basis der frühen Nutzenbewertung ist ZUMA-3, eine offene Phase I/II-Studie mit insgesamt 81 Pat eingeschlossenen Pat. In die Studie wurden Pat. mit intensiv vorbehandelter ALL und prognostisch ungünstigen, fortgeschrittenen Rezidiven eingeschlossen. 63 Pat. erhielten eine CAR-T-Infusion. • Primärer Endpunkt war das Erreichen einer kompletten Remission, dieser Endpunkt wurde in der Phase-II-Studie bei 53,4% der eingeschlossenen Pat. erreicht. • Die mediane Gesamtüberlebenszeit lag bei 23,1 Monaten, die Überlebensrate nach 24 Monaten bei 48,2%. In einer Propensity-Score-gematchten, historischen Vergleichspopulation (SCHOLAR-3) lag die mediane Überlebenszeit bei 5,5 Monaten. • Parameter der Lebensqualität wurden nicht erhoben. • Schwere unerwünschte Ereignisse traten häufig auf. Im Vordergrund standen Zytokinfreisetzungssyndrom, neurologische Ereignisse und Zytopenien. <p>Brexucabtagen Autoleucel ist ein hochwirksames CAR-T-Zellprodukt zur Behandlung von erwachsenen Pat. mit rezidivierender/refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL. Es füllt die bisherige Lücke bei Pat. ≥ 26 Jahre.</p>	<p>Die Zusammenfassung wurde zur Kenntnis genommen.</p>
<p>2. Einleitung</p> <p>Die Akute Lymphatische Leukämie (ALL) ist eine seltene maligne, hämatologische Erkrankung [1]. Der Häufigkeitsgipfel liegt im Kindesalter. Diese Nutzenbewertung bezieht sich auf die ALL im Erwachsenenalter. In der Versorgung wird nicht zwischen Pat. im Alter unter oder über 26 Jahren differenziert. Relevant ist die Abgrenzung zur kindlichen ALL (<18 Jahre) und ‚älteren‘ Pat. (>55 Jahre). Das klinische Bild der ALL ist charakterisiert durch die Proliferation und Akkumulation maligner entarteter, unreifer lymphatischer Blasten in Knochenmark, Blut, lymphatischem und nicht-lymphatischem Gewebe. Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb weniger Monate zum Tod.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, GMALL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Biologisch ist die ALL heterogen. Genetische und immunphänotypische Marker haben prognostische Bedeutung und sind inzwischen auch prädiktiv für eine Subgruppen-spezifische Therapie. Der Therapieanspruch ist kurativ. Der Standard wird durch die Studien und Expertenempfehlungen der GMALL (German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia) etabliert. Die Langzeitüberlebensraten bei Erwachsenen haben sich in den letzten Jahrzehnten verbessert und liegen mit dem aktuellen Konzept für Patient*innen bis zum Alter von 55 Jahren bei etwa 60-80% mit großer Variationsbreite je nach Alters- und Risikogruppe.</p>	<p>Die einführenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Hauptziel beim Management von erwachsenen Pat. mit rezidivierender oder refraktärer akuter lymphatischer Leukämie (r/r ALL) ist das Erreichen einer kompletten Remission, möglichst mit negativem MRD-Status, und die anschließende allogene Stammzelltransplantation, sofern die Pat. individuell dafür geeignet sind [2, 3] Das Erreichen einer kompletten Remission (CR) ist Voraussetzung für die Stabilisierung des Pat. mit hämatologischer Remission. Das Gesamtüberleben nach Rezidiv hängt im Wesentlichen von der nachfolgenden Durchführung einer Stammzelltransplantation ab.</p> <p>Standard ist eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes, wobei Expertenempfehlungen hinzugezogen werden. Zur Therapie für das Erreichen einer kompletten Remission stehen bei B-Vorläufer-ALL neben der Chemotherapie gezielte Arzneimittel zur Verfügung. Hierzu gehören die Antikörper Blinatumomab und Inotuzumab Ozogamicin bei der B-Vorläufer-ALL, CAR-T-Zellen bei Patienten <25 Jahre, Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Dasatinib und Ponatinib bei der Ph+ ALL zur Verfügung.</p> <p>Insgesamt wird angestrebt, die Zweitlinienbehandlung bereits bei einem molekularen Rezidiv oder Therapieversagen zu initiieren, bevor das manifeste Rezidiv auftritt.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, GMALL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>Im Rezidiv nach einer allogenen Stammzelltransplantation sind die Heilungschancen geringer, eine Heilung ist aber nicht auszuschließen. Eingesetzt werden Arzneimittel, die entweder bisher nicht eingesetzt wurden, oder die in einer vorherigen Therapiesituation ein gutes Ansprechen mit einem akzeptablen Sicherheitsprofil gezeigt haben [1-3].</p> <p>Brexucabtagen Autoleucel ist ein auf genetisch modifizierten autologen Zellen basierendes Arzneimittel. Es besteht aus autologen T-Zellen, die <i>ex vivo</i> mit einem retroviralen Vektor transduziert wurden. Der Vektor enthält ein variables Maus-Anti-CD19-Einzelkettenfragment (scFv), verbunden mit der kostimulatorischen Domäne CD28 und der Signaldomäne CD3-zeta.</p> <p>Daten klinischer Studien zur Wirksamkeit von Brexucabtagen Autoleucel bei der r/r ALL sind in Tabelle 2 zusammengestellt.</p> <p><i>Tabelle 2: Brexucabtagen Autoleucel bei r/r ALL</i></p> <table border="1" data-bbox="165 938 1375 1206"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Pat.</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>OCR²</th> <th>RFÜ³</th> <th>ÜL⁴</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ZUMA-3 [4], Dossier</td> <td>Erwachsene, ab 26 Jahre</td> <td>-</td> <td>Brexucabtagen Autoleucel</td> <td>81</td> <td>53,4^{5,6}</td> <td>3,4^{5,6}</td> <td>23,1</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N – Anzahl Pat.; ² Overall Complete Remission - Rate kompletter hämatologischer Remissionen und kompletter Remissionen mit unvollständiger hämatologischer Erholung; ³ RFÜ – hämatologisches</p>	Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	OCR ²	RFÜ ³	ÜL ⁴	ZUMA-3 [4], Dossier	Erwachsene, ab 26 Jahre	-	Brexucabtagen Autoleucel	81	53,4 ^{5,6}	3,4 ^{5,6}	23,1	
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	OCR ²	RFÜ ³	ÜL ⁴										
ZUMA-3 [4], Dossier	Erwachsene, ab 26 Jahre	-	Brexucabtagen Autoleucel	81	53,4 ^{5,6}	3,4 ^{5,6}	23,1										

Stellungnehmer: DGHO, GMALL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
rezidivfreies Überleben in Monaten; ⁴ ÜL – Gesamtüberlebenszeit in Monaten; ⁵ Ergebnis für neue Therapie ; ⁶ bezogen auf die 58 Pat. der Phase-2-Studie mit zentraler Beurteilung;	

Stellungnehmer: DGHO, GMALL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Brexucabtagen-Autoleucel nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, GMALL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Brexucabtagen Autoleucel</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, entsprechend dem Orphan-Drug-Status von Brexucabtagen Autoleucel. Standard ist eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes, die sich an verfügbaren Daten und Expertenempfehlungen orientiert. Zum Standard der Therapie für das Erreichen einer kompletten Remission stehen bei B-Vorläufer-ALL gezielte Arzneimittel zur Verfügung. Hierzu gehören die Antikörper Blinatumomab und Inotuzumab Ozogamicin sowie Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Dasatinib und Ponatinib bei der Ph+ ALL sowie Chemotherapie.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Brexucabtagen-Autoleucel nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist ZUMA-3, eine multizentrische, offene Phase-I/II-Studie. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Zulassungsdaten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [4].</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer vergleicht die Daten mit einer retrospektiven, historischen Kontrolle. Aus dieser SCHOLAR-3-Studie wurden mittels Propensity Score</p>	

Stellungnehmer: DGHO, GMALL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Matching geeignete Pat. für einen Vergleich identifiziert. Auch diese Daten sind publiziert [5].	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Brexucabtagen-Autoleucel nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Überlebenszeit und Überlebensrate sind die entscheidenden Endpunkte bei Pat. mit r/r ALL. Die Überlebensrate der Gesamtkohorte lag nach 24 Monaten bei 48,2%, die mediane Überlebenszeit bei 23,1 Monaten. Insgesamt erhielten 11 Pat. (14%) eine allogene Stammzelltransplantation.</p> <p>In der historischen Kontrolle von SCHOLAR-3 lag die mediane Überlebenszeit bei 5,5 Monaten.</p>	<p>Das Gesamtüberleben war in der Studie ZUMA-3 definiert als Zeit vom Studieneinschluss bis zum Tod jeglicher Ursache. Zum Zeitpunkt des vorgelegten Datenschnitts (mediane Beobachtungsdauer: 25,1 Monate) waren in Bezug auf das FAS 50,6 % der Patientinnen und Patienten des verstorben. Der Kaplan-Meier-Schätzer zu Monat 24 betrug 48,2 % und das mediane Gesamtüberleben betrug 23,1 Monate.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten zum Gesamtüberleben nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GMALL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Remissionsrate</p> <p>Die Rate kompletter Remissionen mit oder ohne vollständige hämatologische Regeneration wurde aus der Phase-2-Studie berechnet, da hier eine zentrale Beurteilung vorgesehen war. Die Remissionsrate in dieser Kohorte von 58 Pat. lag bei 53,4%.</p>	<p>Der Endpunkt „vollständige Gesamtremission“ (OCR) war primärer Endpunkt der Studie ZUMA-3 und umfasste Patientinnen und Patienten, die eine CR, eine CRi oder eine allogene Stammzelltransplantation erreicht haben. Die Erhebung der CR und CRi erfolgte anhand der Kriterien von Cheson et a., 2007. In Phase II der Studie ZUMA-3 erfolgte die Beurteilung sowohl durch das ärztliche Prüfpersonal, als auch durch ein unabhängiges Review-Komitee, während in Phase I ausschließlich eine Beurteilung durch das ärztliche Prüfpersonal erfolgte.</p> <p>In Bezug auf das FAS erreichten 53,4 % (zentrale Begutachtung) bzw. 58,0 % (Begutachtung durch das ärztliche Prüfpersonal) der Phase II-Kohorte der Studie ZUMA-3 eine OCR.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der OCR nicht möglich.</p>

	<p>4. 3. 2. 2. Rezidivfreies Überleben</p> <p>Die mediane Dauer des Rezidivfreien Überlebens wurde ebenfalls aus der Phase-2-Studie berechnet, in der eine zentrale Beurteilung vorgesehen war. Hier lag die mediane Dauer bei 3,4 Monaten.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Brexucabtagen-Autoleucel nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität</p> <p>Im Dossier werden keine Daten zu Endpunkten der Lebensqualität präsentiert.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Brexucabtagen-Autoleucel nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Nebenwirkungen sind häufig. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten unter Brexucabtagen Autoleucel bei 95% der Pat. auf. Von besonderem Interesse sind Zytopenie (41%), neurologische Ereignisse (29%), Zytokinfreisetzungssyndrom (25%) und Infektionen (27%).</p>	<p>In der Studie ZUMA-3 trat bei allen Patientinnen und Patienten, die eine Brexucabtagen-Autoleucel-Infusion erhalten haben (Safety Analysis Set (SAS)), ein unerwünschtes Ereignis auf.</p> <p>Bezogen auf das SAS trat bei 78 % der Patientinnen und Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) auf. Am häufigsten wurden Gefäßerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems sowie Infektionen und Infestationen beobachtet.</p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE \geq Grad 3) traten insgesamt bei 97 % der Patientinnen und Patienten auf. Besonders häufig waren Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems, veränderte Laborparameter (MedDRA-Systemorganklasse „Untersuchungen“), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen.</p>

		<p>Relevante unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse waren Zytopenien, neurologische Ereignisse, Zytokin-Freisetzungssyndrom und Infektionen.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Endpunkte zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen nicht möglich.</p>
	<p>4. 4. Bericht des G-BA</p> <p>Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie „Rate kompletter Remissionen“ wird nicht als Parameter in der Zusammenfassung bewertet, ist allerdings die Voraussetzung für eine Heilung.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Brexucabtagen-Autoleucel nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Mit Brexucabtagen Autoleucel ist ein CAR-T-Zell-Produkt für die r/r ALL des Erwachsenen zugelassen. Die Zulassung für Erwachsene >26 Jahre schließt die bisherige Lücke, die aufgrund der Zulassung des CAR-T-Zell-Produktes Tisagenlecleucel nur für Pat. ≤25 Jahre entstanden war [6]. Da Pat. in der Altersgruppe unter 25 Jahren eine günstige Prognose haben und eher seltener Rezidiv entwickeln, stellt die Verfügbarkeit von CAR-T-Zellen für die größere Erwachsenen-Kohorte einen wesentlichen Fortschritt dar.</p> <p>Brexucabtagen Autoleucel führte bei mehr als der Hälfte der Pat. zu einer kompletten Remission. Etwa die Hälfte der Pat. lebte nach 2 Jahren. Diese Quote liegt weit oberhalb der bisherigen Erfahrungen für die in der Studie ausgewählte Patientenpopulation und auch weit oberhalb der Ergebnisse aus der historischen Kontrollpopulation SCHOLAR-3. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung ist zu diskutieren:</p> <p><u>Kontrollarm der Zulassungsstudie - Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p>	

	<p>Wie auch bei der bisherigen Zulassung von CAR-T-Zellen bei der r/r ALL fehlen Daten aus einer randomisierten Studie. Das Propensity Matching ist methodisch kein gleichwertiger Vergleich.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist hoch. Das Muster entspricht den bisherigen Erfahrungen mit Anti-CD19-CAR-T-Zell-Produkten. Häufig treten Fieber, Zytokinfreisetzungssyndrom und neurologische Symptome auf. Das in den Zentren inzwischen etablierte, differenzierte Management ermöglicht Interventionen bei leichten Symptomen und verhindert eine Eskalation der Komplikationen.</p> <p>Brexucabtagen Autoleucel ist eine hoch wirksame Therapie bei der r/r B-Zell-Vorläufer-ALL.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Brexucabtagen-Autoleucel nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
--	--	---

Literaturverzeichnis

1. Gökbuget N et al.: Akute Lymphatische Leukämie, Mai 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@view/html/index.html>
2. Fielding AK, Richards SM, Chopra Ret al.: Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. Blood 109:944-950, 2007. DOI:10.1182/blood-2006-05-018192
3. Gökbuget N, Stanze D, Beck J et al.: Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. Blood 120:2032-2041, 2012. [DOI:10.1182/blood-2011-12-399287](https://doi.org/10.1182/blood-2011-12-399287)
4. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. Lancet 398:491–502, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)01222-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01222-8)
5. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO et al.: Two-year follow-up of KTE-X19 in patients with relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukemia in ZUMA-3 and its contextualization with SCHOLAR-3, an external historical control study. J Hematol Oncol 15:170, 2022. DOI: [10.1186/s13045-022-01379-0](https://doi.org/10.1186/s13045-022-01379-0)

E. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Brexucabtagen-Autoleucel

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 6. Februar 2023

von 13:30 Uhr bis 14:18 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Finzsch

Frau Dr. Flach

Herr Holzer

Frau Reimeir

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Topp

Angemeldete Teilnehmende der **German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL):**

Frau Dr. Gökbuget

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Herr Dr. Schill

Frau Dr. Schrom

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

Frau Pedretti

Herr Dr. Bluhmki

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

Frau Dr. Kosmides

Frau Dr. Templin

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

Frau Dr. von Hoff

Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind jetzt bei der Anhörung Brexucabtagen-Autoleucel zur Behandlung der rezidierten oder refraktären B-Zell-Vorläufer akuten lymphatischen Leukämie. Wir haben es mit einem Orphan zu tun und demzufolge einer Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses, die vom 2. Januar dieses Jahres datiert. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Gilead Sciences GmbH, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia in einer gemeinsamen Stellungnahme, als weitere pharmazeutische Unternehmen Amgen GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Novartis, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Gilead Sciences müssten Herr Dr. Finzsch, Frau Dr. Flach, Herr Holzer und Frau Reimeir anwesend sein, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Topp – Fragezeichen, er hängt wahrscheinlich noch im Netz –, für German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) Frau Dr. Gökbüget, für Amgen Herr Dr. Schill und Frau Dr. Schrom, für Bristol-Myers Squibb Frau Pedretti und Herr Dr. Bluhmki, für Novartis Frau Dr. Kosmides – Fragezeichen – und Frau Dr. Templin, für den BPI Frau Dr. von Hoff und Herr Dr. Wilken und für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer einführen?

Herr Dr. Finzsch (Gilead Science): Guten Tag! Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann tun Sie es bitte, Herr Dr. Finzsch.

Herr Dr. Finzsch (Gilead Science): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, heute mit Ihnen über Brexucabtagen-Autoleucel – ich werde hierfür die Abkürzung Brexu-Cel verwenden, der Handelsname lautet Tecartus – zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie zu sprechen. Für die Indikation werde ich die Abkürzung ALL verwenden.

Zuerst möchte ich kurz meine Kolleginnen und meinen Kollegen vorstellen, die mich heute begleiten. Das sind Frau Reimeir aus dem Bereich Market Access, die für die Erstellung des Nutzendossiers zu Brexu-Cel verantwortlich ist, Frau Flach aus der Abteilung Medical Affairs betreut Brexu-Cel im Anwendungsgebiet ALL, und Herr Holzer ist als Biostatistiker tätig. Mein Name ist Markus Finzsch, und ich bin innerhalb der Market Access-Abteilung von Gilead für die Zelltherapie und Onkologie verantwortlich.

Zunächst eine kurze Einleitung zum Indikationsgebiet. Die rezidierte oder refraktäre ALL ist eine seltene und sehr aggressive Erkrankung des blutbildenden Systems bei Patienten aller Altersstufen. Unbehandelt führt die rezidierte oder refraktäre ALL binnen Wochen oder weniger Monate zum Tod der kranken Person. Da es aktuell keine Standardtherapie gibt, sind die Patientinnen und Patienten in einer sehr dramatischen Therapiesituation. Immuntherapien, die jüngst in der vorliegenden Indikation zugelassen wurden, bieten keine Heilung und können das Leben nur um weniger als ein Jahr verlängern. Dies lässt einen dringenden und weiteren Verbesserungsbedarf durch neue Therapien erkennen.

Laut der Onkopedia-Leitlinie sind das Erreichen einer kompletten Remission und die anschließende Stammzelltransplantation, sofern eine individuelle Eignung hierfür vorliegt, das Hauptziel bei der Therapie von Rezidivpatientinnen und -patienten mit ALL. Bisher stand eine

CAR-T-Zell-Therapie zur Behandlung der ALL nur für Patienten bis zu einem Alter von 25 Jahren zur Verfügung. Mit der Zulassung von Brexu-Cel am 2. September 2022 steht den erkrankten Personen über 25 Jahre nun erstmals eine CAR-T-Zell-Therapie zur Verfügung, die als wesentliche Therapieverbesserung angesehen werden kann.

Nun möchte ich zur Datenbasis für die Zulassung und Nutzenbewertung kommen: Brexu-Cel zur Behandlung der ALL wurde in der einarmigen Phase-I/II-Studie mit dem Studientitel „ZUMA-3“ untersucht. Gemäß zentraler Beurteilung erreichten von den in der Phase II eingeschlossenen Patientinnen und Patienten 53 Prozent eine vollständige Gesamtremission. Von den in beiden Phasen eingeschlossenen Patienten erreichten sogar 58 Prozent eine vollständige Gesamtremission gemäß Prüfarztbeurteilung. Basierend auf dem in der Nutzenbewertung herangezogenen Datenschnitt für die Phase I/II vom 23. Juli 2021 betrug bei diesem Patientenkollektiv das mediane Gesamtüberleben 23,1 Monate. Patientinnen und Patienten, die eine vollständige Gesamtremission erreicht hatten, wiesen ein medianes Gesamtüberleben von 47,7 Monaten auf.

Obwohl es sich bei der ZUMA-3 um eine einarmige Studie handelt, sprechen diese Ergebnisse für sich genommen bereits für eine deutlich bessere Chance auf ein längeres Überleben. Bezüglich der Sicherheit ähneln die in der ZUMA-3 aufgetretenen unerwünschten Ereignisse denen, die bereits bei anderen Studien zur CAR-T-Zell-Therapie identifiziert wurden. Dazu gehören das Zytokinreisetzungsyndrom, neurologische Ereignisse und Zytopenien. Die von mir genannten unerwünschten Ereignisse waren zumeist reversibel und beherrschbar.

Um eine Einordnung der Ergebnisse der ZUMA-3-Studie zu den bisherigen Therapieoptionen im Indikationsgebiet zu ermöglichen, wurden die Ergebnisse der ZUMA-3-Studie mit Daten aus der Kohortenstudie SCHOLAR-3 verglichen. Trotz der bekannten Limitationen des indirekten Vergleichs möchte ich darauf hinweisen, dass sich hierbei eine Reduktion des Sterberisikos um 52 Prozent ergeben hat. Auch mit Blick auf das potenziell hohe Verzerrungspotenzial sind wir der Überzeugung, dass insgesamt die klinisch relevanten Vorteile von Brexu-Cel überwiegen. Daher leiten wir bezüglich der Rate an vollständiger Gesamtremission, des Gesamtüberlebens sowie des rezidivfreien Überlebens einen beträchtlichen Zusatznutzen für Brexu-Cel ab.

Damit schließe ich und bedanke mich bei Ihnen, dass Sie uns die Zeit gegeben haben, dies kurz vorzustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Finzsch, für diese Einleitung. Sie haben die Limitationen angesprochen, die wir bei indirekten Vergleichen immer sehen. Meine erste Frage richtet sich an die Kliniker. Sie haben das gesehen, und teilweise sind Sie in Ihren Stellungnahmen darauf eingegangen. In dem vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten indirekten Vergleich wurden folgende potentielle Effektmodifikatoren als Kovariaten berücksichtigt: Alter, Geschlecht, ECOG-Performance-Status, Philadelphia-Chromosom-Status, prozentualer Anteil Knochenmarkblasten zu Baseline, Anzahl vorheriger Therapien, Präsenz extramedullärer Erkrankung zu Baseline oder vorherige allogene Stammzelltransplantation und primär refraktärer Status. Gibt es aus Ihrer Sicht im vorliegenden Anwendungsgebiet der rezidivierten oder refraktären B-Zell-Vorläufer ALL weitere relevante Effektmodifikatoren, die man noch betrachten könnte, betrachten müsste? Die Fragestellungen Überleben etc. pp. werden wir sicher separat im weiteren Verlauf zu diskutieren haben.

Dann würde mich interessieren, obwohl wir das schon vier- bis fünfmal diskutiert haben und das auch in Ihren Stellungnahmen zum Ausdruck kommt, aber ich hätte es gern im Protokoll, wie Sie das kurative Potenzial einer CAR-T-Zell-Therapie im Verhältnis zur allogenen Stammzelltransplantation im vorliegenden Anwendungsgebiet bewerten, damit wir das trotz aller methodischen Fragestellungen, mit denen wir uns in der nächsten halben Stunde mit Sicherheit beschäftigen werden, im Blick haben. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Keiner? – Herr Wörmann, Sie erbarmen sich?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, Frau Gökbuget möchte etwas dazu sagen. Entschuldigung, ich bin da ganz undemokratisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gökbuget, Sie müssen etwas sagen.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Zur ersten Frage, was die Confounder angeht: Das finde ich sehr breit definiert, und mir fällt, ehrlich gesagt, nichts ein, was man hätte noch weiter erheben können. Man kann immer wieder in die Tiefe gehen und sagen irgendwelche weiteren molekularen Charakteristika, aber die sind teilweise noch nicht einmal in der Standardtherapie geprüft, sodass ich sagen würde, das ist vollkommen ausreichend.

Ein Faktor, den man nicht fassen kann, wäre eine Art Selektion, die nicht überprüfbar ist, die ärztliche Entscheidung. Ist jemand dafür geeignet oder nicht? Bringe ich jemanden so weit, dass er CAR-T-Zellen erhalten kann usw.? Das sind Faktoren, die man nicht messbar machen kann, glaube ich. Aber alles, was messbar ist, ist meiner Meinung nach genannt worden, sogar weitergehend als das, was man vielleicht in der Praxis nicht heranziehen würde.

Zur zweiten Frage, der Transplantation: Das ist nicht wirklich der Vergleich. Der Vergleich ist nicht CAR-T-Zellen versus Transplantation, sondern die große Frage, die sich uns in der Praxis stellt, ist: Reichen CAR-T-Zellen, oder braucht man danach noch eine Transplantation? Diese Frage ist meiner Meinung nach in der Community offen. Es gibt verschiedene Diskussionen darüber, welche Faktoren bei der Entscheidungsfindung helfen könnten, aber das ist anhand dieser doch beschränkten Kohorte, wo relativ wenige Patienten transplantiert wurden, schwierig, weil als weiterer Faktor ins Spiel kommt, dass bei Patienten, die vortransplantiert sind – das ist ein gewichtiges Kriterium, wenn man an CAR-T-Zellen denkt, Rezidiv nach Transplan –, die Entscheidung, eine zweite Transplantation zu machen, eine ganz andere ist, viel schwerwiegender, als wenn der Patient noch nicht transplantiert wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer hat Fragen? Frau Holtkamp, dann Frau Blauwitz.

Frau Dr. Holtkamp: Vielleicht an Ihre Frage anknüpfend: Wie schätzen Sie das kurative Potenzial ein? Kann man die Patienten damit heilen? Es gibt inzwischen verschiedene CAR-T-Präparate. Bei einigen Indikationen scheint es kurativ zu sein, bei anderen eher nicht oder noch nicht. Wie schätzen Sie das in diesem Anwendungsgebiet mit Brexu-Cel ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gökbuget, Sie müssen.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Entschuldigung, diesen Aspekt Ihrer Frage hatte ich nicht bedacht. Das ist ein kurativer Aspekt. Zunächst muss man sagen, dass man für diese ZUMA-Studie sicherlich eine längere Nachbeobachtungszeit bräuchte, um das wirklich beantworten zu können. Ansonsten denke ich, dass die CAR-T-Zell-Therapien mit oder ohne nachfolgende Transplantation ein kuratives Potenzial haben. Das zeigen inzwischen die Real-World-Daten von anderen Produkten, die in großem Maßstab eingesetzt werden, zwar bei jüngeren Patienten, aber vieles würde ich für übertragbar halten, sodass ich von einem kurativen Potenzial ausgehe. Wenn man bedenkt, dass in der Studie sehr negativ selektionierte Patienten eingeschlossen wurden, sind die Daten noch höher einzuschätzen. Man könnte theoretisch annehmen, wenn man es früher im Ablauf der Therapie einsetzt, dass die Chancen noch besser werden. So war das jedenfalls bei den anderen Substanzen, die wir geprüft haben.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Noch als Ergänzung: Frau Holtkamp, wenn Sie die Überlebenskurve anschauen, liegt sie nach fünf Jahren ungefähr zwischen 40 und 45 Prozent. So ist die Rate der Langzeitüberleber. 14 Patienten sind allogent transplantiert worden. Das heißt, wir haben hier offensichtlich einen Effekt von zwei. Es kann nicht allein die allogene Transplantation sein, dann wäre das Plateau deutlich niedriger. Das ist genau das, was Frau Gökbuget eben verständlich erklärt hat. Wir haben hier offensichtlich zwei Effekte. Wir wissen nicht, ob wir beides brauchen.

Vielleicht noch einmal zur Erklärung, warum wir uns trotz aller Zurückhaltung über Tecartus so freuen: Wir hatten die unglückliche Situation, dass wir nur bis 25-Jährige mit CAR-T-Zellen behandeln konnten. Das war wirklich schrecklich; denn bei 26- und 27-Jährigen ging das nicht. Dass wir das jetzt in der Zulassung haben, ist ein Riesengewinn. Aber welches der beiden Elemente wir wirklich für jeden Patienten brauchen, wissen wir nicht gut genug.

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

Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich Frau Blauwitz und Frau Zaulig, beide Deutsche Krankenhausgesellschaft. Bitte schön, Frau Blauwitz.

Frau Blauwitz: Vielen Dank. – Meine erste Frage zielt auf die vollständige Gesamtremission ab. Die wurde in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Dazu würde ich gern – die Frage richtet sich an die Klinikerinnen – wissen, wie aus Ihrer Sicht der Stellenwert in dem Anwendungsgebiet ist. Sind aus Ihrer Sicht die CRi und die CR hier gleichzusetzen? – Erst einmal diese zwei Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Frau Gökbuget.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Ich kann wieder anfangen, und Herr Wörmann könnte ergänzen. Die Frage haben wir schon öfter diskutiert. Auch wenn das immer wieder infrage gestellt wird, denke ich, dass die CR ein sehr wichtiger Endpunkt ist, weil er bedeutet, dass der Patient erst einmal leukämiefrei ist, regeneriert ist, weniger Infektionsrisiken hat, das Krankenhaus verlassen kann usw. Das ist meiner Meinung nach ein klinisch relevanter Endpunkt.

CRi ist generell gleichzusetzen, wobei es besser ist, wenn man die minimale Resterkrankung zusätzlich hinzunimmt. Wenn ein Patient CRi hat, bedeutet das, dass die Regeneration in der Regel nicht vollständig ist. Wenn er aber gleichzeitig keine minimale Resterkrankung hat, spricht das dafür, dass er ein vollständiges Ansprechen hat. Aber wir haben bei einigen Patienten nach CAR-T-Zelltherapie doch längere Zytopenien, das ist einer der Effekte, die man da beobachtet. Aber für das Ansprechen würde ich CR und CRi zusammenführen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz: Die CRi wie CR zu werten, würden wir, glaube ich, insgesamt so sehen, auch in den Leitlinien. Wichtig ist die Besonderheit bei der ALL, dass wir mit Blinatumomab das erste Medikament hatten, das MRD-gesteuert eingesetzt wird. Es ist die Zulassung, dass, wenn Patienten Resterkrankung haben, Blinatumomab die Überlebenszeit verlängert. Insofern ist MRD der nächste Parameter, den wir bestimmen, eigentlich inzwischen auch routinemäßig. Für diesen Zweck hier ist CR und CRi korrekt, aber in der Klinik setzen wir MRD obendrauf.

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

Frau Blauwitz: Vielen Dank. Das beantwortet meine Fragen. Ich habe noch eine ergänzende Frage zur Indikationsstellung, zur Stammzelltransplantation, die ich hier anknüpfen kann: Meine Frage ist, ob das Erreichen der Gesamtremission die Grundvoraussetzung ist, oder gibt es auch Ausnahmen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gökbuget.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Die Chancen der Transplantation sind umso besser, je niedriger das Erkrankungsniveau ist. Die komplette Remission ist eine wichtige Voraussetzung. MRD-Negativität wäre noch besser. Es gibt immer verzweifelte Situationen, in denen man eine Transplantation ohne eine CR macht. Aber das ist die große Ausnahme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wieder eine kurze Ergänzung: Sehr kritisch dabei ist ein ganz anderer Teil, nämlich wie hoch das Risiko für eine Abstoßung ist. Wie gut ist der passende Spender, oder wie gut passt der? Im „Deutschen Ärzteblatt“ wird der Konsensus in den nächsten Wochen publiziert, in welchem Risiko wir die jeweilige Konstellation sehen, zehn von zehn, übereinstimmende Familienspender, Nichtfamilienspender. Der eine Punkt ist also der, den Frau Gökbüget sagte, und der zweite Punkt ist, wie hoch das Risiko ist, dass der Patient an Komplikationen schwersterkrankt oder vielleicht sogar stirbt. Insofern müssen beide Aspekte hinein. Aber die ALL-Frage hat Frau Gökbüget beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Blauwitz, sind Ihre Fragen beantwortet?

Frau Blauwitz: Ja, vielen Dank. Ich gebe an die Kollegin weiter.

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

Frau Zaulig: Guten Tag! Ich habe eine Frage an die Kliniker und eine Frage an den pU. Meine erste Frage an die Kliniker ist: Welchen Stellenwert hat MRD-Negativität bei diesen Patienten? Können Sie das noch einmal darlegen?

Frau Dr. Gökbüget (GMALL): Wie eben erwähnt, weiß man inzwischen, dass Patienten, die nicht MRD-negativ werden, nach wie auch immer gearteter Rezidivtherapie eine schlechtere Prognose haben. Das wird für die CAR-T-Zellen genauso zutreffen. Das ist ein wichtiger Parameter. Hämatologische CR heißt, es sind keine Blasten über 5 Prozent mehr mikroskopisch nachweisbar, und bereits bei 3 Prozent oder so fängt die MRD an. Das geht bis 0,01 Prozent. Je mehr Blasten Sie beseitigen, desto besser. Das Blastenniveau versus Prognose nach einer solchen Therapie ist ganz klar korreliert. Deshalb ist die CR der erste Schritt, noch besser ist eine MRD-Negativität, was aber auch nicht mit Heilung gleichzusetzen ist. Aber es sind zwei Schritte in Richtung Eradikation des leukämischen Klons. Die die Heilungschancen sind deutlich besser, je niedriger Sie kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Gökbüget. – Frau Zaulig.

Frau Zaulig: Vielen Dank. – Die Zweite Frage geht an die Kliniker, vielleicht kann der pU dazu auch ausführen. Der pU geht davon aus, dass eine vorherige Therapie mit Blinatumomab ein wichtiger prädikativer Faktor für die Behandlung einer nachfolgenden CAR-T-Zelltherapie sein könnte. Er bildet danach auch die synthetischen Kohorten SCR 1, SCR 2 und bezieht noch den Wirkstoff Inotuzumab ein. Bei Blinatumomab ist die Auffassung des pU aufgrund des Targets CD19 für uns nachvollziehbar, gegen das auch die CAR-T-Zellen gerichtet sind. Bei Inotuzumab ist das Target CD22. Würde es sich bei Brexucabtagene um ein Tandem-CAR-T handeln, die sowohl gegen CD19 als auch CD22 gerichtet sind, wäre die Gleichsetzung nachvollziehbar. Brexucabtagene ist kein bispezifisches CAR-T. Hier ist die Frage, ob die Kliniker das auch so sehen wie der pU, und inwiefern die beiden Wirkstoffe gleichzusetzen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Zaulig. Wer möchte antworten?

Frau Dr. Gökbüget (GMALL): Ich schlage vor, dass erst einmal der pharmazeutische Unternehmer sagt, warum das so gemacht wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte vom pU? – Da hält sich das Gedränge in übersichtlichen Grenzen.

Herr Dr. Finzsch (Gilead Science): Wir haben mit Blick auf die SCHOLAR-3-Studie versucht, das bisherige Therapieschehen so abzubilden, dass wir daraus Ableitungen vornehmen können. Ich glaube, die Molekularbiologie der jeweiligen Targets war vielleicht der zweite Schritt. Wir wollten mit der SCHOLAR-3-Studie den Vergleich zur bisherigen Therapielandschaft und die Vorteile, die Brexu-Cel hat, aufzeigen. Es ist vielleicht eher die methodische Herangehensweise und nicht die molekularbiologische Erklärung, die ich Ihnen jetzt liefern kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gökbuget, Sie haben sich bewegt.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Ich würde diese Diskussion gern etwas kommentieren, weil die in den klinischen Meetings auch immer wieder aufkommt, wie man vorbehandeln soll und ob es prognostisch ungünstig ist, wenn man erst Blinatumomab oder Inotuzumab gibt. Das ist sehr schwierig zu bewerten, weil das mit der Zahl der Therapielinien interferiert. Je mehr Therapielinien Sie vorher gegeben haben, desto schlechter ist es generell, egal, was man gegeben hat. Wenn Patienten vor CAR-T-Zellen schon Blinatumomab und Inotuzumab hatten, spricht das dafür, dass sie eine Art fortgeschritteneres Stadium und auf verschiedene Substanzen ein Therapieversagen entwickelt haben. Das ist von vornherein eine ungünstige Selektion, unabhängig davon, welche Substanzen das waren.

Die größeren Studien, die im JCO publiziert wurden, haben gezeigt, dass vor allem die Patienten nach CAR-T-Zellen schlechter laufen, die auf Blinatumomab nicht angesprochen und die noch eine hohe Tumorlast hatten. Man muss das, glaube ich, sehr differenziert betrachten. Es ist auch so, dass ein paar Patienten nach Blinatumomab einen Targetverlust haben und dann nicht mehr gut auf CAR-T-Zellen ansprechen. Aber es wurden sowieso nur CD19-positive Patienten behandelt. Ob eine Reduzierung des Targets aufgetreten ist, ist meiner Meinung nach noch nicht ausreichend untersucht. Bei Inotuzumab sind die Überlegungen, das könnte auch aufgrund der massiven Vorbehandlung des fortgeschrittenen Stadiums ungünstig sein. Das hat aber nichts mit dem Blockmechanismus der CAR-T-Zellen zu tun.

Ein zweiter Punkt, der immer einmal wieder diskutiert wird, ist, ob Substanzen, die eine komplette B-Zell-Aplasie verursachen, dazu führen, dass die CAR-T-Zellen nicht richtig stimuliert werden, wenn sie gegeben werden. Es gibt sehr widersprüchliche Daten zu Inotuzumab. Mir ist nichts bekannt, dass klar nachgewiesen wurde, dass das relevant ist. Dem gegenüber muss man die Daten stellen, dass die CAR-T-Zellen bei niedriger Tumorlast immer besser wirken. Wie viele B-Zellen man dafür braucht, ist meiner Meinung nach vollkommen unklar.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das ähnlich zusammenfassen. Die akute lymphatische Leukämie bei diesen erwachsenen Patienten ist auch eine heterogene Erkrankung mit ganz unterschiedlichen genetischen Voraussetzungen. Philadelphia-Chromosom haben Sie inzwischen von uns gelernt. Aber es gibt eine Vielzahl anderer genetischer Aberrationskonzeptionen, die die Prognose beeinflussen. Ich glaube, was Frau Gökbuget vorsichtig sagte und ich auch so formulieren würde: Wir sind nicht so weit, dass wir jetzt schon Gruppen aufgrund von Vortherapien definieren können, wo wir sagen würden, das dürfen wir oder das dürfen wir nicht. Wir haben, genau wie Sie es gemacht haben, natürlich rational gesagt, warum CD19-Expression relevant ist, aber es scheint viel mehr Faktoren zu geben, die dafür relevant sind. Ich glaube, wir würden uns nicht so weit aus dem Fenster hängen, jetzt schon ganz klare Kriterien festzulegen.

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

Frau Zaulig: Das macht das viel klarer. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar. Weitere Fragen bitte.

Frau Zaulig: Ich habe noch eine Frage an den pU.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Zaulig: Er hat die Aufteilung in die synthetischen Arme vorgenommen und dazu eine Tabelle in seiner Stellungnahme. Laut der Stellungnahme gehen Sie davon aus, dass SCR 1 Blinatumomab-naiv und Inotuzumab-naiv sind. SCR 2 sollen Blinatumomab- und Inotuzumab-erfahren sein. Für uns ist es nicht nachvollziehbar, wie Sie die Einteilung vorgenommen haben. Die SCR 1-Population erhält im weiteren Behandlungsverlauf Blinatumomab und Inotuzumab. Können Sie diese Aufteilung noch einmal erläutern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer kann das beantworten? – Herr Holzer, bitte.

Herr Holzer (Gilead Science): Ich kann die Frage gern übernehmen. Das Ganze hat man gemacht, um die Stichprobengröße zu erhöhen. Patienten, die ursprünglich Blinatumomab- und Inotuzumab-naiv waren, allerdings dann in der historischen Studie mit Blinatumomab therapiert wurden und anschließend einen Therapiewechsel hatten, wurden teilweise in den – wie Sie richtig sagen – synthetischen Kontrollarm 1 und teilweise in den synthetischen Kontrollarm 2 entsprechend ihrer tatsächlichen Vorbehandlung zu dem Zeitpunkt einerseits des Wechsels oder des Studieneinschlusses aufgeteilt. 20 Prozent hat man als Studieneinschluss naiv gewertet, was sie zum Studieneinschluss waren, und für 80 Prozent – das wurde zufällig ausgewählt – wurde der Wechsel als der neue Studienbeginn gewertet, und dementsprechend wurden sie als Blinatumomab-erfahren, was sie zum Zeitpunkt des Studienwechsels waren, in die Gruppe der Blinatumomab- und Inotuzumab-Erfahrenen gesetzt. Das Ganze hat man gemacht, um die Stichprobengröße zu erhöhen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Holzer. – Ergänzend dazu Frau Gökbüget.

Frau Dr. Gökbüget (GMALL): Ich wollte noch einmal das Thema der Vorbehandlungen aufgreifen. Man muss bedenken, wenn man das analysiert, dass sehr viele Patienten, gerade in den USA, bereits Blinatumomab und Inotuzumab in der Firstline erhalten, also als Teil der Standarderstlinientherapie, und inzwischen auch in Deutschland Blinatumomab in der MRD-Situation erhalten. Es wird relativ viele Patienten geben, die aktuell vorbehandelt sind. Im Hinblick auf die Relevanz des Ansprechens auf CAR-T-Zellen muss man immer den Abstand berücksichtigen. Wenn jemand zum Beispiel Blinatumomab erhalten hat, danach eine Stammzelltransplantation und dann rezidiert, kann diese vorhergehende Blinatumomab-Therapie keinen Effekt mehr haben. Das ist ein sehr kompliziertes Setting, was ich mir schwierig vorstelle, durch solche Analysen tatsächlich abzubilden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Gökbüget. – Frau Zaulig, beantwortet das Ihre Frage ansatzweise, vollständig, rudimentär?

Frau Zaulig: Ja, vielen Dank. Dass sie über den Wechsel noch einmal neu bewertet werden, war nicht ganz klar. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt Frau Holtkamp und Herrn Bilek. – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe noch eine Frage zur Altersgrenze. Sie haben gerade Ihrer Freude Ausdruck gegeben, dass es jetzt ab 26 Jahre zugelassen ist, womit eine wichtige Lücke gefüllt werde. Mich interessiert, wählen Sie auch eine obere Altersgrenze? Die Zulassung ist offen, und es sind sicherlich viele Betroffene im jüngeren Alter, aber es gibt auch noch einen Gipfel im höheren Alter. Sehen Sie diese Patienten auch als Kandidaten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Erst einmal ja. Ich glaube, der Punkt ist, dass wir mit diesem CAR-T-Zell-Produkt und den anderen eine deutliche Lernkurve haben. Sie haben mitbekommen: DLBCL. Wir können inzwischen differenzieren. Wir denken, dass es CAR-T-Zellprodukte mit mehr Nebenwirkungen gibt, vor allem CRS, das Cytokine Release Syndrom, aber auch neurologische Nebenwirkungen. Da fällt Tecartus nicht negativ auf. Die Nebenwirkungen scheinen eher geringer zu sein, als wir das von anderen Produkten kennen. Insofern würden wir auf keinen Fall eine Altersgrenze vorgeben wollen. Es geht wirklich um den allgemeinen Zustand des Patienten und um andere Therapieoptionen. Ich würde mich strikt gegen eine Altersgrenze wehren und denken, dass erfahrene Zentren, die das durchführen dürfen, den Allgemeinzustand bewerten müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Gökbüget, Sie sehen es ähnlich?

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Absolut. Das lässt sich allgemein nicht festlegen. Ich glaube, ein entscheidender Faktor wird sein, dass wir unabhängig vom Alter Patienten mit möglichst niedrigerer Tumorlast frühzeitig identifizieren, die von CAR-T-Zellen profitieren können, weil dann die Nebenwirkungen geringer sind.

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

Frau Dr. Holtkamp: Ja. Ich habe eine Anschlussfrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Man könnte dann auch Patienten behandeln, die gerade nicht für die allogene Transplantation infrage kommen. Ist das richtig? Es gibt dann eine Gruppe von Patienten, die zwar nicht für das eine infrage kommen, aber bei denen man schon CAR-T-Zellen in Erwägung ziehen würde. Das finde ich wichtig, weil das als wichtige Therapiealternative im Raum steht.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Ja, wohl wissend, dass wir nicht wissen, bei welchen Patienten wir auf die Transplantation verzichten können. Aber ja. Man darf auch nicht die Nebenwirkungen der Stammzelltransplantation unterschätzen, die ab einem gewissen Alter doch mit sehr hoher Toxizität assoziiert ist oder wenn man die Dosis reduziert gibt, mit nicht so guter Wirksamkeit. Aber dass wir da klare Kriterien hätten, davon sind wir, glaube ich, weit entfernt.

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

Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Herr Wörmann noch kurz, danach Herr Bilek und Herr Jantschak.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Auch noch für das Protokoll: Es gibt in Deutschland eine Gruppe von gut 20 Prozent der Patienten, für die es keinen Spender gibt. Natürlich ist diese Gruppe auch zu berücksichtigen. Insofern: Dann wäre bei Frau Holtkamp die Antwort deutlich ja, wenn die Alternative nicht vorhanden ist.

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

Herr Bilek: Schönen guten Tag zusammen! Ich habe mehrere Fragen zum indirekten Vergleich. Sie haben kurz etwas zur Therapiezuweisung erklärt, und ich würde gern etwas mehr über die Rationale in der generellen Herangehensweise wissen. Sie hatten ein exaktes Matching geplant und warum es nicht möglich war, die Ausgangspopulation noch einmal mit ihren Baselinecharakteristika separat darzustellen und darauf aufbauend, warum ein naiver indirekter Vergleich nicht möglich war. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Ich sehe wieder Herrn Holzer. Bitte schön.

Herr Holzer (Gilead Science): Die ganz genauen Abläufe kann ich nicht wiedergeben. Wir haben uns beim Verfassen des Nutzendossiers soweit es geht sehr stark an das prädefinierte SAP und den Studienbericht gehalten. Zur Frage, die Sie zu der Matchingstrategie gestellt haben: Da wurde von vornherein festgelegt, welche Strategien verwendet werden, wenn ein exaktes Matching nicht gefunden werden konnte, dass dann die entsprechenden Patienten weggefallen sind. Zu der Frage, warum wir die Baselinewerte nicht nachreichen konnten: Wir haben in der Stellungnahme die Patienten nachgereicht, die nicht im Matching aufgenommen wurden. Daraus kann man sich ableiten, wie gut das Matching funktioniert hat, sage ich einmal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Bilek, haben Sie eine Nachfrage?

Herr Bilek: Vielleicht noch: Sie haben gerade gesagt, dass das quasi nicht von Ihnen ist, sondern von einem Dienstleister oder Ähnlichem. Sie wissen nicht, warum ein indirekter Vergleich nicht möglich war?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Holzer.

Herr Holzer (Gilead Science): Dieser indirekte Vergleich, wie er durchgeführt wurde, war basiert auf fundierter Methodik zu Propensity Score Matching. Dementsprechend wurde er so durchgeführt, und so haben wir ihn dargestellt. Welche anderen Optionen noch bedacht waren, darüber habe ich keine Information.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Bilek, das hilft uns jetzt nur bedingt weiter.

Herr Bilek: Ja. Danke schön trotzdem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir nehmen das zur Kenntnis. Haben Sie weitere Fragen, Herr Bilek?

Herr Bilek: Nein, keine weiteren Fragen dazu.

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

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer auch zu diesem Themenkomplex. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurde von der EMA ein indirekter Vergleich auf der Basis eines Propensity Score Matchings diskutiert. Da ist meine Frage: Sind das dieselben Daten und Analysen, die uns im Dossier präsentiert wurden? Welche Relevanz hatte dieses Propensity Score Matching im Zulassungsprozess.

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

Herr Holzer (Gilead Science): Die Studie SCHOLAR-3, wie wir sie präsentiert haben, wurde als supportive Studie betrachtet und bei der EMA eingereicht, und zwar die Datenschnitt- und Analysesets, die wir auch im Dossier gezeigt haben. Das sind das Safety-Analyseset zum Datenschnitt vom 9. September 2020, die Daten zum Full-Analyseset zum Datenschnitt 23. Juli 2021 und die Daten vom Safety-Analyseset zum Datenschnitt 23. Juli 2021, wie wir es auch im Dossier hatten.

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

Herr Dr. Jantschak: Aber ein Vorteil im Gesamtüberleben auf der Basis dieser Propensity Score Analyse wurde von der EMA nicht antizipiert, wie ich das verstanden habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So habe ich es auch verstanden. Ich habe jetzt nur die Safety-Analyse und so etwas gehört. Die Frage ist: Hat die EMA den exakt gleichen Evidenzkörper einschließlich der Outcomes bezogen auf das Gesamtüberleben gehabt oder nur die drei von Ihnen erwähnten – ich sage einmal – eher im Bereich der Safety angesiedelten Dinge? Das ist eine spannende Frage, was auch die Bindungswirkung der Zulassung angeht.

Herr Dr. Finzsch (Gilead Science): Wir nehmen die Frage noch einmal mit, klären das en Detail genau ab und werden Ihnen die Information in den nächsten Tagen zukommen lassen. Dann können wir intern nachforschen, was wir der EMA zugrunde gelegt haben und was im Dossier stand.

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

Herr Dr. Jantschak: Danke.

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

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe noch eine Frage zum Nebenwirkungsspektrum. Brexu-Cel ist auch schon beim Mantelzelllymphom zugelassen. Sehen Sie in dieser Indikation irgendwelche grundsätzlichen Unterschiede, was die Nebenwirkungen und das Handling angeht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist eigentlich eine Frage an Herrn Topp, weil er beide Gruppen von Patienten intensiv behandelt hat. Es tut mir leid, dass er jetzt nicht dabei ist. In der Vordiskussion haben wir keine deutlichen Unterschiede gesehen. Man könnte theoretisch darüber nachdenken, dass die ALL potenziell einen meningealen Befall hat. Das heißt, die ALL kann sich anders als das Mantelzelllymphom auch in anderen Regionen, speziell im Bereich der Hirnhäute manifestieren. Das könnte einen Unterschied machen. Wenn man sich die reinen Zahlen anschaut, sind sie nicht höher. Das, was ich vorhin sagte, dass das Nebenwirkungsspektrum auf keinen Fall höher als das ist, was wir von anderen CAR-T-Zellprodukten gesehen haben, trifft so zu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gökbuget.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Ich möchte zu bedenken geben, dass wir in Deutschland bisher sehr wenige Patienten behandelt haben, weil die Substanz für die ALL nicht zur Verfügung stand. Insofern würde ich denken, dass man sich auf die publizierten und die vom pharmazeutischen Unternehmer vorliegenden Daten beziehen muss. Das Hauptproblem bei der ALL würde ich vom klinischen Aspekt her darin sehen, dass Patienten im massiven Progress oder mit sehr hoher Tumorlast behandelt werden. Das müsste man im Detail anschauen. Das könnte ein Unterschied gegenüber Lymphomen sein. Aber grob kulturisch sehe ich da auch keinen Unterschied.

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

Frau Dr. Holtkamp: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen? – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich habe eine kurze Verständnisfrage zum indirekten Vergleich an den pharmazeutischen Unternehmer. Ich weiß nicht, ob es viel bringt, aber ich versuche es einmal. Wir haben eben die Bildung der SCA-Population diskutiert, wobei bei mir einige Fragezeichen offengeblieben sind. Ich wollte Sie noch etwas zur Überlappung fragen. Wenn Sie dazu nichts sagen können, sagen Sie es gleich. Die Überlappung ist sozusagen vor dem Matching zwischen der interessierenden, also der CAR-T-Zellgruppe, die vor dem Matching noch 25 betrug, danach nur noch 20, und der historischen Kontrollgruppe, in der die Subpopulation 138 betrug, sehr gering. Die ist nur ganz randständig. Das kann man sich anschauen. Nach dem Matching sind in der Brexucabtagen-Gruppe 5 von 20 weggefallen, was eine ganze Menge ist, 20 Prozent, und in der anderen Gruppe sind auch nur noch 20 übrig. Da ist sie dann relativ hoch.

Wir versuchen, einen Vergleich dagegen zu machen, was der Standard im Anwendungsgebiet ist. Diesen Vergleich versucht man, durch den indirekten Vergleich in irgendeiner Art und Weise zu ermöglichen. Sie sehen Sie bei dieser extrem geringen Überlappung vor dem Matching und dem draus resultierenden Verlust vieler nicht gematchter Patienten eine halbwegs vernünftige Möglichkeit, aus dieser künstlichen Population eine Aussage abzuleiten, die man für den Vergleich jetzt hat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer kann, möchte, fühlt sich berufen? – Herr Holzer, bitte.

Herr Holzer (Gilead Science): Danke für die Frage. Wie Herr Finzsch eingangs erwähnt hat, sehen wir Limitationen. Nichtsdestotrotz halten wir den indirekten Vergleich für notwendig und für die bestmögliche Evidenz, um die Ergebnisse dennoch einordnen zu können. Wie gesagt, wir sehen Limitationen. Die haben wir, dennoch muss eine Bewertung möglich sein. Dazu dient der indirekte Vergleich. Dafür ist das Propensity Score Matching gewählt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, das reicht. Okay. Danke schön. Ich sehe keine weiteren Fragen. Ich nehme an, Herr Finzsch, Sie fassen zusammen. Wenn Sie das möchten, haben Sie das Wort.

Herr Dr. Finzsch (Gilead Science): Vielen Dank für die gute Diskussion und die zahlreichen Fragen, auch wenn wir schlussendlich nicht alle Punkte klären konnten. Die reichen wir gern nach. Ich denke, dass wir einen sehr guten Überblick über die Besonderheiten in der Therapie der ALL erhalten haben und welchen Stellenwert Brexucabtagen hat und welcher ihm zukommt. Begrifflichkeiten wie „ein Gewinn“ wurden genannt oder dass Brexucabtagen eine Lücke schließt. Vielen Dank für die gute Diskussion, auch wenn noch Punkte offen sind, die wir gern nachreichen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Herzlichen Dank vor allem an die beiden klinischen Experten und an diejenigen, die Fragen gestellt und Antworten gegeben haben. Wir werden das zu berücksichtigen haben. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche denjenigen, die uns verlassen, einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 14:18 Uhr