

# Zusammenfassende Dokumentation

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

Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen

Vom 5. August 2021

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	15
4.	Verfahrensablauf.....	15
5.	Beschluss .....	17
6.	Anhang .....	27
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	27
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>35</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	35
2.	Bewertungsentscheidung.....	35
2.1	Nutzenbewertung .....	35
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>36</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	37
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	41
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	42
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	42
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	44
5.1	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH.....	44
5.2	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V. ....	107
5.3	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.....	111

5.4	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	120
5.5	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	125
5.6	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	131
5.7	Stellungnahme der Celgene GmbH.....	136
5.8	Stellungnahme der DGHO, DAG HSZT, GLA .....	141
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>161</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	161

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

### **1. Rechtsgrundlage**

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

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. 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 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens 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 gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem

maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

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

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen ist der 15. Februar 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 15. Februar 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom 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 und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Mai 2021 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G21-08) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen nicht abgestellt.

### **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

#### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Tecartus) gemäß Fachinformation**

Tecartus wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 05.08.2021):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

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

#### Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Zur Bewertung des Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer Daten der einarmigen pivotalen Zulassungsstudie ZUMA-2 dargelegt. Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer zudem einen indirekten Vergleich zur Studie ZUMA-2 basierend auf einer Metaanalyse externer Kontrollstudien dargestellt. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer weiterhin ein indirekter Vergleich zur Studie ZUMA-2 auf Basis der externen Kontrollstudie SCHOLAR-2 nachgereicht.

#### *Studie ZUMA-2*

Bei der Studie ZUMA-2 handelt es sich um eine einarmige Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von autologen Anti-CD19-transduzierten CD3-positiven Zellen (KTE-X19) bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom.

Eingeschlossen wurden Patienten mit einem pathologisch bestätigten Mantelzell-Lymphom mit dokumentierter Cyclin-D1-Überexpression oder mit dokumentierter Translokation t(11;14), welche bis zu fünf vorherige Therapien erhalten haben, darunter eine Anthrazyklin oder Bendamustinhaltige Chemotherapie, einen anti-CD20 gerichteten monoklonalen Antikörper und einen BTK-Inhibitor (Acalabrutinib oder Ibrutinib).

Die Patienten wurden in zwei Kohorten eingeteilt. In Kohorte 1 sollten Patienten mit  $2 \times 10^6$  Zellen pro kg Körpergewicht behandelt werden, wobei auch 10 Patienten eingeschlossen werden sollten, welche mit Axicabtagen Ciloleucel behandelt werden. Für die in Kohorte 2 eingeschlossenen Patienten war eine Dosierung von  $0,5 \times 10^6$  Zellen vorgesehen. Für die Nutzenbewertung relevant sind nur die Patienten aus Kohorte 1, welche mit der zulassungskonformen Dosierung autologer Anti-CD19-transduzierter CD3-positiver Zellen behandelt worden sind.

Die Studie gliederte sich in mehrere Studienabschnitte auf. Sie startete mit einer Screening-Phase, innerhalb welcher 97 Patienten identifiziert wurden. Von diesen wurden nachfolgend 74 Patienten in Kohorte 1 (nachfolgend FAS-Population) und 17 Patienten in Kohorte 2 eingeschlossen und eine Leukapherese durchgeführt. Daran anschließend konnte nach ärztlichem Ermessen eine Brückenchemotherapie durchgeführt werden. Erlaubte Therapieoptionen für die Brückenchemotherapie waren Dexamethason, Ibrutinib und Acalabrutinib. Die Brückenchemotherapie musste 5 Tage vor Beginn der Konditionierungsphase abgeschlossen sein. 38 % der FAS-Population hatte eine Brückenchemotherapie erhalten.

Nach konditionierender Chemotherapie mit Fludarabin + Cyclophosphamid erfolgte stationär im Krankenhaus die Verabreichung des Prüfproduktes: 68 Patienten der Kohorte 1 erhielten eine Infusion autologer Anti-CD19-transduzierter CD3-positiver Zellen (KTE-X19). Diese stellen die mITT-/Sicherheitspopulation dar. Im Median lag bei diesen eine Zeit von 27 Tagen zwischen Studieneinschluss / Leukapherese und Infusion autologer Anti-CD19-transduzierter CD3-positiver Zellen (KTE-X19) vor. 6 Patienten brachen die Studie vor Erhalt der Infusion ab. Gründe waren Tod (n = 4), Rücknahme der Einverständniserklärung (n = 1) und andere (n = 1).

In der nachfolgenden Post-Treatment-Phase, innerhalb welcher eine Nachbeobachtung bis 3 Monate nach CAR-T-Zell-Infusion vorgesehen war, erfolgte eine vollständige Erfassung aller unerwünschten Ereignisse (UE)/ schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE). Nach diesen 3 Monaten gingen die Patienten regelhaft in die bis zu 15 Jahre andauernde Langzeitbeobachtungsphase über. Innerhalb dieser fokussierte sich die Nachbeobachtung auf Überleben, Erkrankungsstatus und innerhalb der ersten 24 Monate ebenfalls auf spezifische UE/SUE.

Patienten, welche zu Monat 3 ein komplettes oder teilweises Ansprechen zeigten und bei denen nachfolgend ein Progress auftrat, konnten erneut einer CAR-T-Zellinfusion zugeführt werden.

Die Patienten der FAS-Population waren im Median 65,0 Jahre alt. 84% der eingeschlossenen Patienten waren männlich. Die Patienten wiesen einen ECOG-Performancestatus von 0 (64 %) oder 1 (36 %) auf. Bei 54 % der FAS-Population lag morphologisch ein klassisches und bei 26 % ein blastoides Mantelzell-Lymphom vor. Bei 49 Patienten der FAS-Population war der biologische Marker Ki-67 bestimmt worden. Von diesen wiesen 40 Patienten einen Ki-67  $\geq$  30 % auf. In der FAS-Population wiesen 18 % der Patienten ein hohes, 41 % ein mittleres und 39 % ein niedriges Risiko gemäß s-MIPI (vereinfachter MCL Internationaler Prognostischer Index) auf.

18 % der Patienten der FAS-Population hatte zuvor zwei Vortherapien, 46 % drei Vortherapien, 20 % vier Vortherapien und 15 % bereits fünf Vortherapien erhalten. 42 % der Patienten waren bereits mit einer autologen Stammzelltransplantation behandelt worden.

Die Studie wurde in 33 Zentren überwiegend in den USA sowie in Frankreich, Deutschland und Niederlande durchgeführt wird. Die Studie wurde im Mai 2016 gestartet und ist derzeit noch laufend.

Im Dossier hatte der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Datenschnitte vom 24. Juli 2019 (primäre Analyse) und vom 31. Dezember 2019 (Update-Analyse auf Verlangen der EMA) vorgelegt. Die mediane Nachbeobachtungsdauer ab Infusion betrug zu diesen Datenschnitten 10,3 bzw. 14,2 Monate.

Innerhalb des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse des Datenschnittes vom 31. Dezember 2020 nachgereicht. Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers handelt es sich hierbei um eine präspezifizierte Update-Analyse, deren Daten zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht verfügbar waren. Die mediane Nachbeobachtungsdauer ab Infusion betrug zu diesem Datenschnitt 25,5 Monate. Aufgrund der längeren Nachbeobachtungsdauer wird in der Nutzenbewertung vorrangig auf diesen Datenschnitt abgestellt.

#### *Indirekter Vergleich - Metaanalyse*

Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier einen indirekten Vergleich mittels Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) basierend auf einer Metaanalyse acht

externer Kontrollstudien dargelegt. Es handelt sich hierbei um die Studien Dreyling et al. 2016, Epperla et al. 2017, Eyre et al. 2019, Jain et al. 2018, Martin et al. 2016, McCulloch et al. 2020, Regny et al. 2019 und Wang et al. 2017. Dabei wurden für den Vergleich des Gesamtüberlebens vier Studien, des Progressionsfreien Überlebens zwei Studien und der Objektiven Ansprechrates acht Studien herangezogen.

Nur bei der Studie von Dreyling et al. 2016 handelt es sich um eine klinische Studie mit ähnlichen Einschlusskriterien wie der Studie ZUMA-2, wobei auch für die relevante Subgruppe der Studie Dreyling keine Baseline-Charakteristika vorliegen. Insgesamt fehlen für die Studien der Metaanalyse detaillierte Angaben unter anderem zu Einschlusskriterien, Patientenfluss, Baseline-Charakteristika und Operationalisierung der Endpunkte, welche notwendig wären um eine Vergleichbarkeit zur Studie ZUMA-2 nachzuweisen. Es ist davon auszugehen, dass aufgrund der Einschlusskriterien in der Studie ZUMA-2 eine fittere Population abgebildet ist als in den externen Kontrollstudien. Infolge fehlender Daten kann innerhalb des MAICs keine adäquate Adjustierung unter Berücksichtigung aller relevanten Effektmodifikatoren und prognostischer Faktoren erfolgen. Somit kann auf Basis der vorgelegten Analysen ein valider, kausaler Effekt nicht abgeschätzt werden. Aufgrund dessen wird der indirekte Vergleich zur Metaanalyse in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

#### *Indirekter Vergleich - SCHOLAR-2*

Der pharmazeutische Unternehmer hat innerhalb des Stellungnahmeverfahrens einen indirekten Vergleich zu der Studie SCHOLAR-2 nachgereicht. Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers waren die Daten der Studie SCHOLAR-2 zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht verfügbar.

Bei der Studie SCHOLAR-2 handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, für welche individuelle Patientendaten aus Patientenakten in Zentren in Dänemark, Deutschland, Spanien, Italien, Schweden und Großbritannien extrahiert wurden. Die Zentren waren anhand a priori definierter Einschlusskriterien selektiert. Zum Teil wurden auch Daten aus einem Register des European MCL Network berücksichtigt, wobei bei diesen unklar ist, ob diese retrospektiv erhoben worden sind.

In die Studie SCHOLAR-2 wurden Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom eingeschlossen, welche im Zeitraum Juli 2012 – Juli 2018 eine BTK-Therapie erhalten hatten und auf diese progredient waren oder diese aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrachen. Desweiteren mussten die Patienten nach der BTK-Therapie erneut aktiv therapiert worden sein, wobei sie keine CAR-T-Therapie oder andere genetisch modifizierte Therapie erhalten haben durften. Im SAP zum indirekten Vergleich wurde zudem hinsichtlich der Vergleichbarkeit zur Population der ZUMA-2-Studie definiert, dass der ECOG-Status (0-1), keine vorherige allogene Stammzelltransplantation, nicht mehr als fünf vorherige Therapielinien, sowie eine Behandlung mit Anthrazyklin- oder Bendamustin-haltige Chemotherapie und Anti-CD20-monoklonale Antikörpern als wichtige Kriterien zu berücksichtigen sind. Da davon ausgegangen wurde, dass die Anwendung jedoch zu einer deutlichen Reduzierung des Stichprobenumfangs führen würde, sollte nur der ECOG-Status als Ein-/Ausschlusskriterium berücksichtigt werden und die weiteren Faktoren innerhalb von Sensitivitätsanalysen adressiert werden. Aufgrund einer zu kleinen Stichprobe der Hauptanalyse wurden diese jedoch nicht durchgeführt. Vor dem Hintergrund der weiteren Ein-/Ausschlusskriterien ist davon auszugehen, dass ein nicht vernachlässigbarer Anteil der Patientenpopulation der Studie SCHOLAR-2 nicht der Population der Studie ZUMA-2 entspricht.

Der pharmazeutische Unternehmer hat 2 Kohorten in der Studie SCHOLAR-2 für den indirekten Vergleich definiert. Studienteilnehmer, die einen ECOG-Status von 0 oder 1 aufwiesen und die erste auf den BTK-Inhibitor folgende Therapie nicht nach dem 30. Juni 2019

begonnen haben, wurden in die Initial-line-Kohorte aufgenommen (n = 59). In die Period-prevalence-Kohorte wurden Studienteilnehmer eingeschlossen, welche eine (nicht zwangsläufig direkt) auf den BTK-Inhibitor-folgende Therapie zwischen dem 1. November 2015 und 31. Juli 2018 (entspricht dem Zeitraum vom Start der ZUMA-2 Studie bis ca. 12 Monate vor Zeitpunkt der primären Analyse) begonnen haben (n = 40). Da in der Studie ZUMA-2 ebenfalls nicht allein die direkt auf den BTK-Inhibitor folgende Therapielinie untersucht wurde und eine bessere Übereinstimmung der Beobachtungszeit vorliegt, erscheint von den definierten Kohorten die Period-Prevalence-Kohorte am geeignetsten für die Nutzenbewertung.

Hinsichtlich der Baselinecharakteristika unterscheiden sich die Populationen der ZUMA-2-Studie und der Period-Prevalence-Kohorte der SCHOLAR-2 insbesondere hinsichtlich der Anzahl der Vortherapien, des Geschlechts, des Krankheitsstadiums, des ECOG-Status, einer extranodalen Erkrankung, Knochenmarksbeteiligung und dem Vorhandensein von B-Symptomen. Es fehlen Angaben zu den relevanten prognostischen Faktoren Ki-67, MIPI und Morphologie.

Insgesamt liegen dem indirekten Vergleich zwischen den Studien ZUMA-2 und SCHOLAR-2 erhebliche Unsicherheiten zugrunde, die insbesondere aus der Frage einer hinreichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und der geringen Stichprobengröße der Studie SCHOLAR-2 resultieren.

Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheiten liegt der vergleichende Effektschätzer zudem nicht in einer Größenordnung, um daraus hinreichend sicher einen Effekt ableiten zu können. Der indirekte Vergleich ist somit nicht geeignet, um Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens treffen zu können.

## Ergebnisse der Studie ZUMA-2

### Mortalität

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist in der Studie ZUMA-2 operationalisiert als Zeit von der Verabreichung der Studienmedikation bis zum Tod jedweder Ursache für Analysen zur modifizierten ITT (mITT)-Population und im Inferential Analysis Set (IAS) bzw. für das Full Analysis Set (FAS) als Zeit vom Studieneinschluss bis zum Tod. Für die Nutzenbewertung wird die auf das Full Analysis Set bezogene Operationalisierung herangezogen.

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 31.12.2020 war die mediane Überlebenszeit nicht erreicht. 32 (43 %) der Patienten waren zu diesem Zeitpunkt verstorben.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Ergebnisse zur Mortalität nicht möglich.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das progressionsfreie Überleben ist vorliegend operationalisiert als Zeit von der CAR-T-Zellinfusion bis zum Tod oder zum Eintritt einer Progression bewertet durch ein unabhängiges radiologisches Review-Komitee gemäß Lugano-Kriterien als auch durch Beurteilung durch ärztliches Prüfpersonal gemäß IWG-Responsekriterien.

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 31.12.2020 hatten bezogen auf das Inferential-Analysis-Set 27 (45 %) der Patienten ein Ereignis erlitten.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IWG-Responsekriterien bzw. Lugano-Kriterien und



damit nicht primär symptombezogen, sondern vorwiegend mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

### *Komplettes Ansprechen*

Der Endpunkt „Komplettes Ansprechen“ stellt in der Studie ZUMA-2 eine Teilkomponente des Endpunktes „Bestes Objektives Ansprechen“ dar.

Die Auswertung erfolgte sowohl basierend auf den Lugano-Kriterien durch ein unabhängiges radiologisches Review-Komitee als auch basierend auf den IWG-Responsekriterien durch Beurteilung des ärztlichen Prüfpersonals.

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 31.12.2020 wiesen 46 (62 %) der Patienten ein komplettes Ansprechen (Bewertung durch das ärztliche Prüfpersonal) auf.

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

### *EQ-5D VAS*

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie ZUMA-2 anhand der visuellen Analogskala des EuroQoL-5-Dimensions erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer hat Responderanalysen basierend auf einer Verschlechterung um 10 Punkte vorgelegt. Dies entspricht nicht einer Responderschwelle von 15 % und war nicht präspezifiziert. Es ist zudem unklar, ob bei der Berechnung des prozentualen Anteils an Personen mit einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte nur Personen berücksichtigt worden sind, für die zu beiden Messzeitpunkten Angaben vorliegen. Vor diesem Hintergrund werden die Daten in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Zudem liegen kontinuierliche Auswertungen zur Veränderung zur Baseline vor. Zu Monat 3 lag eine Veränderung von -2,4 im Vergleich zur Baseline vor.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich.

### Lebensqualität

In der Studie ZUMA-2 wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

### Nebenwirkungen

In der Studie ZUMA-2 war eine vollständige Erfassung aller unerwünschten/schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vom Zeitpunkt des Studieneinschlusses und somit der Durchführung der Leukapherese bis 3 Monate nach Verabreichung des CAR-T-Zellproduktes bzw. Ausscheiden aus der Post-Treatment-Phase vorgesehen. Daran anschließend beschränkte sich die Erfassung selektiv auf spezifische UE/SUE (z.B. neurologische UE/SUE, hämatologische UE/SUE, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und sekundäre Malignitäten) im Zeitraum bis 24 Monate nach CAR-T-Zellinfusion oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Bei Patienten, welche keine CAR-T-Zellinfusion erhalten haben, sollte die Erfassung bis 30 Tage nach der letzten studienspezifischen Behandlung erfolgen.

UE, die nach der CAR-T-Zell-Infusion aufgetreten sind, wurden als Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) auf Basis der mITT-/Sicherheitspopulation ausgewertet.

Nach Infusion der autologen Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (KTE-X19) hatte jeder Patient mindestens ein unerwünschtes Ereignis erlitten. 67 (99 %) der Patienten wiesen ein schweres UE Grad  $\geq 3$  (nach CTCAE bzw. Zytokinfreisetzungssyndrom nach Lee et al. 2014) auf. Bei 48 (71 %) der Patienten trat nach der CAR-T-Infusion ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf.

Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) mit Inzidenz  $\geq 5\%$  und  $> 1$  Ereignis waren am häufigsten in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ vorhanden. Unter den schwerwiegenden UE mit Inzidenz  $\geq 5\%$  und  $> 1$  Ereignis traten am häufigsten „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ auf.

Als UE von besonderem Interesse wurden Zytokin-Freisetzungssyndrom (91 % der Patienten), Neurologische Ereignisse (63 %), Zytopenien (Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie) (96 %), Infektionen (53 %) sowie Hypogammaglobulinämie (21 %) identifiziert.

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

### Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Autologen Anti-CD19-transduzierten CD3-positiven Zellen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-) Inhibitor einschließen, werden die Ergebnisse der pivotalen einarmigen Phase II-Studie ZUMA-2 herangezogen. Diese umfassen Daten zur Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen. Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargelegte indirekte Vergleich gegenüber einer Metaanalyse aus acht externen Studien sowie der im Stellungnahmeverfahren vorgelegte indirekte Vergleich gegenüber der Studie SCHOLAR-2 sind jeweils nicht geeignet, um Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens abzuleiten.

In Bezug auf die Metaanalyse fehlen relevante Angaben, um eine Vergleichbarkeit zur Studie ZUMA-2 feststellen zu können.

Dem indirekten Vergleich zwischen den Studien ZUMA-2 und SCHOLAR-2 liegen erhebliche Unsicherheiten zugrunde, die insbesondere aus der Frage einer hinreichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und der geringen Stichprobengröße der Studie SCHOLAR-2 resultieren.

Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheiten liegt der vergleichende Effektschätzer zudem nicht in einer Größenordnung, um daraus hinreichend sicher einen Effekt ableiten zu können. Der indirekte Vergleich ist somit ebenfalls nicht geeignet, um Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens treffen zu können.

Zusammenfassend werden die vorliegenden Ergebnisse in der Gesamtschau in ihrem Ausmaß als nicht quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

### Aussagekraft der Nachweise

Der vorliegenden Nutzenbewertung liegen Daten der einarmigen Studie ZUMA-2 zugrunde. Es liegt kein adäquater Vergleich vor.

Die Aussagesicherheit wird mit einem Anhaltspunkt bewertet, weil nur eine einarmige Studie vorliegt und eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist.

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 des neuen Arzneimittels Tecartus® mit dem Wirkstoff autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen.

Tecartus® wurde als Orphan Drug und unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Tecartus® ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen.

Für die Nutzenbewertung wurden Ergebnisse der noch laufenden, einarmigen Studie ZUMA-2 zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vorgelegt.

In Bezug auf den indirekten Vergleich auf Basis einer Metaanalyse fehlen relevante Angaben, um eine Vergleichbarkeit zur Studie ZUMA-2 feststellen zu können.

Dem indirekten Vergleich zwischen den Studien ZUMA-2 und SCHOLAR-2 liegen erhebliche Unsicherheiten zugrunde, die insbesondere aus der Frage einer hinreichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und der geringen Stichprobengröße der Studie SCHOLAR-2 resultieren.

Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheiten liegt der vergleichende Effektschätzer zudem nicht in einer Größenordnung, um daraus hinreichend sicher einen Effekt ableiten zu können. Der indirekte Vergleich ist somit nicht geeignet, um Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens treffen 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 Tecartus® ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Das Vorgehen zur Ermittlung der Patientenzahlen ist rechnerisch nachvollziehbar. Jedoch liegen Unsicherheiten vor, welche auch unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Informationen bestehen bleiben. Diese betreffen insbesondere die Repräsentativität der Stichprobe der analysierten Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom in der Dritt- und Viertlinie (Patientengruppen 1a und 1b) sowie die vorgenommene Hochrechnung auf die GKV-Zielpopulation.

## **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: Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Juni 2021):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tecartus-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/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 Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen 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 Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

Durch parallel ergangenen Anwendungsbeschluss vom 5. August 2021 wird klargestellt, dass der Beschluss vom 17. September 2020 über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien auch im Rahmen von Infusionen von Autologen Anti-CD-19-transduzierten CD3-positiven Zellen bei B-Zell-Lymphomen mit der Diagnose C83.1 nach ICD-10-GM-2021 Anwendung findet.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zum Abgabepreis aus Modul 3 des Dossiers.

Tecartus wird nur an entsprechende qualifizierte, stationäre Behandlungseinrichtungen abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers zu Grunde gelegt.

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

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel				
Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen	Einmalgabe	1	1	1

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient	Verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen	$10^6 - 2 \times 10^6/\text{kg}^2$	$10^6 - 2 \times 10^6/\text{kg}$	1 Einzel-Infusions-beutel	1	1 Einzel-Infusions-beutel

### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis) <sup>3</sup>	Mehrwertsteuer	Kosten
Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen	1 Einzel-Infusions-beutel	360 000,00 €	0 € <sup>4</sup>	360 000,00 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2021

#### 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

<sup>2</sup> Für Patienten über 100 kg beträgt die Maximaldosis  $2 \times 10^8$  CAR-positive, lebensfähige T-Zellen.

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

<sup>4</sup> Gemäß den Angaben des Unternehmers ist das Arzneimittel von der Mehrwertsteuer befreit.

zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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

Bei Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen 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.

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 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>5</sup>

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.

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 Lymphodepletion							
Cyclophosphamid 500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg an Tag 5,4 und 3 vor der Infusion	1 x 1 000 mg	39,27 €	1,77 €	1,56 €	35,94 €	3	107,82 €
Fludarabin 30 mg/m <sup>2</sup> = 57 mg an Tag 5,4 und 3 vor der Infusion	1 x 50 mg	118,26 €	1,77 €	5,09 €	111,40 €	3	668,40 €

<sup>5</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

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
Prämedikation							
Paracetamol 1 x 500 - 1 000 mg	10 TAB à 500 mg	1,06 € <sup>6</sup>	0,05	0,04	0,97 €	1	0,97 €
Diphenhydramin 1 x 12,5 - 25 mg	10 TAB à 10 mg	2,58 € <sup>6</sup>	0,13	0,03	2,42 €	1	2,42 €

### 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 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **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 15. Februar 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 4 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 17. Mai 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren

<sup>6</sup>Festbetrag

eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Juni 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 21. Juni 2021 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten wurde am 9. Juli 2021 vorgelegt.

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 27. Juli 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. August 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	11. Mai 2021	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	15. Juni 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. Juni 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	29. Juni 2021 14. Juli 2021 21. Juli 2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juli 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. August 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. August 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## 5. Beschluss



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

#### **Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Mantelzell-Lymphom, vorbehandelte Patienten)**

Vom 5. August 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. August 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Juli 2021 (BAnz AT 13.08.2021 B3), wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen wie folgt ergänzt:**

## **Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen**

Beschluss vom: 5. August 2021  
In Kraft getreten am: 5. August 2021  
BAnz AT 26.08.2021 B3

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 14. Dezember 2020):**

Tecartus wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. August 2021):**

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

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

Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen sind 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 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-) Inhibitor einschließen

### **Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen:**

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

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

Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-) Inhibitor einschließen

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	nicht bewertbar
Morbidität	n.b.	nicht bewertbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	nicht bewertbar
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie ZUMA-2: Nicht-kontrollierte, multizentrische Phase-II-Studie

Datenschnitt vom 31.12.2020, sofern nicht anders indiziert

### Mortalität

Endpunkt	Full Analysis Set N = 74
	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
<b>Gesamtüberleben</b>	
Datenschnitt 31.12.2020	NR [25,9; NE] 32 (43)
Rate Gesamtüberleben	Kaplan-Meier-Schätzer (%) [95%-KI]

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 17.05.2021) sowie dem Amendment vom 09.07.2021, sofern nicht anders indiziert.

zu Monat 3	91,8 [82,7; 96,2]
zu Monat 6	83,6 [72,9; 90,3]
zu Monat 9	78,1 [66,8; 86,0]
zu Monat 12	76,7 [65,3; 84,8]
zu Monat 18	68,5 [56,5; 77,8]
zu Monat 24	64,4 [52,3; 74,2]
zu Monat 30	58,1 [45,7; 68,8]
zu Monat 36	55,0 [41,9; 66,4]
zu Monat 42	52,0 [38,3; 64,0]

## Morbidität

<b>Komplettes Ansprechen als „Bestes Objektives Ansprechen“</b>		
	N	n (%) [95%-KI]
Personen mit CR gemäß Bewertung durch das ärztlich Prüfpersonal		
Datenschnitt 31.12.2020	74	46 (62) [50,1; 73,2]
<b>Progressionsfreies Überleben<sup>a</sup></b>		
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
	74	19,1 [9,9; 38,2] 38 (51)
<b>EQ 5D-VAS<sup>b</sup></b>		
	N	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> Mittelwert [95 %-KI] Median (min, max)
Baseline	74	67 (90,5) 81,7 [77,9; 85,5] 85,0 (45,0; 100,0)
Woche 4 Veränderungen zu Baseline	74	50 (73,5) -7,8 [-12,8; -2,7] -
Monat 3 Veränderungen zu Baseline	74	53 (82,8) -2,4 [-7,0; 2,3] -
Monat 6 Veränderungen zu Baseline	74	53 (62,5) - -

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine Daten vor.

## Nebenwirkungen<sup>c</sup>

Endpunkt	Nach KTE-X19-Infusion mITT-/Sicherheitspopulation	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b>	68	68 (100)
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>	68	48 (71)
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)<sup>d</sup></b>	68	67 (99)
<b>UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte</b>	68	- <sup>e</sup>
<b>SUE mit Inzidenz <math>\geq 5</math> % nach PT</b>		
<b>SOC</b>		
<b>PT</b>		
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	68	20 (29)
Enzephalopathie	68	12 (18)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	68	21 (31)
Pneumonie	68	11 (16)
Sepsis	68	4 (6)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	68	15 (22)
Fieber	68	14 (21)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	68	13 (19)
Hypotonie	68	11 (16)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	68	10 (15)
Hypoxie	68	7 (10)
Respiratorische Insuffizienz	68	4 (6)
<b>Untersuchungen</b>	68	7 (10)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	68	6 (9)
Anämie	68	4 (6)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	68	6 (9)
Verwirrtheit	68	5 (7)

<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	68	6 (9)
Akute Nierenschädigung	68	5 (7)
<b>Herzerkrankungen</b>	68	4 (6)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	68	5 (7)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	68	5 (7)
<b>Schwere UE CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> mit Inzidenz <math>\geq 5</math> % nach SOC und PT<sup>d</sup></b>		
<b>SOC</b>		
PT		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	68	14 (21)
Fieber	68	9 (13)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	68	53 (78)
Anämie	68	35 (51)
Neutropenie	68	23 (34)
Thrombozytopenie	68	11 (16)
Leukopenie	68	10 (15)
Febrile Neutropenie	68	5 (7)
Lymphopenie	68	4 (6)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	68	30 (44)
Hypophosphatämie	68	15 (22)
Hyponatriämie	68	7 (10)
Hypokaliämie	68	5 (7)
Hypokalzämie	68	4 (6)
<b>Untersuchungen</b>	68	42 (62)
Neutrophilenzahl erniedrigt	68	36 (53)
Thrombozytenzahl vermindert	68	26 (38)
Leukozytenzahl erniedrigt	68	28 (41)
Alaninaminotransferase erhöht	68	6 (9)
Aspartataminotransferase erhöht	68	7 (10)
Lymphozytenzahl erniedrigt	68	6 (9)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	68	9 (13)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	68	<b>22 (32)</b>
Hypotonie	68	15 (22)
Hypertonie	68	9 (13)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	68	19 (28)
Enzephalopathie	68	12 (18)

<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	68	18 (26)
Hypoxie	68	14 (21)
Lungenversagen	68	4 (6)
<b>Herzerkrankungen</b>	68	-
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	68	23 (34)
Pneumonie	68	10 (15)
Sepsis	68	4 (6)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	68	10 (15)
Verwirrtheitszustand	68	8 (12)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	68	4 (6)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	68	6 (9)
Akute Nierenschädigung	68	5 (7)
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	68	6 (9)
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>		
<b>Identifizierte Risiken</b>		
Zytokin-Freisetzungssyndrom	68	62 (91)
Neurologische Ereignisse	68	43 (63)
Zytopenien (Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie)	68	65 (96)
Infektionen	68	36 (53)
Hypogammaglobulinämie	68	14 (21)
<b>Potentielle Risiken</b>		
Immunogenität <sup>f</sup>	68	k. A.
Sekundäre Malignitäten <sup>f</sup>	68	k. A.
Replikationskompetente Retroviren	68	0
Tumorlyse-Syndrom	68	1 (1)
<p><sup>a</sup> Daten aus Stellungnahme</p> <p><sup>b</sup> Datenschnitt 24.7.2019</p> <p><sup>c</sup> Nach der Infusion wurden UE nur in der Post-Treatment-Phase vollständig erfasst. Diese dauerte 3 Monate oder bis zur Krankheitsprogression und dem damit verbundenen Ausscheiden aus der Post-Treatment-Phase. In der sich daran anschließenden Langzeitnachbeobachtungsphase wurden lediglich spezifische UE/SUE für 24 Monate nach der Behandlung mit KTE-X19 oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung erfasst, je nachdem was zuerst eintritt.</p> <p><sup>d</sup> Der Schweregrad des Zytokin-Freisetzungssyndroms wurde nach dem überarbeiteten Graduierungssystem von Lee et al. (2014) beurteilt. Bei allen anderen UE erfolgte die Festlegung des Schweregrads anhand CTCAE (Version 4.03).</p> <p><sup>e</sup> UE, die zum Studienabbruch führen, sind nach Verabreichung der CAR-T-Zellinfusion nicht mehr möglich</p> <p><sup>f</sup> Der pU gibt an, dass die UE vom besonderem Interesse Immunogenität und sekundäre Malignität ausschließlich in der primären Analyse betrachtet wurden. Es liegen keine Daten für den aktuellen Datenschnitt vor.</p>		

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); CR = komplettes Ansprechen; EQ-5D-VAS = Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions; FAS = Full Analysis Set; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; mITT = modifizierte Intention-to-Treat; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; NR = nicht erreicht; NE = nicht abschätzbar; vs. = versus

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

Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-) Inhibitor einschließen

ca. 105 – 150 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: Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Juni 2021):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tecartus-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/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 Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen 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 Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

Durch parallel ergangenen Anwendungsbeschluss vom 5. August 2021 wird klargestellt, dass der Beschluss vom 17. September 2020 über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien auch im Rahmen von Infusionen von



Autologen Anti-CD19-transduzierten CD3-positiven Zellen bei B-Zell-Lymphomen mit der Diagnose C83.1 nach ICD-10-GM-2021 Anwendung findet.

#### 4. Therapiekosten

##### Therapiekosten:

Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-) Inhibitor einschließen

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten/Patient <sup>2</sup>
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3- positive Zellen <sup>3,4,5</sup>	360 000,00 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	779,61 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2021)

##### 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	81 €	3	3	243 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	3	243 €

<sup>2</sup> Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen wird einmalig angewendet.

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

<sup>4</sup> Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel.

<sup>5</sup> Da die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. August 2021 in Kraft.**

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

Berlin, den 5. August 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen  
(Mantelzell-Lymphom, vorbehandelte Patienten)**

**Vom 5. August 2021**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. August 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Juli 2021 (BAAnz AT 13.08.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen wie folgt ergänzt:

**Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 14. Dezember 2020):

Tecartus wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. August 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

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

Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen sind 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 G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen:

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

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

Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	nicht bewertbar
Morbidität	n. b.	nicht bewertbar

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 17. Mai 2021) sowie dem Amendment vom 9. Juli 2021, sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	nicht bewertbar

#### Erläuterungen:

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

Studie ZUMA-2: Nicht-kontrollierte, multizentrische Phase-II-Studie

Datenschnitt vom 31. Dezember 2020, sofern nicht anders indiziert

#### Mortalität

Endpunkt	Full Analysis Set N = 74
	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Gesamtüberleben</b>	
Datenschnitt 31. Dezember 2020	NR [25,9; NE] 32 (43)
Rate Gesamtüberleben	Kaplan-Meier-Schätzer (%) [95 %-KI]
zu Monat 3	91,8 [82,7; 96,2]
zu Monat 6	83,6 [72,9; 90,3]
zu Monat 9	78,1 [66,8; 86,0]
zu Monat 12	76,7 [65,3; 84,8]
zu Monat 18	68,5 [56,5; 77,8]
zu Monat 24	64,4 [52,3; 74,2]
zu Monat 30	58,1 [45,7; 68,8]
zu Monat 36	55,0 [41,9; 66,4]
zu Monat 42	52,0 [38,3; 64,0]

#### Morbidität

Komplettes Ansprechen als „Bestes Objektives Ansprechen“

	N	n (%) [95 %-KI]
<b>Personen mit CR gemäß Bewertung durch das ärztlich Prüfungspersonal</b>		
Datenschnitt 31. Dezember 2020	74	46 (62) [50,1; 73,2]

#### Progressionsfreies Überleben<sup>a</sup>

	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)
	74	19,1 [9,9; 38,2] 38 (51)

#### EQ 5D-VAS<sup>b</sup>

	N	Patienten mit Ereignis n (%) Mittelwert [95 %-KI] Median (min, max)
Baseline	74	67 (90,5) 81,7 [77,9; 85,5] 85,0 (45,0; 100,0)



	N	Patienten mit Ereignis n (%) Mittelwert [95 %-KI] Median (min, max)
Woche 4 Veränderungen zu Baseline	74	50 (73,5) -7,8 [-12,8; -2,7] -
Monat 3 Veränderungen zu Baseline	74	53 (82,8) -2,4 [-7,0; 2,3] -
Monat 6 Veränderungen zu Baseline	74	53 (62,5) - -
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Es liegen keine Daten vor.		
Nebenwirkungen <sup>c</sup>		
Endpunkt	Nach KTE-X19-Infusion mITT-/Sicherheitspopulation	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt		
	68	68 (100)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)		
	68	48 (71)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) <sup>d</sup>		
	68	67 (99)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte		
	68	- <sup>e</sup>
SUE mit Inzidenz $\geq 5$ % nach PT		
SOC		
PT		
Erkrankungen des Nervensystems	68	20 (29)
Enzephalopathie	68	12 (18)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	68	21 (31)
Pneumonie	68	11 (16)
Sepsis	68	4 (6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	68	15 (22)
Fieber	68	14 (21)
Gefäßkrankungen	68	13 (19)
Hypotonie	68	11 (16)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	68	10 (15)
Hypoxie	68	7 (10)
Respiratorische Insuffizienz	68	4 (6)
Untersuchungen	68	7 (10)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	68	6 (9)
Anämie	68	4 (6)
Psychiatrische Erkrankungen	68	6 (9)



Endpunkt	Nach KTE-X19-Infusion mITT-/Sicherheitspopulation	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Verwirrtheit	68	5 (7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	68	6 (9)
Akute Nierenschädigung	68	5 (7)
Herzkrankungen	68	4 (6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	68	5 (7)
Gutartige, bösartige und nicht spezifi- zierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	68	5 (7)

Schwere UE CTCAE-Grad  $\geq 3$  mit Inzidenz  $\geq 5$  % nach SOC und PT<sup>d</sup>

SOC  
PT

Allgemeine Erkrankungen und Be- schwerden am Verabreichungsort	68	14 (21)
Fieber	68	9 (13)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	68	53 (78)
Anämie	68	35 (51)
Neutropenie	68	23 (34)
Thrombozytopenie	68	11 (16)
Leukopenie	68	10 (15)
Febrile Neutropenie	68	5 (7)
Lymphopenie	68	4 (6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	68	30 (44)
Hypophosphatämie	68	15 (22)
Hyponatriämie	68	7 (10)
Hypokaliämie	68	5 (7)
Hypokalzämie	68	4 (6)
Untersuchungen	68	42 (62)
Neutrophilenzahl erniedrigt	68	36 (53)
Thrombozytenzahl vermindert	68	26 (38)
Leukozytenzahl erniedrigt	68	28 (41)
Alaninaminotransferase erhöht	68	6 (9)
Aspartataminotransferase erhöht	68	7 (10)
Lymphozytenzahl erniedrigt	68	6 (9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	68	9 (13)
Gefäßkrankungen	68	22 (32)
Hypotonie	68	15 (22)
Hypertonie	68	9 (13)
Erkrankungen des Nervensystems	68	19 (28)
Enzephalopathie	68	12 (18)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	68	18 (26)
Hypoxie	68	14 (21)



Endpunkt	Nach KTE-X19-Infusion mITT-/Sicherheitspopulation	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Lungenversagen	68	4 (6)
Herzerkrankungen	68	–
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	68	23 (34)
Pneumonie	68	10 (15)
Sepsis	68	4 (6)
Psychiatrische Erkrankungen	68	10 (15)
Verwirrheitszustand	68	8 (12)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	68	4 (6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	68	6 (9)
Akute Nierenschädigung	68	5 (7)
Gutartige, bösartige und nicht spezifi- zierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	68	6 (9)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		
Identifizierte Risiken		
Zytokin-Freisetzungssyndrom	68	62 (91)
Neurologische Ereignisse	68	43 (63)
Zytopenien (Thrombozytopenie, Neutro- penie, Anämie)	68	65 (96)
Infektionen	68	36 (53)
Hypogammaglobulinämie	68	14 (21)
Potentielle Risiken		
Immunogenität <sup>f</sup>	68	k. A.
Sekundäre Malignitäten <sup>f</sup>	68	k. A.
Replikationskompetente Retroviren	68	0
Tumorlyse-Syndrom	68	1 (1)

<sup>a</sup> Daten aus Stellungnahme

<sup>b</sup> Datenschnitt 24. Juli 2019

<sup>c</sup> Nach der Infusion wurden UE nur in der Post-Treatment-Phase vollständig erfasst. Diese dauerte 3 Monate oder bis zur Krankheitsprogression und dem damit verbundenen Ausscheiden aus der Post-Treatment-Phase. In der sich daran anschließenden Langzeitnachbeobachtungsphase wurden lediglich spezifische UE/SUE für 24 Monate nach der Behandlung mit KTE-X19 oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung erfasst, je nachdem was zuerst eintritt.

<sup>d</sup> Der Schweregrad des Zytokin-Freisetzungssyndroms wurde nach dem überarbeiteten Gradierungssystem von Lee et al. (2014) beurteilt. Bei allen anderen UE erfolgte die Festlegung des Schweregrads anhand CTCAE (Version 4.03).

<sup>e</sup> UE, die zum Studienabbruch führen, sind nach Verabreichung der CAR-T-Zellinfusion nicht mehr möglich

<sup>f</sup> Der pU gibt an, dass die UE vom besonderem Interesse Immunogenität und sekundäre Malignität ausschließlich in der primären Analyse betrachtet wurden. Es liegen keine Daten für den aktuellen Datenschnitt vor.

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); CR = komplettes Ansprechen; EQ-5D-VAS = Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions; FAS = Full Analysis Set; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; mITT = modifizierte Intention-to-Treat; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; NR = nicht erreicht; NE = nicht abschätzbar; vs. = versus

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

Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen

ca. 105 bis 150 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: Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Juni 2021): [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tecartus-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/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 Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen 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 Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

Durch parallel ergangenen Anwendungsbeschluss vom 5. August 2021 wird klargestellt, dass der Beschluss vom 17. September 2020 über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien auch im Rahmen von Infusionen von Autologen Anti-CD19-transduzierten CD3-positiven Zellen bei B-Zell-Lymphomen mit der Diagnose C83.1 nach ICD-10-GM-2021 Anwendung findet.

### 4. Therapiekosten

Therapiekosten:

Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten/Patient <sup>2</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen <sup>3, 4, 5</sup>	360 000,00 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	779,61 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

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

<sup>2</sup> Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen wird einmalig angewendet.

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

<sup>4</sup> Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel.

<sup>5</sup> Da die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Absatz 14 des Arzneimittelgesetzes ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.



II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. August 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 5. August 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen, 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 15. Februar 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 17. Mai 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 9. Juli 2021 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Nutzenbewertung**

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

##### **2.2.1 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 Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Mantelzell-Lymphom)



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Mantelzell-Lymphom, vorbehandelte Patienten)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen
- **Handelsname:** Tecartus
- **Therapeutisches Gebiet:** Mantelzell-Lymphom (MCL) (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Gilead Sciences GmbH
- **Orphan Drug:** ja

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.02.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.05.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.06.2021
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

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

#### Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.  
Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-02-15-D-633)

#### Modul 1

(pdf 659.71 kB)

#### Modul 2

(pdf 697.65 kB)

#### Modul 3

(pdf 1.45 MB)

#### Modul 4

(pdf 6.13 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/657/>

17.05.2021 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Mantelzell-Lymphom)  
Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 17.05.2021 veröffentlicht:

**Nutzenbewertung G-BA**

(pdf 1.90 MB)

**Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG**

(pdf 331.08 kB)

Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.06.2021
  - Mündliche Anhörung: 22.06.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 14.06.2021 **per E-Mail** 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:

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

(doc 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 **07.06.2021** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen - 2021-02-15-D-633*). 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 wird am 22.06.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 14.06.2021 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang August 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

### Zugehörige Verfahren

**Letzte Änderungen** | als **RSS-Feed**





## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 21.06.2021 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen**

### Ablauf

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

---

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

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Gilead Sciences GmbH	07.06.2021
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	02.07.2021
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	07.06.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	07.06.2021
MSD Sharp & Dohme GmbH	07.06.2021
Novartis Pharma GmbH	07.06.2021
Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe	07.06.2021
DGHO, DAG HSZT, GLA	07.06.2021

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Gilead Sciences GmbH</b>						
Kandlbinder, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Dambacher, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Thiele, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Finzsch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</b>						
Reimeir, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Wilken, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG</b>						
Herold, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Klee, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Novartis Pharma GmbH</b>						
Templin, Fr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Luginbuehl, Fr. Prof. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Celgene GmbH</b>						
Hofmann-Xu, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Schmidt, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>DGHO, DAG HSZT, GLA</b>						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Wörmann, Hr. Prof. Dr. (DGHO)	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Dreger, Hr. Prof. Dr. (DAG-HSZT)	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Dreyling, Hr. Prof. Dr. (GLA)	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	07. Juni 2021
Stellungnahme zu	Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen/ KTE X19/ 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 Zulassung für Tecartus® wurde bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) unter dem internationalen Freinamen (International Nonproprietary Name, INN) „Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen“ beantragt. In den USA hat Tecartus® unter dem Wirkstoffnamen „brexucabtagene autoleucel“ die Zulassung durch die Food and Drug Administration (FDA) erhalten [1]. Dieser Name kann in der Europäischen Union (EU) derzeit jedoch nicht verwendet werden, da er noch nicht durch die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) bestätigt wurde. Um die Lesbarkeit im vorliegenden Dokument zur Stellungnahme zu gewährleisten wird anstelle des INN im Folgenden ersatzweise der Entwicklungscode „KTE-X19“ verwendet.</p> <p>KTE-X19 ist 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 [2].</p> <p>Das MCL ist eine aggressive B-Zell-Neoplasie des lymphatischen Systems, die ihren Ursprung in der Mantelzone von Lymphfollikeln hat [3, 4]. Mit einem Anteil von ca. 5-7% der malignen Lymphome ist das MCL ein seltener Subtyp der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) [5, 6]. Das MCL folgt häufig einem aggressiven Verlauf und ist im Gegensatz zu anderen aggressiven Lymphomen mit konventionellen Therapien nicht kurativ behandelbar [7]. Entsprechend handelt es sich beim MCL trotz deutlicher Fortschritte in der Behandlung in den letzten Jahren immer noch um eine in den meisten Fällen tödlich verlaufende Erkrankung. Nahezu alle Patienten erleiden nach Erstlinienbehandlung ein Rezidiv,</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und die Behandlung von Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung stellt im Verlauf eine zunehmende Herausforderung dar [8]. Generell verschlechtert sich die Prognose für Patienten mit jeder zusätzlichen Therapielinie [7]. Für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, bei denen eine Therapie mit einem BTK-Inhibitor versagt hat, ist die Prognose besonders schlecht, unabhängig von der Folgetherapie [9-12].</p> <p>Die autologe Chimärer Antigen-Rezeptor (CAR)-T-Zell-Therapie KTE-X19 stellt für die Behandlung von Patienten mit MCL einen innovativen Therapieansatz dar, der sich in seiner Wirkweise deutlich von den bisher verfügbaren Therapien unterscheidet. Dies gilt sowohl hinsichtlich des Wirkmechanismus als auch in Bezug auf die Effektivität der Behandlung bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, für die bislang nur unzureichende Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.</p> <p>KTE-X19 wurde durch die EMA als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden ausgewiesen [13]. Dies wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigt [14]. Gemäß § 35a Abs. 1 S. 11 SGB V und § 12 Verfo des G-BA gilt der Zusatznutzen von KTE-X19 durch die Zulassung und die Einordnung als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden als belegt [15]. Da zum aktuellen Zeitpunkt keine direkt vergleichende Evidenz vorliegt, wurde im Rahmen des Dossiers zur Nutzenbewertung das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis von Ergebnissen der offenen einarmigen Zulassungsstudie ZUMA-2 abgeleitet [16].</p> <p>Mit KTE-X19 steht für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen, eine neue, potentiell kurative Therapieoption zur</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verfügung. Für die Effektivität der Therapie spricht, dass das mediane Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) für die Patienten in der Studie ZUMA-2 bisher noch nicht erreicht wurde. Zum Zeitpunkt der ersten Follow-up-Analyse (Cut-off Datum: 31. Dezember 2019) war ein Großteil der Patienten noch am Leben (44 von 60 Patienten im Inferential-Analysis-Set und 51 von 74 Patienten im Full-Analysis-Set). Die gute Wirksamkeit von KTE-X19 zeigt sich auch in den Ergebnissen zum Ansprechen. In der ersten Follow-up-Analyse betrug die objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) 91,7% im Inferential-Analysis-Set und 83,8% im Full-Analysis-Set. Die Mehrheit der Patienten erreichte dabei ein vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR) (66,7% im Inferential-Analysis-Set und 59,5% im Full-Analysis-Set) [16].</p> <p>Diese Ergebnisse zeigen eine noch nie dagewesene Verbesserung der Prognose für die Patienten im Anwendungsgebiet. Sie sind besonders eindrücklich, wenn in Betracht gezogen wird, dass die meisten Patienten in der Studie ZUMA-2 (81%) bereits mindestens drei vorhergehende Therapielinien erhalten hatten [17]. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit KTE-X19 zu einer klinisch bedeutsamen Verlängerung des Ansprechens und des Überlebens von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL im Vergleich zu anderen derzeit verfügbaren Therapieoptionen führt [16].</p> <p>In der vorliegenden Stellungnahme werden spezifische Punkte zum Design der Studie ZUMA-2, zur Operationalisierung bestimmter Endpunkte und zu den im Dossier dargestellten Analysen adressiert, die im Rahmen der Nutzenbewertung des G-BA vom 17. Mai 2021 diskutiert wurden [18]. Darüber hinaus sind den Anlagen zum vorliegenden Dokument Ergebnisse einer weiteren Follow-up-Analyse (Cut-Off-Datum: 31. Dezember 2020) zu den Endpunkten OS,</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS), ORR, Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR), bestes objektives Ansprechen (Best Objective Response, BOR) und unerwünschte Ereignisse (UE) zu entnehmen [19]. Die mediane Beobachtungsdauer der Patienten betrug zu diesem Datenschnitt 27,4 Monate (Inferential-Analysis Set) bzw. 26,0 Monate (Full Analysis Set).</p> <p>Des Weiteren werden Unklarheiten bezüglich der Herleitung der Zielpopulation sowie der Darstellung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels adressiert, auf die in der Bewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 12. Mai 2021 hingewiesen wurde [20].</p>	



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (Nutzenbewertung des 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)
S. 60, Z. 5-20	<p><b>Patientenpopulation in der Studie ZUMA-2</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p><i>„Die für die Nutzenbewertung herangezogene pivotale Studie ZUMA-2 spiegelt die Zulassungspopulation nur zum Teil wider. In die Studie ZUMA-2 wurden Personen mit rezidivierten oder refraktären MCL nach bis zu fünf vorherigen Therapielinien eingeschlossen. Diese mussten folgende Therapien umfassen: Anthrazyklin oder Bendamustin-haltige Chemotherapie; Anti-CD20 monoklonale Antikörper; einen BTK-Inhibitor (Ibrutinib oder Acalabrutinib). Die Studienpopulation wurde auf Personen mit einem ECOG-Status von 0 oder 1, mit einer adäquate Nieren-, Leber-, Lungen- und Herzfunktion, ohne vorherige allogene SZT, ohne ZNS-Lymphom und ohne Autoimmunerkrankung eingeschränkt. Es ist davon auszugehen, dass die Zulassungspopulation daher breiter und möglicherweise zum Teil auch weniger fit als die Studienpopulation ist. [...] 24 % der Studienteilnehmenden waren mit dem BTK-Inhibitor Acalabrutinib vorbehandelt, der in der EU nicht für die Behandlung des MCL zugelassen ist.“</i></p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Autologen Anti-CD19-transduzierten CD3-positiven Zellen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-) Inhibitor einschließen, werden die Ergebnisse der pivotalen einarmigen Phase II-Studie ZUMA-2 herangezogen.</p> <p>Durch parallel ergangenen Anwendungsbeschluss vom 5. August 2021 wird klargestellt, dass der Beschluss vom 17. September 2020 über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien auch im Rahmen von Infusionen von Autologen Anti-CD-19-transduzierten CD3-positiven Zellen bei B-Zell-Lymphomen mit der Diagnose C83.1 nach ICD-10-GM-2021 Anwendung findet.</p>

**Position Gilead Sciences:**

Die Studie ZUMA-2 ist eine prospektive, multizentrische, offene, einarmige Phase 2-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von KTE-X19 bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach Behandlung mit Chemotherapie, einem Anti-CD20 Antikörper und einem BTK-Inhibitor untersucht.

Hinsichtlich der Vortherapien spiegeln die Einschlusskriterien der Studie ZUMA-2 weitestgehend den deutschen Versorgungskontext wider und bilden somit auch die Zielpopulation von KTE-X19 – erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen – adäquat ab [2]. Gemäß der Therapieleitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) für das Anwendungsgebiet MCL umfasst die empfohlene Behandlung von Patienten mit nicht-indolenter Erkrankung in der ersten Therapielinie unter anderem eine (Induktions-)Therapie mit R-CHOP, R-CHBoP oder R-Benda [5]. Dies entspricht den Einschlusskriterien der Studie ZUMA-2, gemäß derer Patienten mit einer Anthrazyklin- oder Bendamustin-haltigen Chemotherapie und einem Anti-CD20 Antikörper vorbehandelt sein mussten. Auch hinsichtlich einer Vorbehandlung mit einem BTK-Inhibitor entsprechen die Einschlusskriterien der Studie ZUMA-2 der zugelassenen Zielpopulation von KTE-X19 [2, 21]. In Deutschland wird eine Therapie mit dem BTK-Inhibitor Ibrutinib ab der zweiten Therapielinie empfohlen [5]. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass die meisten Patienten mit MCL in Deutschland, die mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden, analog zur Studienpopulation der Studie ZUMA-2 auch bereits mindestens eine Behandlung mit einer Anthrazyklin- oder Bendamustin-haltigen Chemotherapie und einem Anti-CD20 monoklonalen Antikörper erhalten haben.

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 die Studie ZUMA-2, eine internationale, multizentrische Studie, wurden auch Patienten eingeschlossen, die mit dem BTK-Inhibitor Acalabrutinib vorbehandelt waren, der in der EU nicht für die Behandlung des MCL zugelassen ist. Gemäß der Definition der EU handelt es sich beim MCL um eine seltene Erkrankung mit weniger als fünf Erkrankungen pro 10.000 Personen [14]. Das mediane Überleben von Patienten mit MCL im Krankheitsrückfall beträgt oft nur 1-2 Jahre [6, 22, 23]. Entsprechend gering ist die Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet von KTE-X19, das zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen, zugelassen ist [2]. Dieser Umstand muss bei der Rekrutierung für klinische Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet berücksichtigt werden. In der Studie ZUMA-2 waren neben Patienten aus Deutschland, Frankreich und den Niederlanden zu einem großen Teil Patienten aus den USA eingeschlossen. In den USA ist Acalabrutinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit MCL nach einer oder mehr Vortherapien zugelassen und wird, neben den weiteren BTK-Inhibitoren Ibrutinib und Zanubrutinib, gemäß Leitlinie des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) für den Einsatz als Zweitlinientherapie empfohlen, analog zu den Therapieempfehlungen für den BTK-Inhibitor Ibrutinib in Deutschland [5, 24, 25]. Überdies weist Acalabrutinib im Vergleich</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>zu Ibrutinib eine ähnliche Wirksamkeit auf, so dass davon auszugehen ist, dass die Ergebnisse der ZUMA-2 Studie nicht davon beeinflusst wurden, welchen BTK-Inhibitor die Patienten zuvor erhalten hatten [26]. In der Studie hatten nur 16 von 68 Patienten des Safety-Analyse-Sets zuvor eine Acalabrutinib-Behandlung erhalten, sechs davon hatten sowohl eine Ibrutinib- als auch eine Acalabrutinib-Behandlung erhalten [21]. Aufgrund dieser geringen Patientenzahlen sind keine statistisch validen Auswertungen zu Unterschieden zwischen den Patientengruppen möglich. Generell sind derartige regionale Unterschiede hinsichtlich des Zulassungsstatus einzelner Wirkstoffe im Rahmen von internationalen Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln bei Patienten mit seltenen Erkrankungen untersuchen, zu erwarten.</p> <p>Insgesamt spiegelt die Studie ZUMA-2 die Zulassungspopulation von KTE-X19 zu einem Großteil wider. Zudem wird durch umfassende Maßnahmen zur qualitätsgesicherten Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien für eine maximale Sicherheit aller Patienten, die für eine entsprechende Therapie in Frage kommen, gesorgt. Zentren, in denen CAR-T-Zell-Therapien angewendet werden, müssen sowohl ihre Erfahrung und Kompetenz in der Behandlung von B-Zell-Neoplasien als auch in der Anwendung von Zelltherapien nachweisen. Dadurch wird eine optimale, möglichst komplikationsfreie Behandlung und Nachsorge</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

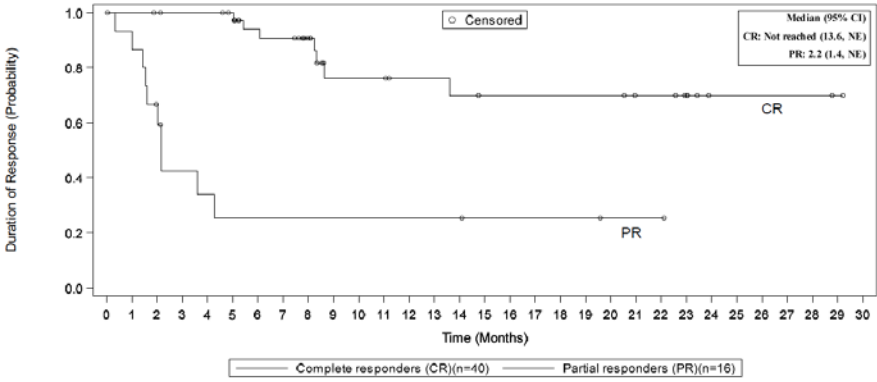
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Patienten gewährleistet. Gilead geht davon aus, dass auch die bisher im Beschluss des G-BA über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nicht explizit aufgeführte Behandlung von Patienten mit MCL (ICD-10-Code C83.1) zeitnah ergänzt wird um die Versorgungssicherheit dieser Patienten mit KTE-X19 sicherzustellen [27]. Überdies wird die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie bei allen Patienten im Anwendungsgebiet im Rahmen der von der EMA beauftragten zusätzlichen Datenerhebungen, sowohl Studien-, als auch Register-basiert über die Zulassungsstudie hinaus fortwährend untersucht [28]. Dabei werden weiterhin bewertungsrelevante Endpunkte bezüglich der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie mit KTE-X19 umfangreich erhoben.</p> <p>Abschließend ist festzuhalten, dass für die EMA aufgrund des hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet die Veranlassung bestand, die Behandlung mit KTE-X19 möglichst vielen Patienten zur Verfügung stellen zu können, ohne eine Altersbeschränkung sowie auch Patienten mit einem schlechteren Allgemeinzustand als jene Patienten in der Studie ZUMA-2. Der innovative Therapieansatz von KTE-X19, der sich in seiner Wirkweise deutlich von den bisher verfügbaren Therapien unterscheidet, adressiert den bislang ungedeckten Bedarf, der für alle Patienten im Anwendungsgebiet besteht. Die Zulassungspopulation von KTE-X19 umfasst Patienten, die bereits</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>mindestens zwei systemische Therapien erhalten haben, darunter die Behandlung mit einem BTK-Inhibitor. Diese Patientengruppe hat nur noch eine sehr schlechte Prognose, da für sie kaum noch wirksame Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Häufig werden diese Patienten mit Therapien bzw. Variationen von Therapien behandelt, die sie bereits in einer vorherigen Therapielinie erhalten und nach der sie ein Rezidiv erlitten haben [28]. Für sie steht mit KTE-X19 eine neuartige, wirksame und potenziell kurative Therapieoption zur Verfügung.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Die pivotale Studie ZUMA-2 spiegelt die Zulassungspopulation von KTE-X19 adäquat wider.</p>	
S. 30, Z. 6-15	<p><b>KTE-X19 als kurative Therapieoption</b></p> <p><b>Anmerkung:</b> <i>„Hinzu kommt, dass keine Daten vorgelegt werden, die entsprechend des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse im vorliegenden Fall bei dieser Erkrankung und Therapielinie für einen kurativen Therapieansatz sprechen. Die hier betrachteten Personen befinden sich in einem fortgeschrittenen rezidivierten oder refraktären Erkrankungsstadium des MCL, in dem eine Kuration durch eine Therapie selten erreicht werden kann und</i></p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Der Endpunkt Gesamtüberleben ist in der Studie ZUMA-2 operationalisiert als Zeit von der Verabreichung der Studienmedikation bis zum Tod jedweder Ursache für Analysen zur modifizierten ITT (mITT)-Population und im Inferential Analysis Set (IAS) bzw. für das Full Analysis Set (FAS) als Zeit vom Studieneinschluss bis zum Tod. Für die Nutzenbewertung wird die auf das Full Analysis Set bezogene Operationalisierung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>ein Wiederauftreten der Erkrankung wahrscheinlich ist. Insgesamt wird im Anwendungsgebiet des MCL nur die allogene SZT als potentiell kurative Therapieoption angesehen. Bei der zu bewertenden Therapie mit K[T]E-X19 ist unklar, ob tatsächlich ein potentiell kurativer Ansatz vorliegt. Es kann aufgrund der Neuartigkeit des Therapieansatzes und der limitierten Datenlage nicht beurteilt werden, ob und mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Kuration bei den hier betrachteten Patientinnen und Patienten möglich ist.“</i></p> <p><b>Position Gilead Sciences:</b></p> <p>Aus Sicht von Gilead Sciences sprechen die Ergebnisse der Studie ZUMA-2 dafür, dass die Behandlung des MCL mit KTE-X19 einen potenziell kurativen Therapieansatz darstellt. In der Studie erreichte die Mehrheit der Patienten ein CR (40 von 60 Patienten [66,7%] im Inferential-Analysis-Set und 44 von 74 Patienten [59,5%] im Full-Analysis-Set gemäß zentraler Bewertung) [16]. Mit der vorliegenden Stellungnahme wurden Ergebnisse einer neuen Follow-up-Analyse (Cut-Off-Datum: 31. Dezember 2020) mit einer medianen Beobachtungsdauer der Patienten von 27,4 Monate (Inferential-Analysis Set) bzw. 26,0 Monate (Full Analysis Set) eingereicht. In dieser Analyse erreichten zwei weitere Patienten ein CR (somit insgesamt 42 von 60 Patienten [70%] im Inferential-</p>	<p>Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 31.12.2020 war die mediane Überlebenszeit nicht erreicht. 32 (43 %) der Patienten waren zu diesem Zeitpunkt verstorben.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																
	<p>Analysis-Set und 46 von 74 [62,2%] im Full-Analysis-Set) [19]. Wie Abbildung 1 zu entnehmen ist, zeigt sich in der Kaplan-Meier-Kurve für die DOR der Patienten mit CR (primäre Analyse) zudem ein Plateau bei einer Rate von 70% [21]. Dies entspricht einer dauerhaft anhaltenden krankheitsfreien Zeit bei einem Großteil der Patienten und weist somit auf eine potentielle Heilung durch die Behandlung mit KTE-X19 hin.</p>  <table border="1" data-bbox="293 1241 1167 1305"> <tr> <td>CR at risk</td> <td>40</td><td>40</td><td>39</td><td>38</td><td>36</td><td>29</td><td>28</td><td>22</td><td>14</td><td>14</td><td>14</td><td>12</td><td>11</td><td>10</td><td>10</td><td>10</td><td>10</td><td>10</td><td>8</td><td>8</td><td>6</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>1</td><td>0</td> </tr> <tr> <td>(CR censored)</td> <td>(0)</td><td>(0)</td><td>(1)</td><td>(2)</td><td>(4)</td><td>(9)</td><td>(9)</td><td>(15)</td><td>(20)</td><td>(20)</td><td>(20)</td><td>(22)</td><td>(22)</td><td>(23)</td><td>(23)</td><td>(23)</td><td>(23)</td><td>(23)</td><td>(25)</td><td>(25)</td><td>(27)</td><td>(31)</td><td>(31)</td><td>(31)</td><td>(31)</td><td>(32)</td><td>(33)</td> </tr> <tr> <td>PR at risk</td> <td>16</td><td>14</td><td>9</td><td>5</td><td>4</td><td>3</td><td>3</td><td>3</td><td>3</td><td>3</td><td>3</td><td>3</td><td>3</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td> </tr> <tr> <td>(PR censored)</td> <td>(0)</td><td>(1)</td><td>(2)</td><td>(3)</td><td>(3)</td><td>(3)</td><td>(3)</td><td>(3)</td><td>(3)</td><td>(3)</td><td>(3)</td><td>(3)</td><td>(3)</td><td>(4)</td><td>(4)</td><td>(4)</td><td>(4)</td><td>(4)</td><td>(5)</td><td>(5)</td><td>(5)</td><td>(6)</td><td>(6)</td><td>(6)</td><td>(6)</td><td>(6)</td><td>(6)</td> </tr> </table> <p>Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für DOR nach BOR (Zentrale Bewertung) – Patienten des Inferential-Analysis-Sets mit CR/PR (Primäre Analyse)</p>	CR at risk	40	40	39	38	36	29	28	22	14	14	14	12	11	10	10	10	10	10	8	8	6	2	2	2	2	1	0	(CR censored)	(0)	(0)	(1)	(2)	(4)	(9)	(9)	(15)	(20)	(20)	(20)	(22)	(22)	(23)	(23)	(23)	(23)	(23)	(25)	(25)	(27)	(31)	(31)	(31)	(31)	(32)	(33)	PR at risk	16	14	9	5	4	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	(PR censored)	(0)	(1)	(2)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(5)	(5)	(5)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	
CR at risk	40	40	39	38	36	29	28	22	14	14	14	12	11	10	10	10	10	10	8	8	6	2	2	2	2	1	0																																																																																							
(CR censored)	(0)	(0)	(1)	(2)	(4)	(9)	(9)	(15)	(20)	(20)	(20)	(22)	(22)	(23)	(23)	(23)	(23)	(23)	(25)	(25)	(27)	(31)	(31)	(31)	(31)	(32)	(33)																																																																																							
PR at risk	16	14	9	5	4	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0																																																																																							
(PR censored)	(0)	(1)	(2)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(5)	(5)	(5)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)																																																																																							



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>Auch die Ergebnisse für das OS der Studie ZUMA-2 weisen auf eine mögliche Kuration der mit KTE-X19 behandelten Patienten hin. In der mit der vorliegenden Stellungnahme eingereichten Follow-up-Analyse (Cut-Off-Datum: 31. Dezember 2020) wurde das mediane OS weiterhin nicht erreicht und es waren noch 37 von 60 Patienten (62%) im Inferential-Analysis-Set und 42 von 74 Patienten (57%) im Full-Analysis-Set am Leben. Laut Kaplan-Meier-Schätzer beträgt die Wahrscheinlichkeit, nach 48 Monaten noch am Leben zu sein, 57,9% (Inferential-Analysis-Set) respektive 52,0% (Full-Analysis-Set). Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven zeigen jeweils im Bereich dieser Wahrscheinlichkeiten das Erreichen eines Plateaus (Abbildung 2 und Abbildung 3).</p>	

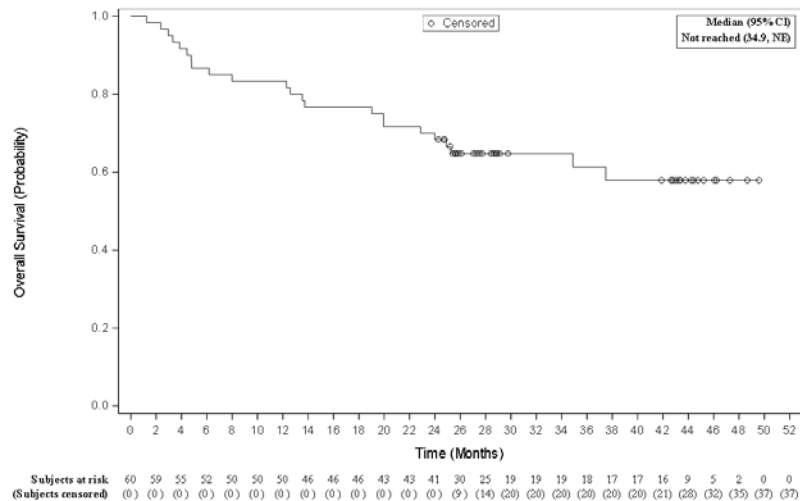


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für OS – Patienten des Inferential-Analysis-Sets (Follow-up-Analyse, Cut-Off-Datum: 31. Dezember 2020)

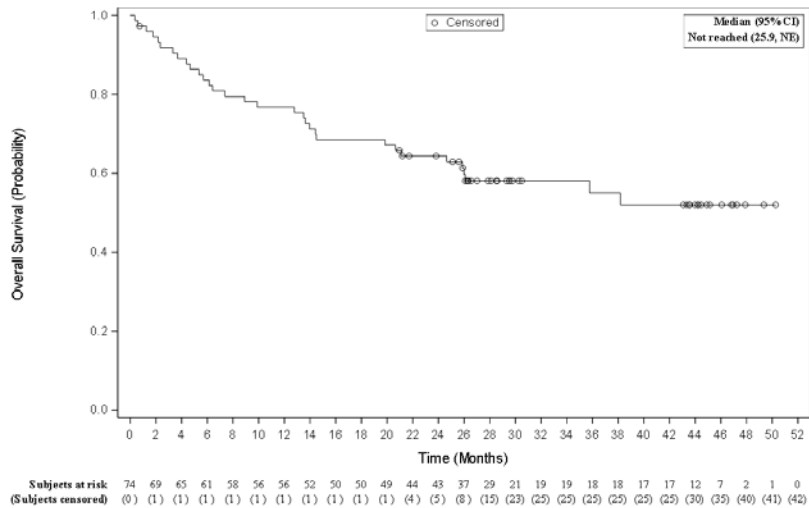


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für OS – Patienten des Full-Analysis-Sets (Follow-up-Analyse, Cut-Off-Datum: 31. Dezember 2020)

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>Somit zeigt sich, dass bei einem Teil der Patienten in der Zielpopulation, die bereits zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben und für die nur noch eine sehr schlechte Prognose besteht, ein langfristiges Überleben erreicht werden kann.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> KTE-X19 ist als potenziell kurative Therapieoption für Patienten im betrachteten Anwendungsgebiet einzuordnen.</p>	
<p>S. 23, Z. 2-4</p> <p>S. 23, Z. 15-20</p>	<p><b>Operationalisierung des Endpunktes OS</b></p> <p><b>Anmerkung:</b> <i>„Die Operationalisierung und Erhebung des Gesamtüberlebens ist für Personen, welche die KTE-X19-Infusion erhielten, nachvollziehbar. Es ist unklar, inwieweit Personen, die ohne Infusion aus der Studie ausschieden, bezüglich ihres Überlebensstatus nachbeobachtet wurden.“</i></p> <p><i>„Für eine valide Erhebung des Überlebensstatus ist die gleiche Erhebungsmethodik bei Personen, die ohne Infusion aus der Studie ausscheiden, notwendig, wie bei Personen, die eine Infusion mit</i></p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Der Endpunkt Gesamtüberleben ist in der Studie ZUMA-2 operationalisiert als Zeit von der Verabreichung der Studienmedikation bis zum Tod jedweder Ursache für Analysen zur modifizierten ITT (mITT)-Population und im Inferential Analysis Set (IAS) bzw. für das Full Analysis Set (FAS) als Zeit vom Studieneinschluss bis zum Tod. Für die Nutzenbewertung wird die auf das Full Analysis Set bezogene Operationalisierung herangezogen.</p>

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 beigelegt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>				
S. 49, Z. 3-4	<p><i>dem Prüfprodukt erhalten. Durch Nutzung von Daten aus Sterberegistern für Personen, die aus der Studie ausscheiden, kann dies erreicht werden. Allerdings wird nicht explizit beschrieben, dass dieses Vorgehen immer angewendet wird. Es kann daher nicht abschließend beurteilt werden, inwieweit Einschränkungen der Validität auftreten.“</i></p> <p><i>„Angaben zu den Zensierungsgründen und der Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben liegen nicht vor.“</i></p> <p><b>Position Gilead Sciences:</b></p> <p>In der Studie ZUMA-2 erhielten sechs der eingeschlossenen Patienten keine KTE-X19 Infusion. Die mediane Beobachtungsdauer dieser Patienten betrug 0,95 Monate. Fünf der Patienten verstarben vor der Zensierung des Gesamtüberlebens, ein weiterer Patient wurde zensiert (Tabelle 1).</p> <p>Tabelle 1: Nachbeobachtung des Überlebensstatus von Patienten in der Studie ZUMA-2 ohne KTE-X19 Infusion (Follow-up Analyse 31. Dezember 2020)</p> <table border="1" data-bbox="288 1249 1171 1348"> <tr> <td data-bbox="288 1249 732 1297"><b>Studie ZUMA-2</b></td> <td data-bbox="732 1249 1171 1297"><b>Patienten ohne Infusion</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1297 732 1348"><b>Gesamtüberleben</b></td> <td data-bbox="732 1297 1171 1348"><b>N=6</b></td> </tr> </table>	<b>Studie ZUMA-2</b>	<b>Patienten ohne Infusion</b>	<b>Gesamtüberleben</b>	<b>N=6</b>	<p>Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 31.12.2020 war die mediane Überlebenszeit nicht erreicht. 32 (43 %) der Patienten waren zu diesem Zeitpunkt verstorben.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Ergebnisse zur Mortalität nicht möglich.</p>
<b>Studie ZUMA-2</b>	<b>Patienten ohne Infusion</b>					
<b>Gesamtüberleben</b>	<b>N=6</b>					

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)																				
	<table border="1" data-bbox="293 528 1171 826"> <tr> <td>Tod</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Zensierungen</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>    Datenschnitt</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>    Lost to Follow-up</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Mediane Beobachtungsdauer (in Monaten)</td> <td>0,95</td> </tr> </table> <p data-bbox="293 895 1111 995">Angaben zu den Zensierungsgründen und der medianen Beobachtungsdauer der Patienten im Full-Analysis Set sind den Tabellen 2, 3 und 4 zu entnehmen.</p> <p data-bbox="293 1066 1093 1123">Tabelle 2: Nachbeobachtung des Überlebensstatus von Patienten des Full-Analysis Sets (Primäre Analyse)</p> <table border="1" data-bbox="293 1126 1171 1382"> <thead> <tr> <th>Studie ZUMA-2</th> <th>FAS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Gesamtüberleben</b></td> <td><b>N=74</b></td> </tr> <tr> <td>Tod</td> <td>21 (28,4%)</td> </tr> <tr> <td>Zensierungen</td> <td>53 (71,6%)</td> </tr> <tr> <td>    Datenschnitt</td> <td>41</td> </tr> </tbody> </table>	Tod	5	Zensierungen	1	Datenschnitt	0	Lost to Follow-up	1	Mediane Beobachtungsdauer (in Monaten)	0,95	Studie ZUMA-2	FAS	<b>Gesamtüberleben</b>	<b>N=74</b>	Tod	21 (28,4%)	Zensierungen	53 (71,6%)	Datenschnitt	41	
Tod	5																					
Zensierungen	1																					
Datenschnitt	0																					
Lost to Follow-up	1																					
Mediane Beobachtungsdauer (in Monaten)	0,95																					
Studie ZUMA-2	FAS																					
<b>Gesamtüberleben</b>	<b>N=74</b>																					
Tod	21 (28,4%)																					
Zensierungen	53 (71,6%)																					
Datenschnitt	41																					

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)																				
	<table border="1" data-bbox="286 523 1173 667"> <tr> <td>Lost to Follow-up</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Mediane Beobachtungsdauer (in Monaten)</td> <td>11,2</td> </tr> </table> <p data-bbox="286 735 1099 794">Tabelle 3: Nachbeobachtung des Überlebensstatus von Patienten des Full-Analysis Sets (Follow-up Analyse, Cut-Off-Datum 31. Dezember 2019)</p> <table border="1" data-bbox="286 794 1173 1281"> <thead> <tr> <th>Studie ZUMA-2</th> <th>FAS</th> </tr> <tr> <th>Gesamtüberleben</th> <th>N=74</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tod</td> <td>23 (31,1%)</td> </tr> <tr> <td>Zensierungen</td> <td>51 (68,9%)</td> </tr> <tr> <td>    Datenschnitt</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>    Lost to Follow-up</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>    Wiederruf der Einverständnis</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Mediane Beobachtungsdauer (in Monaten)</td> <td>15,2</td> </tr> </tbody> </table>	Lost to Follow-up	12	Mediane Beobachtungsdauer (in Monaten)	11,2	Studie ZUMA-2	FAS	Gesamtüberleben	N=74	Tod	23 (31,1%)	Zensierungen	51 (68,9%)	Datenschnitt	38	Lost to Follow-up	12	Wiederruf der Einverständnis	1	Mediane Beobachtungsdauer (in Monaten)	15,2	
Lost to Follow-up	12																					
Mediane Beobachtungsdauer (in Monaten)	11,2																					
Studie ZUMA-2	FAS																					
Gesamtüberleben	N=74																					
Tod	23 (31,1%)																					
Zensierungen	51 (68,9%)																					
Datenschnitt	38																					
Lost to Follow-up	12																					
Wiederruf der Einverständnis	1																					
Mediane Beobachtungsdauer (in Monaten)	15,2																					

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>Tabelle 4: Nachbeobachtung des Überlebensstatus von Patienten des Full-Analysis Sets (Follow-up Analyse, Cut-Off-Datum 31. Dezember 2020)</p> <table border="1" data-bbox="293 603 1169 1002"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 603 734 707"><b>Studie ZUMA-2</b> <b>Gesamtüberleben</b></th> <th data-bbox="734 603 1169 707"><b>FAS</b> <b>N=74</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 707 734 759">Tod</td> <td data-bbox="734 707 1169 759">32 (43,2%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 759 734 914">Zensierungen Datenschnitt Lost to Follow-up</td> <td data-bbox="734 759 1169 914">42 (56,8%) 40 2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 914 734 1002">Mediane Beobachtungszeit (in Monaten)</td> <td data-bbox="734 914 1169 1002">26,0</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Der Endpunkt OS wurde für alle Patienten in der Studie ZUMA-2 valide erhoben.</p>	<b>Studie ZUMA-2</b> <b>Gesamtüberleben</b>	<b>FAS</b> <b>N=74</b>	Tod	32 (43,2%)	Zensierungen Datenschnitt Lost to Follow-up	42 (56,8%) 40 2	Mediane Beobachtungszeit (in Monaten)	26,0	
<b>Studie ZUMA-2</b> <b>Gesamtüberleben</b>	<b>FAS</b> <b>N=74</b>									
Tod	32 (43,2%)									
Zensierungen Datenschnitt Lost to Follow-up	42 (56,8%) 40 2									
Mediane Beobachtungszeit (in Monaten)	26,0									
S. 27, Z. 3-23	<p><b>Patientenrelevanz des Endpunktes Komplettes Ansprechen</b></p> <p><b>Anmerkung:</b> <i>„Die Teilkomponente „Komplettes Ansprechen“ ist bezogen auf die vorliegenden Anwendungsgebiete ein wichtiger Prognosefaktor. Ein</i></p>	<p><i>Komplettes Ansprechen</i></p> <p>Der Endpunkt „Komplettes Ansprechen“ stellt in der Studie ZUMA-2 eine Teilkomponente des Endpunktes „Bestes Objektives Ansprechen“ dar.</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>komplettes Ansprechen verbunden mit einer für die Patientin / den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant. Die Operationalisierung gemäß Lugano-Kriterien basiert auf bildgebenden Verfahren ohne Berücksichtigung der für die Patientinnen und Patienten spürbaren Symptomatik und ist daher nicht unmittelbar patientenrelevant. Komplettes Ansprechen kann als Abwesenheit klinisch pathologischer Krankheitsparameter bei Personen mit r/r MCL gewertet werden. Jedoch besagt die verwendete Lugano-Klassifikation, dass die Anwesenheit von Krankheitssymptomen in Abwesenheit einer messbaren Erkrankung gemäß der definierten Kriterien die Einordnung als „Komplettes Ansprechen“ nicht ausschließt. Die Bewertung erfolgte durch ein zentrales IRRC, sodass das Vorhandensein von Symptomen und klinischen Zeichen der Erkrankung nicht berücksichtigt wird. Gemäß IWG-Kriterien muss für ein komplettes Ansprechen vollständiges Verschwinden aller nachweisbaren klinischen Anzeichen der Erkrankung und krankheitsbedingter Symptome, die vor der Therapie vorhanden waren, erreicht werden. Die Beurteilung des Ansprechens auf Basis der IWG-Kriterien erfolgte durch das ärztliche Prüfpersonal. Es konnte den Unterlagen des pU jedoch nicht entnommen werden, wie und ob eine mögliche standardisierte Erhebung der Krankheitssymptome im Rahmen der Bewertung des Ansprechens auf die Therapie vorgenommen wurde und ob alle</i></p>	<p>Die Auswertung erfolgte sowohl basierend auf den Lugano-Kriterien durch ein unabhängiges radiologisches Review-Komitee als auch basierend auf den IWG-Responsekriterien durch Beurteilung des ärztlichen Prüfpersonals.</p> <p>Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 31.12.2020 wiesen 46 (62 %) der Patienten ein komplettes Ansprechen (Bewertung durch das ärztliche Prüfpersonal) auf.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung des Ansprechens bzw. der Rate an kompletten Remissionen 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><i>Patientinnen und Patienten zu Baseline Symptome aufwiesen. Es bleibt somit unklar, wie die für die Patientin / den Patienten spürbare Symptomatik abgebildet wurde. Die Patientenrelevanz für das komplette Ansprechen ist aufgrund der unklaren Operationalisierung nicht abschließend beurteilbar.“</i></p> <p><b>Position Gilead Sciences:</b></p> <p>Das Ansprechen bzw. das Ausbleiben eines Ansprechens bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL hat einen hohen prognostischen Wert für den weiteren Krankheitsverlauf. Es besteht eine enge Verbindung zwischen dem Ansprechen einer onkologischen Erkrankung auf die Therapie und der Progression. So ist das Ausbleiben eines Ansprechens für diese Patienten einem baldigen Versterben gleichzusetzen. Daher ist ein Ansprechen nicht nur von klinisch-therapeutischem Interesse, sondern hat auch einen enormen psychologischen Effekt auf die betroffenen Patienten und somit einen hohen Stellenwert. Auch Patienten, deren Krebserkrankung ohne belastende körperliche Symptome verläuft, leiden an psychischen Symptomen. Häufig sind Patienten zunächst überwältigt von der Diagnose, sowohl bei de novo Erkrankungen als auch bei einem Rezidiv, und benötigen mehrere Stunden bis Tage, um diese schwerwiegende Veränderung in ihrem Leben zu realisieren und einzuordnen. Anschließend können einige</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>oder auch alle der folgenden Gefühlszustände auftreten, wobei die Reihenfolge von Patient zu Patient variieren kann: Leugnung, Wut, Angst, Sorge, Hoffnung, Stress, Traurigkeit, Depression, Schuld, Einsamkeit und Dankbarkeit [29]. Ein vollständiges Ansprechen, welches im Rahmen des primären Endpunktes ORR erhoben wurde, ist gleichbedeutend mit der Abwesenheit einer nachweisbaren Erkrankung. Patienten ohne Progress beurteilen ihre Lebensqualität im Vergleich zu Patienten mit Rezidiv insgesamt besser [30], wohingegen Patienten, die von ihrem Progress erfahren, häufig schockiert, wütend, traurig oder verängstigt reagieren [31]. Zudem stellen das Ansprechen und dessen Ausmaß einen der wichtigsten prognostischen Marker für ein Überleben dar und ermöglicht eine direkte Bewertung der Intervention. Auch ist die Entscheidung über eine eventuell zu erfolgende weitere Behandlung des Patienten von der Art des Ansprechens auf die Therapie abhängig.</p> <p>Das ORR gemäß Beurteilung durch ein zentrales unabhängiges Review-Komitee nach den Lugano-Kriterien war der primäre Endpunkt der Studie ZUMA-2 [32]. Entsprechend wurden im Dossier zur Nutzenbewertung sowie im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme die maßgeblichen Analysen zum Ansprechen auf Basis dieser Operationalisierung durchgeführt [16, 19]. Zusätzlich wurde die Operationalisierung des Ansprechens gemäß International Working Group (IWG)-Kriterien von 2007 für eine Sensitivitätsanalyse im Rahmen der primären Analyse (Cut-Off-</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>Datum: 24. Juli 2019) herangezogen [16]. Dabei zeigte sich für beide Operationalisierungen ein identischer Anteil an Patienten mit CR von 59,5% im Full-Analysis-Set. Die Tatsache, dass keine großen Abweichungen zwischen den beiden Operationalisierungen zu beobachten sind, unterstreicht die Robustheit der Ergebnisse für die Rate des CR.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Der Endpunkt CR sollte vom G-BA, trotz der primär auf morphologisch-bildgebenden Verfahren bzw. Laborparametern basierten Operationalisierung, aufgrund seiner Bedeutung hinsichtlich weiterer Therapieentscheidungen und dem psychologischen Effekt auf die betroffenen Patienten als patientenrelevant anerkannt werden.</p>	
S. 32, Z. 14- 20	<p><b>Endpunkt EQ-5D VAS: Responderanalyse</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p><i>„Die in der Studie von Pickard et al. verwendeten Anker wurden jedoch bereits in vorhergehenden Studien validiert und die abgeleiteten Werte der MID der EQ-5D-VAS sind konsistent. Die vom pU verwendete MID von 10 Punkten liegt im Bereich einer möglichen MID, wurde jedoch nicht präspezifiziert, weshalb eine ergebnisgesteuerte Auswahl der MID nicht ausgeschlossen werden</i></p>	<p><i>EQ-5D VAS</i></p> <p>Der Gesundheitszustand wurde in der Studie ZUMA-2 anhand der visuellen Analogskala des EuroQoL-5-Dimensions erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer hat Responderanalysen basierend auf einer Verschlechterung um 10 Punkte vorgelegt. Dies entspricht nicht einer Responderschwelle von 15 % und war nicht präspezifiziert. Es ist zudem unklar, ob bei der Berechnung des prozentualen Anteils an Personen mit einer Verschlechterung um</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. 64, Z. 13- 16	<p><i>kann. Die Responderanalysen werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, sind aber im Anhang (Tabelle 22) dargestellt.“</i></p> <p><i>"Es wurden Responderanalysen über eine post hoc spezifizierte MID von 10 Punkten durchgeführt. Da 10 Punkte nicht 15 % der Skalenspannweite entsprechen und somit eine ergebnisgesteuerte Auswahl der Responderschwelle nicht ausgeschlossen werden kann [12], wird diese Analyse nicht für die Nutzenbewertung herangezogen."</i></p> <p><b>Position Gilead Sciences:</b></p> <p>Die Minimal Important Difference (MID) von 10 Punkten für die visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) wurde bereits in vergangenen Verfahren in der Onkologie verwendet und vom G-BA akzeptiert [33]. Im Vergleich zu der vom IQWiG vorgeschlagenen Schwelle von 15 Punkten (15 % der Skalenspannweite) entschied man sich hier für die Verwendung der gängigen kleineren MID. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie ZUMA-2 ist dieser Ansatz konservativ, da mit der kleineren MID mehr bzw. mindestens gleich viele Patienten mit einer Verschlechterung als Responder erfasst werden.</p>	<p>mindestens 10 Punkte nur Personen berücksichtigt worden sind, für die zu beiden Messzeitpunkten Angaben vorliegen. Vor diesem Hintergrund werden die Daten in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p> <p>Zudem liegen kontinuierliche Auswertungen zur Veränderung zur Baseline vor. Zu Monat 3 lag eine Veränderung von -2,4 im Vergleich zur Baseline vor.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich.</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><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Es liegt keine ergebnisgesteuerte Wahl der MID vor, da die Verwendung der MID von 10 Punkten im vorliegenden Fall zu keinem besseren Ergebnis führt als die Verwendung einer MID von 15 Punkten.</p>	
S.50, Z. 4 - S. 51 Z.4	<p><b>Endpunkt EQ-5D VAS: Rücklaufquoten</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p><i>„Der pU legt keine Angaben zu Rücklaufquoten vor. Rücklaufquoten wurden daher selbst berechnet (Tabelle 15). Für die Berechnung wurden die Studienpopulation, in der eine Erhebung geplant war, und die Anzahl an Todesfällen bis zum Erhebungszeitpunkt (sofern verfügbar) berücksichtigt. Zu Monat 6 kann die Anzahl der zu erwartenden Fragebögen nur ungenau geschätzt werden, da keine Angaben darüber vorliegen, wie viele der Teilnehmenden zu diesem Erhebungszeitpunkt bereits verstorben waren. Die Rücklaufquote zu Monat 6 wird daher auf Basis der mITT-Population und der bis Monat 3 verstorbenen Personen geschätzt. Die tatsächliche Rücklaufquote könnte jedoch höher sein, da es unwahrscheinlich ist, dass zwischen Monat 3 und 6 keine Todesfälle auftraten. Da die geschätzte Rücklaufquote zu Monat 6 unter 70 % liegt, wird dieser Erhebungszeitpunkt nicht dargestellt.“</i></p>	<p><i>EQ-5D VAS</i></p> <p>Der Gesundheitszustand wurde in der Studie ZUMA-2 anhand der visuellen Analogskala des EuroQoL-5-Dimensions erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer hat Responderanalysen basierend auf einer Verschlechterung um 10 Punkte vorgelegt. Dies entspricht nicht einer Responderschwelle von 15 % und war nicht präspezifiziert. Es ist zudem unklar, ob bei der Berechnung des prozentualen Anteils an Personen mit einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte nur Personen berücksichtigt worden sind, für die zu beiden Messzeitpunkten Angaben vorliegen. Vor diesem Hintergrund werden die Daten in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p> <p>Zudem liegen kontinuierliche Auswertungen zur Veränderung zur Baseline vor. Zu Monat 3 lag eine Veränderung von -2,4 im Vergleich zur Baseline vor.</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><b>Position Gilead Sciences:</b></p> <p>Die unten aufgeführte Tabelle zeigt für alle Analysepopulationen die Anzahl der Patienten, die am Leben sind und die Anzahl der ausgefüllten EQ-5D VAS Fragebögen sowie daraus abgeleitet die Rücklaufquoten.</p> <p>Die Ergebnisse zeigen, dass die Rücklaufquoten zu jedem Zeitpunkt über 70% liegen und damit für alle Analysepopulationen ausreichend hoch sind um die Ergebnisse in der Bewertung berücksichtigen zu können.</p> <p>Tabelle 5: Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS</p> <table border="1" data-bbox="286 1038 1171 1375"> <thead> <tr> <th>Zeitpunkt</th> <th>Patienten am Leben<sup>a</sup></th> <th>Anzahl ausgefüllter Fragebögen</th> <th>Rücklauf-quote</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><b>Full-Analysis Set</b></td> </tr> <tr> <td>Screening</td> <td>74</td> <td>70</td> <td>94,59%</td> </tr> <tr> <td>Woche 4</td> <td>72</td> <td>52</td> <td>72,22%</td> </tr> <tr> <td>Monat 3</td> <td>68</td> <td>56</td> <td>82,35%</td> </tr> <tr> <td>Monat 6</td> <td>62</td> <td>46</td> <td>74,19%</td> </tr> </tbody> </table>	Zeitpunkt	Patienten am Leben <sup>a</sup>	Anzahl ausgefüllter Fragebögen	Rücklauf-quote	<b>Full-Analysis Set</b>				Screening	74	70	94,59%	Woche 4	72	52	72,22%	Monat 3	68	56	82,35%	Monat 6	62	46	74,19%	Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich.
Zeitpunkt	Patienten am Leben <sup>a</sup>	Anzahl ausgefüllter Fragebögen	Rücklauf-quote																							
<b>Full-Analysis Set</b>																										
Screening	74	70	94,59%																							
Woche 4	72	52	72,22%																							
Monat 3	68	56	82,35%																							
Monat 6	62	46	74,19%																							

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)																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Safety-Analysis Set</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Screening</td> <td>68</td> <td>65</td> <td>95,59%</td> </tr> <tr> <td>Woche 4</td> <td>68</td> <td>52</td> <td>76,47%</td> </tr> <tr> <td>Monat 3</td> <td>64</td> <td>56</td> <td>87,50%</td> </tr> <tr> <td>Monat 6</td> <td>59</td> <td>46</td> <td>77,97%</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Anzahl der Patienten, die zum Zeitpunkt der Erhebung bzw. vor der Zensurierung noch am Leben waren.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Aufgrund der hohen Rücklaufquoten können die Ergebnisse zur EQ-5D VAS zu Monat 6 ebenfalls in die Bewertung mitaufgenommen werden. Für das Safety-Analyse Set beträgt der Mittelwert für die EQ-5D VAS zu diesem Zeitpunkt 84,8 (Standardabweichung 17,5) und nur 11,9 % der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen hatten eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte. Dies bestätigt den anhaltenden positiven Trend, der bereits nach 3 Monaten zu sehen war [16].</p>	Safety-Analysis Set				Screening	68	65	95,59%	Woche 4	68	52	76,47%	Monat 3	64	56	87,50%	Monat 6	59	46	77,97%	
Safety-Analysis Set																						
Screening	68	65	95,59%																			
Woche 4	68	52	76,47%																			
Monat 3	64	56	87,50%																			
Monat 6	59	46	77,97%																			

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 35, Z. 12-19	<p><b>Erfassung von UE in der Langzeitnachbeobachtungsphase</b></p> <p><b>Anmerkung:</b>  <i>“UE und SUE werden in der Studienphase zwischen Leukapherese und Studienmonat 3 nach Infusion vollumfänglich und valide erhoben, sofern die Patientinnen und Patienten sich in der Post-Treatment-Phase befinden. Bei fehlendem Ansprechen (komplettes Ansprechen und teilweises Ansprechen) oder Progress nach Ansprechen oder nach 3 Monaten gingen die Teilnehmenden in die Langzeitnachbeobachtungsphase über, in der eine selektive Erhebung von UE und SUE erfolgte. Es kann nicht abschließend beurteilt werden, inwiefern die eingeschränkte Erhebung valide Schlüsse bzgl. Sicherheitsendpunkten in der vorliegenden Studie ermöglicht, da mögliche relevante UE während bestimmter Studienphasen regelhaft nicht erfasst werden.“</i></p> <p><b>Position Gilead Sciences:</b>                  Wie im Studienprotokoll präspezifiziert, wurden in der Langzeitnachbeobachtungsphase nur spezifische UE erfasst. Dies umfasst alle im Risk-Management-Plan für KTE-X19 als wichtige identifizierte Risiken, wichtige potenzielle Risiken oder fehlende Informationen aufgeführten UE. Damit wurden relevante UE auch in der Langzeitnachbeobachtungsphase erfasst.</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>In der Studie ZUMA-2 war eine vollständige Erfassung aller unerwünschten/ schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vom Zeitpunkt des Studieneinschlusses und somit der Durchführung der Leukapherese bis 3 Monate nach Verabreichung des CAR-T-Zellproduktes bzw. Ausscheiden aus der Post-Treatment-Phase vorgesehen. Daran anschließend beschränkte sich die Erfassung selektiv auf spezifische UE/SUE (z.B. neurologische UE/SUE, hämatologische UE/SUE, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und sekundäre Malignitäten) im Zeitraum bis 24 Monate nach CAR-T-Zellinfusion oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Bei Patienten, welche keine CAR-T-Zellinfusion erhalten haben, sollte die Erfassung bis 30 Tage nach der letzten studienspezifischen Behandlung erfolgen.</p> <p>UE, die nach der CAR-T-Zell-Infusion aufgetreten sind, wurden als Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) auf Basis der MITT-/Sicherheitspopulation ausgewertet.</p> <p>Nach Infusion der autologen Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (KTE-X19) hatte jeder Patient mindestens ein unerwünschtes Ereignis erlitten. 67 (99 %) der Patienten wiesen ein schweres UE Grad <math>\geq 3</math> (nach CTCAE bzw. Zytokinfreisetzungssyndrom nach Lee et</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><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Alle UE von besonderer Relevanz wurden über alle Studienphasen hinweg erfasst, weswegen valide Schlüsse zu diesen Endpunkten möglich sind.</p>	<p>al. 2014) auf. Bei 48 (71 %) der Patienten trat nach der CAR-T-Infusion ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf.</p> <p>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) mit Inzidenz <math>\geq 5\%</math> und <math>&gt; 1</math> Ereignis waren am häufigsten in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ vorhanden. Unter den schwerwiegenden UE mit Inzidenz <math>\geq 5\%</math> und <math>&gt; 1</math> Ereignis traten am häufigsten „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ auf.</p> <p>Als UE von besonderem Interesse wurden Zytokin-Freisetzungssyndrom (91 % der Patienten), Neurologische Ereignisse (63 %), Zytopenien (Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie) (96 %), Infektionen (53 %) sowie Hypogammaglobulinämie (21 %) identifiziert.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen nicht möglich.</p>
S. 34, Z. 42-S. 35, Z. 4	<p><b>Erfassung von UE zwischen der Leukapherese und der KTE-X19 Infusion</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p><i>“Der Zeitraum von einem Tag, in der UE nach Leukapherese zusammengefasst werden, erscheint sehr kurz. Auch die Brückenchemotherapie kann im Einzelfall Teil des</i></p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>In der Studie ZUMA-2 war eine vollständige Erfassung aller unerwünschten/ schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vom Zeitpunkt des Studieneinschlusses und somit der Durchführung der Leukapherese bis 3 Monate nach Verabreichung des CAR-T-Zellproduktes bzw. Ausscheiden aus der Post-Treatment-Phase vorgesehen. Daran anschließend beschränkte sich die Erfassung</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<p><i>Behandlungskonzepts mit CAR-T-Zellen sein. UE, die in dieser Phase aufgetreten sind, wurden soweit erkenntlich innerhalb der Studie ZUMA-2 zwar erfasst, werden aber nicht berichtet. Insgesamt liegen keine ausreichenden Informationen zu UE vor, die während der Herstellungszeit der individuellen KTE-X19-Infusion und der Vorbehandlung mit der konditionierenden Chemotherapie auftreten.“</i></p> <p><b>Position Gilead Sciences:</b></p> <p>Patienten, welche eine Leukapherese erhielten aber keine KTE-X19-Infusion, erscheinen nach Definition nicht im Safety-Analyse Set, daher wurden für diese Patienten keine UE im Dossier dargestellt. Die Angaben zu den bei diesen Patienten aufgetretenen UE sind Tabelle 6 und Tabelle 7 zu entnehmen.</p> <p>Tabelle 6: Unerwünschte Ereignisse bei Patienten in der Studie ZUMA-2 ohne KTE-X19 Infusion</p> <table border="1" data-bbox="291 1145 1176 1351"> <thead> <tr> <th data-bbox="291 1145 734 1300">Ereignis und Schweregrad</th> <th data-bbox="734 1145 1176 1300">Patienten ohne Infusion N=6 Patienten mit Ereignis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="291 1300 734 1351">UE aller Grade</td> <td data-bbox="734 1300 1176 1351">6 (100%)</td> </tr> </tbody> </table>	Ereignis und Schweregrad	Patienten ohne Infusion N=6 Patienten mit Ereignis	UE aller Grade	6 (100%)	<p>selektiv auf spezifische UE/SUE (z.B. neurologische UE/SUE, hämatologische UE/SUE, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und sekundäre Malignitäten) im Zeitraum bis 24 Monate nach CAR-T-Zellinfusion oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Bei Patienten, welche keine CAR-T-Zellinfusion erhalten haben, sollte die Erfassung bis 30 Tage nach der letzten studienspezifischen Behandlung erfolgen.</p> <p>UE, die nach der CAR-T-Zell-Infusion aufgetreten sind, wurden als Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) auf Basis der MITT-/Sicherheitspopulation ausgewertet.</p> <p>Nach Infusion der autologen Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (KTE-X19) hatte jeder Patient mindestens ein unerwünschtes Ereignis erlitten. 67 (99 %) der Patienten wiesen ein schweres UE Grad <math>\geq 3</math> (nach CTCAE bzw. Zytokinfreisetzungssyndrom nach Lee et al. 2014) auf. Bei 48 (71 %) der Patienten trat nach der CAR-T-Infusion ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf.</p> <p>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) mit Inzidenz <math>\geq 5\%</math> und <math>&gt; 1</math> Ereignis waren am häufigsten in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ vorhanden. Unter den schwerwiegenden UE mit Inzidenz <math>\geq 5\%</math> und <math>&gt; 1</math> Ereignis traten am häufigsten „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ auf.</p>
Ereignis und Schweregrad	Patienten ohne Infusion N=6 Patienten mit Ereignis					
UE aller Grade	6 (100%)					

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<table border="1" data-bbox="291 531 1171 686"> <tr> <td>SUE</td> <td>5 (83,3%)</td> </tr> <tr> <td>UE vom Grad &lt;3</td> <td>3 (50,0%)</td> </tr> <tr> <td>UE vom Grad ≥3</td> <td>5 (83,3%)</td> </tr> </table> <p data-bbox="291 758 1171 810">Tabelle 7: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bei Patienten in der Studie ZUMA-2 ohne KTE-X19 Infusion</p> <table border="1" data-bbox="291 813 1171 1375"> <thead> <tr> <th data-bbox="291 813 734 970">SOC  PT</th> <th data-bbox="734 813 1171 970">Patienten ohne Infusion  N=6  Patienten mit Ereignis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="291 970 734 1212">Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen      Hyperphosphatämie     Tumorlyse-Syndrom     Hyperkalzämie</td> <td data-bbox="734 970 1171 1212">2  1 1 1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1212 734 1375">Erkrankungen der Nieren und Harnwege      Akute Nierenschädigung</td> <td data-bbox="734 1212 1171 1375">2  2</td> </tr> </tbody> </table>	SUE	5 (83,3%)	UE vom Grad <3	3 (50,0%)	UE vom Grad ≥3	5 (83,3%)	SOC  PT	Patienten ohne Infusion  N=6  Patienten mit Ereignis	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen  Hyperphosphatämie Tumorlyse-Syndrom Hyperkalzämie	2  1 1 1	Erkrankungen der Nieren und Harnwege  Akute Nierenschädigung	2  2	<p data-bbox="1193 531 2083 702">Als UE von besonderem Interesse wurden Zytokin-Freisetzungssyndrom (91 % der Patienten), Neurologische Ereignisse (63 %), Zytopenien (Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie) (96 %), Infektionen (53 %) sowie Hypogammaglobulinämie (21 %) identifiziert.</p> <p data-bbox="1193 726 2083 790">Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen nicht möglich.</p>
SUE	5 (83,3%)													
UE vom Grad <3	3 (50,0%)													
UE vom Grad ≥3	5 (83,3%)													
SOC  PT	Patienten ohne Infusion  N=6  Patienten mit Ereignis													
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen  Hyperphosphatämie Tumorlyse-Syndrom Hyperkalzämie	2  1 1 1													
Erkrankungen der Nieren und Harnwege  Akute Nierenschädigung	2  2													

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="300 533 734 842">Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</td> <td data-bbox="734 533 1173 842">3</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 842 734 906">    Respiratorische     Insuffizienz</td> <td data-bbox="734 842 1173 906">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 906 734 970">    Pneumothorax</td> <td data-bbox="734 906 1173 970">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 970 734 1034">    Dyspnoe</td> <td data-bbox="734 970 1173 1034">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1034 734 1098">Herzerkrankungen</td> <td data-bbox="734 1034 1173 1098">3</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1098 734 1161">    Kammerflimmern</td> <td data-bbox="734 1098 1173 1161">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1161 734 1225">    Vorhofflimmern</td> <td data-bbox="734 1161 1173 1225">2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1225 734 1289">Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</td> <td data-bbox="734 1225 1173 1289">2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1289 734 1353">    B-Zell-Lymphom</td> <td data-bbox="734 1289 1173 1353">2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1353 734 1417">Gefäßerkrankungen</td> <td data-bbox="734 1353 1173 1417">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1417 734 1481">    Tiefe Venenthrombose</td> <td data-bbox="734 1417 1173 1481">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1481 734 1544">Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</td> <td data-bbox="734 1481 1173 1544">1</td> </tr> </table>	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3	Respiratorische Insuffizienz	1	Pneumothorax	1	Dyspnoe	1	Herzerkrankungen	3	Kammerflimmern	1	Vorhofflimmern	2	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2	B-Zell-Lymphom	2	Gefäßerkrankungen	1	Tiefe Venenthrombose	1	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3																									
Respiratorische Insuffizienz	1																									
Pneumothorax	1																									
Dyspnoe	1																									
Herzerkrankungen	3																									
Kammerflimmern	1																									
Vorhofflimmern	2																									
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2																									
B-Zell-Lymphom	2																									
Gefäßerkrankungen	1																									
Tiefe Venenthrombose	1																									
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1																									

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="293 528 734 587">Panzytopenie</td> <td data-bbox="734 528 1173 587">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 587 734 632">Febrile Neutropenie</td> <td data-bbox="734 587 1173 632">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 632 734 772">Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts  Schmerzen Oberbauch</td> <td data-bbox="734 632 1173 772">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 772 734 946">Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen  Rückenschmerzen</td> <td data-bbox="734 772 1173 946">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 946 734 1190">Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen  Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</td> <td data-bbox="734 946 1173 1190">1  1</td> </tr> </table> <p data-bbox="293 1190 1173 1398">Das Studiendesign der Studie ZUMA-2 wurde dahingehend konzipiert, solche UE bestmöglich zu erfassen, die mit der eigentlichen Intervention KTE-X19 in Zusammenhang stehen. Die Erfassung von UE im Zeitraum zwischen dem Studieneinschluss/der</p>	Panzytopenie	1	Febrile Neutropenie	1	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts  Schmerzen Oberbauch	1	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen  Rückenschmerzen	1	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen  Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	1  1	
Panzytopenie	1											
Febrile Neutropenie	1											
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts  Schmerzen Oberbauch	1											
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen  Rückenschmerzen	1											
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen  Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	1  1											

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Leukapherese und der KTE-X19 Infusion (einschließlich einer eventuell angezeigten Brückentherapie und der konditionierenden Chemotherapie) wurde daher nachrangig betrachtet. Sie diene vor allem der Beurteilung ob Patienten weiterhin für die Infusion mit KTE-X19 geeignet waren. Auch der Fokus der Nutzenbewertung sollte auf dem Sicherheitsprofil von KTE-X19 selbst liegen, nicht etwa auf demjenigen der Brückentherapie, die nur bei einem Teil der Patienten zur Anwendung kam um deren Gesundheitszustand zu stabilisieren und ihre weitere Eignung für die Infusion sicherzustellen. Als Brückentherapie konnten nach individueller Beurteilung des Arztes entweder Kortikosteroide oder ein BTK-Inhibitor eingesetzt werden, wobei keine der Alternativen eine therapeutische Wirkung zum Ziel hatte und letztere nur ein Wiederaufflammen der Erkrankung (Flare) verhindern sollte. Eine BTK-Inhibitor-Therapie hatte bei den in die ZUMA-2 eingeschlossenen Patienten bereits versagt, weshalb ein Ansprechen auf die Therapie nicht zu erwarten war. Auch durch die Gabe von Kortikosteroiden kann dies nicht erreicht werden. Dementsprechend wurde auch im Studienprotokoll vorgegeben, dass alle Patienten nach der Brückentherapie und vor der konditionierenden Chemotherapie sowie der KTE-X19 Infusion eine erneute Untersuchung zur Erhebung des Krankheitsstatus mittels PET-CT durchlaufen mussten [32]. Somit wurde sichergestellt, dass sich diese Patienten weiterhin im Progress befanden und damit die</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Einschlusskriterien für die Studie weiterhin erfüllt. Auch die konditionierende Chemotherapie stellt an sich keinen Therapieversuch dar, sondern ist als vorbereitender Schritt für die KTE-X19 Infusion zu betrachten. Somit sind weder die Leukapherese, die Brückentherapie, noch die konditionierende Chemotherapie als unmittelbarer Bestandteil der hier betrachteten Intervention KTE-X19 zu sehen und die in diesen Studienphasen gegebenenfalls aufgetretenen UE daher nicht von Relevanz für die Nutzenbewertung.	
S. 56, Z. 2-16	<p><b>SUE nach SOC und PT</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p><i>Angaben zur Häufigkeit der aufgetretenen SUE pro Systemorganklasse liegen für den Datenschnitt vom 31.12.2019 nicht vor. Zum Datenschnitt vom 24.07.2019 werden in Modul 4 des Dossiers die Systemorganklassen [...] mit einer Häufigkeit von über 5% angegeben. Im Studienbericht konnten diese Angaben nicht identifiziert werden. Angaben zur Häufigkeit aufgetretener SUE nach Preferred Term sind in Tabelle 18 dargestellt. Beim Vergleich der Inzidenzen zwischen den Datenschnitten fällt bei den SUE auf, dass für einzelne Preferred Terms zum Datenschnitt vom 31.12.2019 geringere Werte angegeben werden als zum</i></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Datenschnitt vom 24.07.2019 [...]. Eine Erklärung für diese unplausiblen Werte wird nicht gegeben."</i></p> <p><b>Position Gilead Sciences:</b></p> <p>Angaben zur Häufigkeit der aufgetretenen SUE nach SOC und PT für die Follow-up-Analyse mit dem Cut-Off-Datum 31. Dezember 2020 sind den ergänzenden Unterlagen zu entnehmen, die den Anlagen zum vorliegenden Dokument beigefügt sind [19].</p> <p>In der primären Analyse (Cut-Off-Datum: 24. Juli 2019) wurden UE kodiert nach MedDRA Version 22.0. Für die erste Follow-up Analyse (Cut-off Datum: 31. Dezember 2019) wurde die aktuellere Kodierung gemäß MedDRA Version 22.1 gewählt, in der einzelne Lower Level Terms (LLT) anderen Preferred Terms (PT) zugeordnet wurden als in der primären Analyse. Dadurch ergaben sich zwischen den beiden Datenschnitten Umverteilungen einiger aufgetretener UE.</p>	
S. 62, Z. 7-8	<p><b>Begleitmedikation und Folgetherapien</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p><i>"Angaben zur Begleitmedikation liegen nur für die primäre Analyse vor (Tabelle 10 und Tabelle 11)."</i></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.



Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 62, Z. 21- 22	<p><i>"Auch für die Folgetherapie liegen keine Angaben für den Datenschnitt der Update-Analyse vor."</i></p> <p><b>Position Gilead Sciences:</b></p> <p>Die entsprechenden Angaben zur Begleitmedikation und Folgetherapie können für die Follow-up-Analyse mit Cut-Off-Datum 31. Dezember 2020 den ergänzenden Unterlagen entnommen werden, die den Anlagen zum vorliegenden Dokument beigefügt sind [19].</p>	
S. 17 Z. 9-10  S. 62, Z. 1-7	<p><b>Anzahl der Patienten und mediane Beobachtungszeit in den einzelnen Studienphasen</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p><i>"Es liegen keine expliziten Angaben dazu vor, wieviel Teilnehmende sich zum Zeitpunkt der Datenschnitte noch unter Beobachtung befanden."</i></p> <p><i>"Es konnten keine Angaben identifiziert werden, wie viele Personen sich zum Zeitpunkt der Datenschnitte in der Post-Treatment-Phase und in der Langzeitnachbeobachtungsphase befanden. Es liegen ebenfalls keine Angaben zur medianen Dauer der Post-Treatment-</i></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<p><i>Phase und der Langzeitnachbeobachtungsphase vor. Der Studienverlauf ist daher nur mit Einschränkungen nachvollziehbar. Die mediane Nachbeobachtungsdauer ab Infusion betrug 10,3 Monate zum Datenschnitt der primären Analyse am 24.07.2019 und 14,2 Monate zum Zeitpunkt der Update-Analyse am 31.12.2019. Angaben zur Beobachtungsdauer ab Studieneintritt liegen nicht vor.“</i></p> <p><b>Position Gilead Sciences:</b></p> <p>In Tabelle 8 (Inferential-Analysis Set) und Tabelle 9 (Full-Analysis Set) sind für alle drei Analysezeitpunkte die Anzahl der Patienten insgesamt, in der Post-Treatment-Phase und in der Langzeitnachbeobachtungsphase sowie die medianen Beobachtungsdauern der jeweiligen Phasen dargestellt. Die Beobachtungsdauer wurde hierbei beginnend vom Studieneintritt bzw. Tag der Leukapherese +1 gemessen.</p> <p>Tabelle 8: Beobachtungsdauer der Patienten in der Studie ZUMA-2 (Inferential-Analysis-Set)</p> <table border="1" data-bbox="288 1214 1173 1364"> <thead> <tr> <th></th> <th>Primäre Analyse</th> <th>Erste Follow-up Analyse</th> <th>Zweite Follow-up Analyse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anzahl der Patienten</td> <td>60</td> <td>60</td> <td>60</td> </tr> </tbody> </table>		Primäre Analyse	Erste Follow-up Analyse	Zweite Follow-up Analyse	Anzahl der Patienten	60	60	60	
	Primäre Analyse	Erste Follow-up Analyse	Zweite Follow-up Analyse							
Anzahl der Patienten	60	60	60							

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																										
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p> <table border="1"> <tr> <td>Mediane Beobachtungsdauer ab Studieneintritt (Monate)<sup>a</sup></td> <td>12,3</td> <td>16,7</td> <td>27,4</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Post-Treatment-Phase<sup>b</sup></b></td> </tr> <tr> <td>Anzahl der Patienten</td> <td>60</td> <td>60</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>Mediane Beobachtungsdauer (Monate)</td> <td>3,9</td> <td>3,9</td> <td>3,9</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Langzeitnachbeobachtungsphase<sup>c</sup></b></td> </tr> <tr> <td>Anzahl der Patienten</td> <td>53</td> <td>53</td> <td>53</td> </tr> <tr> <td>Mediane Beobachtungsdauer (Monate)</td> <td>13,2</td> <td>17,5</td> <td>29,3</td> </tr> <tr> <td colspan="4"> <p>a: Zeit von Leukapherese/Studieneinschluss bis zum Datenschnitt.</p> <p>b: Patienten, die während der Post-treatment Phase lebten: Zeit von Leukapherese/Studieneinschluss bis zum Ende der Monat 3 Visite.</p> <p>c: Patienten, die während der Langzeitnachbeobachtungsphase noch lebten. Zeit vom Ende der Monat 3 Visite bis zum Datenschnitt.</p> </td> </tr> <tr> <td colspan="4"> <p>Tabelle 9: Beobachtungsdauer der Patienten in der Studie ZUMA-2 (Full-Analysis Set)</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td><b>Primäre Analyse</b></td> <td><b>Erste Follow-up Analyse</b></td> <td><b>Zweite Follow-up Analyse</b></td> </tr> </table> </td> </tr> </table>	Mediane Beobachtungsdauer ab Studieneintritt (Monate) <sup>a</sup>	12,3	16,7	27,4	<b>Post-Treatment-Phase<sup>b</sup></b>				Anzahl der Patienten	60	60	60	Mediane Beobachtungsdauer (Monate)	3,9	3,9	3,9	<b>Langzeitnachbeobachtungsphase<sup>c</sup></b>				Anzahl der Patienten	53	53	53	Mediane Beobachtungsdauer (Monate)	13,2	17,5	29,3	<p>a: Zeit von Leukapherese/Studieneinschluss bis zum Datenschnitt.</p> <p>b: Patienten, die während der Post-treatment Phase lebten: Zeit von Leukapherese/Studieneinschluss bis zum Ende der Monat 3 Visite.</p> <p>c: Patienten, die während der Langzeitnachbeobachtungsphase noch lebten. Zeit vom Ende der Monat 3 Visite bis zum Datenschnitt.</p>				<p>Tabelle 9: Beobachtungsdauer der Patienten in der Studie ZUMA-2 (Full-Analysis Set)</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td><b>Primäre Analyse</b></td> <td><b>Erste Follow-up Analyse</b></td> <td><b>Zweite Follow-up Analyse</b></td> </tr> </table>					<b>Primäre Analyse</b>	<b>Erste Follow-up Analyse</b>	<b>Zweite Follow-up Analyse</b>			
Mediane Beobachtungsdauer ab Studieneintritt (Monate) <sup>a</sup>	12,3	16,7	27,4																																									
<b>Post-Treatment-Phase<sup>b</sup></b>																																												
Anzahl der Patienten	60	60	60																																									
Mediane Beobachtungsdauer (Monate)	3,9	3,9	3,9																																									
<b>Langzeitnachbeobachtungsphase<sup>c</sup></b>																																												
Anzahl der Patienten	53	53	53																																									
Mediane Beobachtungsdauer (Monate)	13,2	17,5	29,3																																									
<p>a: Zeit von Leukapherese/Studieneinschluss bis zum Datenschnitt.</p> <p>b: Patienten, die während der Post-treatment Phase lebten: Zeit von Leukapherese/Studieneinschluss bis zum Ende der Monat 3 Visite.</p> <p>c: Patienten, die während der Langzeitnachbeobachtungsphase noch lebten. Zeit vom Ende der Monat 3 Visite bis zum Datenschnitt.</p>																																												
<p>Tabelle 9: Beobachtungsdauer der Patienten in der Studie ZUMA-2 (Full-Analysis Set)</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td><b>Primäre Analyse</b></td> <td><b>Erste Follow-up Analyse</b></td> <td><b>Zweite Follow-up Analyse</b></td> </tr> </table>					<b>Primäre Analyse</b>	<b>Erste Follow-up Analyse</b>	<b>Zweite Follow-up Analyse</b>																																					
	<b>Primäre Analyse</b>	<b>Erste Follow-up Analyse</b>	<b>Zweite Follow-up Analyse</b>																																									

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)																																						
	<table border="1"> <tr> <td>Anzahl der Patienten</td> <td>74</td> <td>74</td> <td>74</td> </tr> <tr> <td>Mediane Beobachtungsdauer ab Studieneintritt (Monate)<sup>a</sup></td> <td>11,2</td> <td>15,2</td> <td>26,0</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Post-Treatment-Phase<sup>b</sup></b></td> </tr> <tr> <td>Anzahl der Patienten</td> <td>74</td> <td>74</td> <td>74</td> </tr> <tr> <td>Mediane Beobachtungsdauer (Monate)</td> <td>3,8</td> <td>3,9</td> <td>3,9</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Langzeitnachbeobachtungsphase<sup>c</sup></b></td> </tr> <tr> <td>Anzahl der Patienten</td> <td>55</td> <td>60</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>Mediane Beobachtungsdauer (Monate)</td> <td>13,0</td> <td>17,0</td> <td>28,6</td> </tr> <tr> <td colspan="4"> <p>a: Zeit von Leukapherese/Studieneinschluss bis zum Datenschnitt.</p> <p>b: Patienten, die während der Post-treatment Phase lebten: Zeit von Leukapherese/Studieneinschluss bis zum Ende der Monat 3 Visite.</p> <p>c: Patienten, die während der Langzeitnachbeobachtungsphase noch lebten. Zeit vom Ende der Monat 3 Visite bis zum Datenschnitt.</p> </td> </tr> </table>	Anzahl der Patienten	74	74	74	Mediane Beobachtungsdauer ab Studieneintritt (Monate) <sup>a</sup>	11,2	15,2	26,0	<b>Post-Treatment-Phase<sup>b</sup></b>				Anzahl der Patienten	74	74	74	Mediane Beobachtungsdauer (Monate)	3,8	3,9	3,9	<b>Langzeitnachbeobachtungsphase<sup>c</sup></b>				Anzahl der Patienten	55	60	60	Mediane Beobachtungsdauer (Monate)	13,0	17,0	28,6	<p>a: Zeit von Leukapherese/Studieneinschluss bis zum Datenschnitt.</p> <p>b: Patienten, die während der Post-treatment Phase lebten: Zeit von Leukapherese/Studieneinschluss bis zum Ende der Monat 3 Visite.</p> <p>c: Patienten, die während der Langzeitnachbeobachtungsphase noch lebten. Zeit vom Ende der Monat 3 Visite bis zum Datenschnitt.</p>						
Anzahl der Patienten	74	74	74																																					
Mediane Beobachtungsdauer ab Studieneintritt (Monate) <sup>a</sup>	11,2	15,2	26,0																																					
<b>Post-Treatment-Phase<sup>b</sup></b>																																								
Anzahl der Patienten	74	74	74																																					
Mediane Beobachtungsdauer (Monate)	3,8	3,9	3,9																																					
<b>Langzeitnachbeobachtungsphase<sup>c</sup></b>																																								
Anzahl der Patienten	55	60	60																																					
Mediane Beobachtungsdauer (Monate)	13,0	17,0	28,6																																					
<p>a: Zeit von Leukapherese/Studieneinschluss bis zum Datenschnitt.</p> <p>b: Patienten, die während der Post-treatment Phase lebten: Zeit von Leukapherese/Studieneinschluss bis zum Ende der Monat 3 Visite.</p> <p>c: Patienten, die während der Langzeitnachbeobachtungsphase noch lebten. Zeit vom Ende der Monat 3 Visite bis zum Datenschnitt.</p>																																								

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 11, Z. 3-5</p> <p>S. 11, Z. 10-13</p> <p>S. 13, Z. 37-43</p>	<p><b>Vergleich von KTE-X19 mit dem Standard of Care</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p><i>"Der pU legt für die unkontrollierte, pivotale Studie ZUMA-2 einen indirekten Vergleich mittels Matching-Adjusted Indirect Comparisons (MAIC) basierend auf einer Metaanalyse externer Kontrollstudien in Form eines Technical Reports [22] vor."</i></p> <p><i>"Für alle Studien kann keine hinreichende Vergleichbarkeit der externen Kontrollstudien mit der Studie ZUMA-2 nachgewiesen werden, sodass die Studien und der indirekte Vergleich nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden."</i></p> <p><i>"Die beobachteten Effektstärken (z. B. Hazard Ratio: 0,20 (95%-KI: [0,11; 0,39])) für Gesamtüberleben im naiven, unadjustierten Vergleich für alle Studien, die Gesamtüberleben wie in der Studie ZUMA-2 ab Beginn der Folgetherapie messen [8,18,19]), haben zudem nicht die Größenordnung bei der trotz Verzerrung von einem Effekt auszugehen ist, d. h. es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Unterschiede allein durch Verzerrung zustande gekommen sind. Deshalb wird der Vergleich insgesamt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen."</i></p> <p><b>Position Gilead Sciences:</b></p>	<p>Innerhalb des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse des Datenschnittes vom 31. Dezember 2020 nachgereicht. Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers handelt es sich hierbei um eine präspezifizierte Update-Analyse, deren Daten zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht verfügbar waren. Die mediane Nachbeobachtungsdauer ab Infusion betrug zu diesem Datenschnitt 25,5 Monate. Aufgrund der längeren Nachbeobachtungsdauer wird in der Nutzenbewertung vorrangig auf diesen Datenschnitt abgestellt.</p> <p><i>Indirekter Vergleich - Metaanalyse</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier einen indirekten Vergleich mittels Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) basierend auf einer Metaanalyse acht externer Kontrollstudien dargelegt. Es handelt sich hierbei um die Studien Dreyling et al. 2016, Epperla et al. 2017, Eyre et al. 2019, Jain et al. 2018, Martin et al. 2016, McCulloch et al. 2020, Regny et al. 2019 und Wang et al. 2017. Dabei wurden für den Vergleich des Gesamtüberlebens vier Studien, des Progressionsfreies Überlebens zwei Studien und der Objektiven Ansprechrates acht Studien herangezogen.</p> <p>Nur bei der Studie von Dreyling et al. 2016 handelt es sich um eine klinische Studie mit ähnlichen Einschlusskriterien wie der Studie ZUMA-2, wobei auch für die relevante Subgruppe der Studie</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>Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung stellte der beschriebene indirekte Vergleich mittels eines MAIC die bestverfügbare Evidenz für einen Vergleich zwischen KTE-X19 und dem Standard of Care (SOC) dar. Mittlerweile liegen Gilead zusätzliche Daten vor, die einen indirekten Vergleich mit einer höheren Aussagesicherheit ermöglichen, welcher im Folgenden beschrieben wird. Mithilfe einer auf individuellen Patientendaten (IPD) basierenden Real-World Daten-Studie (SCHOLAR-2) wurde ein weiterer indirekter Vergleich zwischen KTE-X19 und SOC für den Endpunkt OS durchgeführt [34, 35].</p> <p>Bei der Studie SCHOLAR-2 handelt es sich um eine retrospektive, beobachtende, multizentrische Studie, in der IPD aus Patientenakten von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL aus 24 Zentren im Vereinigten Königreich, Frankreich, Deutschland, Spanien, Italien, Dänemark und Schweden gesammelt wurden. Aus ursprünglich 288 Patienten wurde eine Kohorte von 59 Patienten ausgewählt, die nach einer BTK-Inhibitor-Therapie eine der derzeit im Versorgungsalltag angewandten Interventionen (SOC1) erhielten und die den Einschlusskriterien der Studie ZUMA-2 möglichst gut entsprachen. Die Patienten mussten einen ECOG-Performance Score von 0 oder 1 aufweisen und ihr potentiell</p>	<p>Dreyling keine Baseline-Charakteristika vorliegen. Insgesamt fehlen für die Studien der Metaanalyse detaillierte Angaben unter anderem zu Einschlusskriterien, Patientenfluss, Baseline-Charakteristika und Operationalisierung der Endpunkte, welche notwendig wären um eine Vergleichbarkeit zur Studie ZUMA-2 nachzuweisen. Es ist davon auszugehen, dass aufgrund der Einschlusskriterien in der Studie ZUMA-2 eine fittere Population abgebildet ist als in den externen Kontrollstudien. Infolge fehlender Daten kann innerhalb des MAICs keine adäquate Adjustierung unter Berücksichtigung aller relevanten Effektmodifikatoren und prognostischer Faktoren erfolgen. Somit kann auf Basis der vorgelegten Analysen ein valider, kausaler Effekt nicht abgeschätzt werden. Aufgrund dessen wird der indirekte Vergleich zur Metaanalyse in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p> <p><i>Indirekter Vergleich - SCHOLAR-2</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat innerhalb des Stellungnahmeverfahrens einen indirekten Vergleich zu der Studie SCHOLAR-2 nachgereicht. Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers waren die Daten der Studie SCHOLAR-2 zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht verfügbar.</p>

1 Zielgerichtete Therapien, Immuntherapien, Immunmodulatoren, Chemotherapie, Bestrahlung sowie Kombinationen dieser Therapien

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>Follow-up ab der Initialisierung der post-BTK-Inhibitor-Therapie musste mindestens 12 Monate betragen.</p> <p>Für das Propensity Score Modell wurden Variablen mit weniger als 25 % fehlenden Werten verglichen um die folgenden vier prognostischen Faktoren zwischen den Patientenpopulationen der Studie ZUMA-2 und der Studie SCHOLAR-2 anzugleichen: Dauer der vorangegangenen BTK-Inhibitor-Therapie und Ansprechen auf diese Therapie (ORR), Anzahl an vorangegangenen Therapielinien und vorangegangene autologe Stammzelltransplantation (aSZT). Propensity Score Matching mithilfe von IPD ist ein adäquates Mittel um die potentielle Verzerrung aufgrund von unterschiedlichen Patientencharakteristika bei indirekten Vergleichen zu minimieren.</p> <p>Es wurden vier verschiedene Vergleiche der OS-Daten aus der Studie ZUMA-2 und der Studie SCHOLAR-2 durchgeführt: Ein unadjustierter Vergleich sowie drei adjustierte Vergleiche mittels der Methoden Inverse Probability Weighting (IPW), Multivariable Regression (MVR) und Doubly Robust (DR). Diese Methoden werden vom National Institute for Health and Care Excellence (NICE) empfohlen, um übrige Ungleichgewichte bei prognostischen Faktoren auszugleichen. Die Ergebnisse der Vergleiche für die drei Analyse-Sets der Studie ZUMA-2 (IAS, FAS, Safety-Analyse Set) sind in der folgenden Tabelle 2 sowie drei Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4 - Abbildung 6) dargestellt.</p>	<p>Bei der Studie SCHOLAR-2 handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, für welche individuelle Patientendaten aus Patientenakten in Zentren in Dänemark, Deutschland, Spanien, Italien, Schweden und Großbritannien extrahiert wurden. Die Zentren waren anhand a priori definierter Einschlusskriterien selektiert. Zum Teil wurden auch Daten aus einem Register des European MCL Network berücksichtigt, wobei bei diesen unklar ist, ob diese retrospektiv erhoben worden sind.</p> <p>In die Studie SCHOLAR-2 wurden Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom eingeschlossen, welche im Zeitraum Juli 2012 – Juli 2018 eine BTK-Therapie erhalten hatten und auf diese progredient waren oder diese aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrachen. Desweiteren mussten die Patienten nach der BTK-Therapie erneut aktiv therapiert worden sein, wobei sie keine CAR-T-Therapie oder andere genetisch modifizierte Therapie erhalten haben durften. Im SAP zum indirekten Vergleich wurde zudem hinsichtlich der Vergleichbarkeit zur Population der ZUMA-2-Studie definiert, dass der ECOG-Status (0-1), keine vorherige allogene Stammzelltransplantation, nicht mehr als fünf vorherige Therapielinien, sowie eine Behandlung mit Anthrazyklin- oder Bendamustin-haltige Chemotherapie und Anti-CD20-monoklonale Antikörpern als wichtige Kriterien zu berücksichtigen sind. Da davon ausgegangen wurde, dass die</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																							
	<p>Tabelle 10: Ergebnisse für OS aus den unadjustierten und adjustierten indirekten Vergleichen der Studie ZUMA-2 mit der Studie SCHOLAR-2</p> <table border="1" data-bbox="291 662 1160 1117"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Modell</th> <th colspan="3">OS HR [95% KI] p-Wert KTE-X19 vs. SOC<sup>a</sup></th> </tr> <tr> <th>ZUMA-2 IAS (n=60)</th> <th>ZUMA-2 FAS (n=74)</th> <th>ZUMA-2 Safety-Analyse Set (n=68)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Unadjustiert</td> <td>0,37 [0,20; 0,66] &lt;0,001</td> <td>0,46 [0,27; 0,78] 0,004</td> <td>0,39 [0,22; 0,68] 0,001</td> </tr> <tr> <td>IPW</td> <td>0,33 [0,18; 0,59] &lt;0,001</td> <td>0,41 [0,24; 0,71] 0,001</td> <td>0,35 [0,19; 0,62] &lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>MVR</td> <td>0,40 [0,22; 0,71] 0,002</td> <td>0,49 [0,29; 0,82] 0,007</td> <td>0,41 [0,23; 0,73] 0,002</td> </tr> <tr> <td>DR</td> <td>0,32 [0,18; 0,58] &lt;0,001</td> <td>0,42 [0,25; 0,73] 0,002</td> <td>0,32 [0,18; 0,58] &lt;0,001</td> </tr> </tbody> </table> <p>DR: Doubly Robust; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard ratio; IAS: Inferential Analysis Set; IPW: Inverse Probability Weighting; KI: Konfidenzintervall; MVR: Multivariable Regression; OS: Gesamtüberleben; SOC: Standard of care <sup>a</sup>SCHOLAR-2 Initial-line Kohorte (n=59 Patienten)</p>	Modell	OS HR [95% KI] p-Wert KTE-X19 vs. SOC <sup>a</sup>			ZUMA-2 IAS (n=60)	ZUMA-2 FAS (n=74)	ZUMA-2 Safety-Analyse Set (n=68)	Unadjustiert	0,37 [0,20; 0,66] <0,001	0,46 [0,27; 0,78] 0,004	0,39 [0,22; 0,68] 0,001	IPW	0,33 [0,18; 0,59] <0,001	0,41 [0,24; 0,71] 0,001	0,35 [0,19; 0,62] <0,001	MVR	0,40 [0,22; 0,71] 0,002	0,49 [0,29; 0,82] 0,007	0,41 [0,23; 0,73] 0,002	DR	0,32 [0,18; 0,58] <0,001	0,42 [0,25; 0,73] 0,002	0,32 [0,18; 0,58] <0,001	<p>Anwendung jedoch zu einer deutlichen Reduzierung des Stichprobenumfangs führen würde, sollte nur der ECOG-Status als Ein-/Ausschlusskriterium berücksichtigt werden und die weiteren Faktoren innerhalb von Sensitivitätsanalysen adressiert werden. Aufgrund einer zu kleinen Stichprobe der Hauptanalyse wurden diese jedoch nicht durchgeführt. Vor dem Hintergrund der weiteren Ein-/Ausschlusskriterien ist davon auszugehen, dass ein nicht vernachlässigbarer Anteil der Patientenpopulation der Studie SCHOLAR-2 nicht der Population der Studie ZUMA-2 entspricht.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat 2 Kohorten in der Studie SCHOLAR-2 für den indirekten Vergleich definiert. Studienteilnehmer, die einen ECOG-Status von 0 oder 1 aufwiesen und die erste auf den BTK-Inhibitor folgende Therapie nicht nach dem 30. Juni 2019 begonnen haben, wurden in die Initial-line-Kohorte aufgenommen (n = 59). In die Period-prevalence-Kohorte wurden Studienteilnehmer eingeschlossen, welche eine (nicht zwangsläufig direkt) auf den BTK-Inhibitor-folgende Therapie zwischen dem 1. November 2015 und 31. Juli 2018 (entspricht dem Zeitraum vom Start der ZUMA-2 Studie bis ca. 12 Monate vor Zeitpunkt der primären Analyse) begonnen haben (n = 40). Da in der Studie ZUMA-2 ebenfalls nicht allein die direkt auf den BTK-Inhibitor folgende Therapielinie untersucht wurde und eine bessere Übereinstimmung der Beobachtungszeit vorliegt, erscheint von den</p>
Modell	OS HR [95% KI] p-Wert KTE-X19 vs. SOC <sup>a</sup>																								
	ZUMA-2 IAS (n=60)	ZUMA-2 FAS (n=74)	ZUMA-2 Safety-Analyse Set (n=68)																						
Unadjustiert	0,37 [0,20; 0,66] <0,001	0,46 [0,27; 0,78] 0,004	0,39 [0,22; 0,68] 0,001																						
IPW	0,33 [0,18; 0,59] <0,001	0,41 [0,24; 0,71] 0,001	0,35 [0,19; 0,62] <0,001																						
MVR	0,40 [0,22; 0,71] 0,002	0,49 [0,29; 0,82] 0,007	0,41 [0,23; 0,73] 0,002																						
DR	0,32 [0,18; 0,58] <0,001	0,42 [0,25; 0,73] 0,002	0,32 [0,18; 0,58] <0,001																						



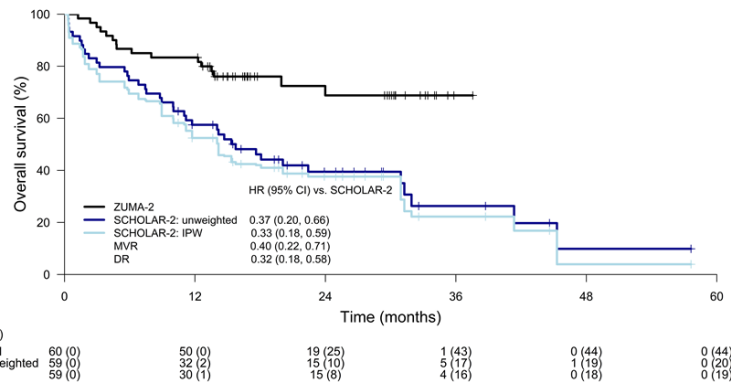


Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurven für das IAS der Studie ZUMA-2 und die gewichtete und ungewichtete Kohorte der Studie SCHOLAR-2

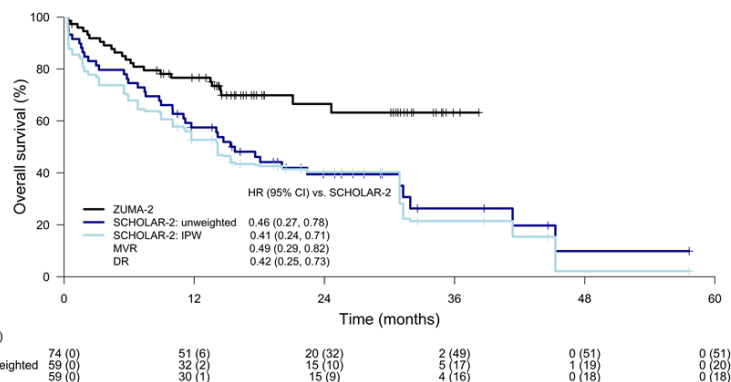


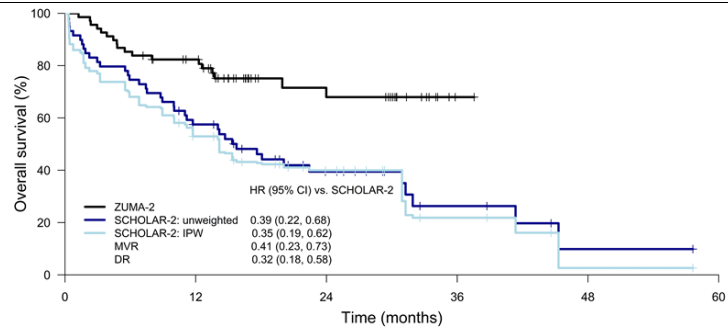
Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurven für das FAS der Studie ZUMA-2 und die gewichtete und ungewichtete Kohorte der Studie SCHOLAR-2

definierten Kohorten die Period-Prevalence-Kohorte am geeignetsten für die Nutzenbewertung.

Hinsichtlich der Baselinecharakteristika unterscheiden sich die Populationen der ZUMA-2-Studie und der Period-Prevalence-Kohorte der SCHOLAR-2 insbesondere hinsichtlich der Anzahl der Vortherapien, des Geschlechts, des Krankheitsstadiums, des ECOG-Status, einer extranodalen Erkrankung, Knochenmarksbeteiligung und dem Vorhandensein von B-Symptomen. Es fehlen Angaben zu den relevanten prognostischen Faktoren Ki-67, MIPI und Morphologie.

Insgesamt liegen dem indirekten Vergleich zwischen den Studien ZUMA-2 und SCHOLAR-2 erhebliche Unsicherheiten zugrunde, die insbesondere aus der Frage einer hinreichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und der geringen Stichprobengröße der Studie SCHOLAR-2 resultieren.

Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheiten liegt der vergleichende Effektschätzer zudem nicht in einer Größenordnung, um daraus hinreichend sicher einen Effekt ableiten zu können. Der indirekte Vergleich ist somit nicht geeignet, um Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens treffen zu können.



Number at risk (number censored)	0	12	24	36	48	60
ZUMA-2 safety	68 (0)	50 (6)	19 (31)	1 (49)	0 (50)	0 (50)
SCHOLAR-2: unweighted	59 (0)	32 (2)	15 (10)	5 (17)	1 (19)	0 (20)
SCHOLAR-2: IPW	59 (0)	30 (1)	15 (9)	4 (16)	0 (18)	0 (19)

Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurven für das Safety-Analyse Set der Studie ZUMA-2 und die gewichtete und ungewichtete Kohorte der Studie SCHOLAR-2

Im Vergleich des IAS der Studie ZUMA-2 mit der ungewichteten Kohorte der Studie SCHOLAR-2 zeigt sich ein deutlicher Vorteil von KTE-X19 im Vergleich zu SOC (HR [95%-KI]: 0,37 [0,20; 0,66]), der durch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen mittels IPW, MVR und DR bestätigt wird. Auch für die anderen Populationen der Studie ZUMA-2 zeigen sich konsistente Vorteile im OS (FAS: HR [95%-KI]: 0,46 [0,27; 0,78]; Safety-Analyse-Set: HR [95%-KI]: 0,39 [0,22; 0,68]), die ebenfalls durch die jeweiligen Sensitivitätsanalysen bestätigt werden.

Da sich diese Ergebnisse mit denen des im Dossier dargestellten indirekten Vergleichs decken, können damit die Unsicherheiten aufgrund der Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen und dem damit verbundenen Verzerrungspotential ausgeräumt werden.

#### Vorgeschlagene Änderung:

Der vorgelegte Vergleich zwischen KTE-X19 und SOC besitzt aufgrund der Verwendung von IPD und geeigneter Adjustierungsmethoden eine hohe Aussagesicherheit und

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	verdeutlicht erneut die starke Verlängerung des Gesamtüberlebens, die den Zusatznutzen von KTE-X19 sowie eine Einordnung als kurative Therapie begründet.	



**Position Gilead Sciences:**

Die im Dossier dargestellte Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von KTE-X19 basiert auf einer Analyse des Marktforschungsinstituts Oncology Information Services (O.I.s), die von Gilead speziell für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren beauftragt wurde. Als Zielsetzung wurde daher konkret die Bestimmung der Anzahl an Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die bereits zwei oder mehr systemische Vortherapien, einschließlich eines BTK-Inhibitors, erhalten hatten, formuliert. Die Erhebung wurde so konzipiert, dass eine repräsentative Stichprobe von behandelnden Zentren und Patienten mit MCL in Deutschland entsteht, deren Ergebnisse auf die Gesamtpopulation im deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Somit ist die Analyse von O.I.s sehr gut geeignet um eine valide Abschätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von KTE-X19 zu gewährleisten. Die Darstellung der Methodik und der Ergebnisse erfolgte in Form eines separaten Berichts, der mit dem Dossier eingereicht wurde [36]. Dieser wurde entsprechend der Vorgaben des Berichtsformats für Sekundärdatenanalysen STROSA erstellt, welches auch vom G-BA in der Formatvorlage des Modul 3 explizit zur Orientierung genannt wird.

Die gemäß der Bewertung des IQWiG im Modul 3 fehlenden Angaben sind größtenteils bereits in dem eingereichten Bericht enthalten und werden im Folgenden noch einmal explizit beschrieben. Weitere Angaben, die im Bericht bisher nicht enthalten waren, werden hier ebenfalls ergänzt.

**Zentrenauswahl**

Die Auswahl der Zentren erfolgte in einem zweistufigen Verfahren. Zunächst wurden durch eine Recherche in öffentlich zugänglichen Quellen 487 Krankenhäuser identifiziert, die an der Therapie des Mantelzell-Lymphoms (ICD-10-Code C83.1) beteiligt sind. Die

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>identifizierten Krankenhäuser wurden in absteigender Reihenfolge nach der Anzahl der behandelten MCL-Fälle in 25 %-Quartile eingeteilt. Für die weiteren Analysen und für die Bildung der repräsentativen Stichprobe erfolgte eine Einschränkung auf 76 Krankenhäuser (32% der Krankenhäuser mit den höchsten Fallzahlen, die für 50% der behandelten Fälle zuständig sind): 31 Universitätskliniken und 45 nicht-universitäre Krankenhäuser.</p> <p>In einer umfassenden Recherche wurden zudem die behandelnden ambulanten Leistungserbringer ermittelt. Die wichtigsten Quellen hierfür waren die Kassenärztliche Bundesvereinigung, die „Weisse Liste“ und Angaben des Bundesverbandes der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland (BNHO e.V.). Von insgesamt ca. 500 ermittelten Zentren, machten 75 Zentren (15%) auf Nachfrage Angaben zur Anzahl der bei ihnen behandelten MCL-Patienten im letzten Quartal und der Anzahl der Patienten, die aus anderen Zentren nach der Therapieentscheidung oder auch -initiierung überwiesen wurden. Da sich die Anzahl der Patienten pro Zentrum im ambulanten Sektor zwischen den obersten beiden Quartilen nicht so stark unterschied wie im stationären Sektor, wurden für die weiteren Analysen zwei unterschiedliche Zielgruppen für den relevanten ambulanten Sektor gewählt: 30% der Zentren (n=161) aus Quartil 4, in denen 50% der Patienten behandelt wurden, für das untere Limit und 55%</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>der Zentren (n=292) aus den Quartilen 3 und 4, in denen 80% der Patienten behandelt werden, für das obere Limit.</p> <p>Insgesamt wurden folgende versorgungsrelevante Einrichtungen für die Behandlung des MCL in Deutschland identifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unteres Limit 237 Einrichtungen: 31 Universitätskliniken (13%), 45 nicht-universitäre Krankenhäuser (19%), 161 ambulante Zentren (68%)</li> <li>• Oberes Limit 368 Einrichtungen: 31 Universitätskliniken (8%), 45 nicht-universitäre Krankenhäuser (12%), 292 ambulante Zentren (79%)</li> </ul> <p>Basierend auf den ermittelten Daten wurde die Verteilung der Patienten mit MCL auf die wichtigsten Leistungserbringer ermittelt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unteres Limit mit 237 Einrichtungen: Universitätskliniken 22% der Patienten, nicht-universitäre Krankenhäuser 17% der Patienten, ambulante Zentren 61% der Patienten.</li> <li>• Oberes Limit mit 368 Einrichtungen: Universitätskliniken 15% der Patienten, nicht-universitäre Krankenhäuser 12% der Patienten, ambulante Zentren 74% der Patienten.</li> </ul>	

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>Die Auswahl der 30 dokumentierenden Zentren für die Stichprobe erfolgte schließlich unter Berücksichtigung mehrerer Faktoren, wie der Verteilung der behandelten Patienten auf die verschiedenen stationären und ambulanten Leistungserbringer, der regionalen Bevölkerungsdichte sowie der regionalen Versorgungsstruktur.</p> <p>Auf der Basis einer primären Erhebung in den relevanten Zentren wurde eine behandelte 3L+ MCL Prävalenz von etwa 600 Patienten ermittelt. Es wurde angestrebt, mindestens 10% dieser Prävalenz, also 60 Patienten zu dokumentieren. In der primären Erhebung in den relevanten Zentren wurde zudem die Verteilung der behandelten 3L+ MCL-Patienten auf die Einrichtungstypen ermittelt (8% Universitätskliniken, 24% nicht-universitäre Krankenhäuser, 68% ambulante Zentren). Für die Dokumentation der geplanten 60 Patienten wurde aus den relevanten Einrichtungen eine Stichprobe von maximal 50 Einrichtungen gebildet. Die Verteilung der Zentren entsprach der regionalen Bevölkerungsdichte und den Versorgungsstrukturen in den Bundesländern sowie der Verteilung der MCL 3L+ Prävalenz. Zusätzlich sollten in ¼ der Krankenhäuser in der Stichprobe Patienten mit CAR-T-Zell-Therapien behandelt werden.</p> <p>Die geplante Stichprobe von 60 Patienten wurde sehr schnell von relativ wenigen Zentren erreicht, woraufhin weitere zusätzliche Patienten und Einrichtungen in die Stichprobe aufgenommen</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>wurden, um die Repräsentativität weiterhin zu gewährleisten. Die Auswahl der Zentren erfolgte in der zeitlichen Reihenfolge ihrer Anmeldung für jeden Einrichtungstyp und Region. Die finale Stichprobe von 30 Einrichtungen ist repräsentativ bezüglich der Patientenverteilung auf die Einrichtungstypen und der regionalen Verteilung und umfasst 2 Unikliniken (7%), 13 nicht-universitäre Krankenhäuser (43%) und 15 ambulante Zentren (50%).</p> <p><u>Alter und Geschlecht der Patienten</u></p> <p>Informationen zu Alter und Geschlecht der 98 eingeschlossenen Patienten sind in Tabelle 5 im Abschnitt 4.2 des Berichts dargestellt [36]. Das mediane Alter der Patienten betrug 73 Jahre, die Gesamtspanne lag bei 50 bis 89 Jahren. Dabei waren 87% der Patienten älter als 65 Jahre. Das mittlere Erkrankungsalter der Patienten lag bei 69 Jahren. Gemäß der deutschen Leitlinie für das MCL liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 65 Jahren, mit einer großen Altersspanne [5].</p> <p>Die Mehrzahl der Patienten war männlich (74%) und etwa ein Viertel war weiblich (26%). Diese Verteilung deckt sich mit den Angaben in der deutschen Leitlinie für das MCL, gemäß der Männer mit einem Anteil von 70% deutlich häufiger von der Erkrankung betroffen sind [5].</p> <p><u>Zuordnung zu Therapielinien</u></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>Die Patienten wurden, wie im Abschnitt 3.2 des Berichts beschrieben, wie folgt den einzelnen Therapielinien zugeordnet [36]:</p> <p>Als eine Therapielinie werden alle Therapiemaßnahmen definiert, die nach einer Therapieentscheidung durchgeführt werden, bevor es zu einem Progress/Rezidiv kommt. Zu einer Therapielinie gehören potenziell eine Induktionstherapie, Strahlentherapie, Stammzelltransplantation, Erhaltungstherapie und/oder supportive Therapie. Für jede dieser Therapieoptionen werden alle Angaben zum Therapiemanagement (Dosierung, Intervalle, Anzahl der Gaben, Therapiedauer, Therapiepausen) und eventuelle Änderungen oder Anpassungen dokumentiert.</p> <p>Zu Beginn einer Therapielinie bei Patienten mit einer rezidierten oder refraktären Erkrankung wurden die Gründe für die Therapieentscheidung dokumentiert, die eine Definition als Rezidiv/Progress gemäß den klinischen Leitlinien ermöglichen (verbleibende befallene Lymphknoten oder extranodale Herde, unzureichender Rückgang der Splenomegalie, unzureichender Rückgang der Hepatomegalie, ZNS-Befall, neuer oder verbliebener gastrointestinaler Befall, Auftreten neuer Läsionen oder andere Ursachen).</p> <p><u>Ermittlung der Patientenzahlen in der 3L und 4L</u></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>Die Hochrechnung der behandelten Prävalenz des MCL in Deutschland basiert auf einer Versorgungsstrukturanalyse von O.I.s aus dem Jahr 2019 zur Schaffung einer repräsentativen Grundgesamtheit sowie auf einer primären Datenerhebung (Screener-Erhebung) zur Ermittlung der Anzahl behandelter MCL-Patienten.</p> <p>Wie weiter oben unter "Zentrenauswahl" beschrieben, ermittelte O.I.s in der Versorgungsstrukturanalyse zunächst 237-368 versorgungsrelevante Einrichtungen zur Behandlung des MCL in Deutschland.</p> <p>Im zweiten Schritt wurde unter Berücksichtigung der Ergebnisse dieser Versorgungsstrukturanalyse eine primäre Datenerhebung (Screener-Erhebung) zur Ermittlung der Anzahl behandelter MCL-Patienten und deren Verteilung auf die einzelnen Therapielinien im Jahr 2019 durchgeführt. Die Bildung der Stichprobe erfolgte proportional zur Verteilung der Einrichtungen in der Versorgungsstrukturanalyse unter verstärkter Berücksichtigung von Universitätskliniken, um ein regionales Bias des Sektors der Universitätskliniken zu vermeiden. Die Datenerhebung wurde im 1. Halbjahr 2020 durchgeführt und erfolgte retrospektiv basierend auf den Daten in der Patientenakte für das Jahr 2019.</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 Stichprobe der Screener-Erhebung waren 46 relevante onkologische Zentren umfasst, die MCL-Patientenzahlen für das Jahr 2019 berichteten. Mithilfe von verschiedenen Qualitätssicherungsmaßnahmen (Monitoring, Fehlerkorrekturen und ein Abgleich mit berichteten Patientenzahlen in den Qualitätsberichten der Krankenhäuser) wurde eine Anzahl von 2.909 (basierend auf dem unteren Limit der relevanten Einrichtungen) – 4.343 (basierend auf dem oberen Limit der relevanten Einrichtungen) MCL-Patienten als valide, bereinigte Patientenzahl für 2019 bestimmt. Für die Anzahl der Patienten in der 3L und 4L wurden analog Spannen von 429-639 bzw. 86-112 Patienten bestimmt.</p> <p>Die Hochrechnung der Prävalenz aus der repräsentativen Stichprobe erfolgte getrennt nach Einrichtungstyp (Universitätskliniken, nicht-universitäre Krankenhäuser und ambulante Zentren).</p> <p>Basierend auf den Ergebnissen der Versorgungsstrukturanalyse wurden Gewichtungsfaktoren für versorgungsrelevante Einrichtungen pro Einrichtungstyp ermittelt. Unter Berücksichtigung dieser Gewichtungsfaktoren wurden nachfolgend die aus der primären Datenerhebung (Screener-Erhebung) berichteten Patientenzahlen entsprechend ihrer Einrichtungsverteilung repräsentativ auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet. Die Anzahl der MCL-Patienten</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in der Screener-Erhebung entspricht rund 11 % (unteres Limit) bzw. 7% (oberes Limit) der MCL-Prävalenz in Deutschland im Jahr 2019.</p> <p><u>Zweitlinientherapien</u></p> <p>Dem Bericht ist in Abschnitt 6.1 zu entnehmen, dass in der Zweitlinie 60% der Patienten mit Bendamustin + Rituximab behandelt wurden [36].</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Erhebung von O.I.s zur Therapielandschaft des MCL und den Patientenzahlen in Deutschland ist geeignet zur Herleitung der Zielpopulation von KTE-X19. Eventuelle Unklarheiten bezüglich der Methodik wurden hier noch einmal adressiert. Die auf Basis dieser Analyse berechneten Patientenzahlen sollten somit als valide anerkannt werden. Unsicherheiten innerhalb der Herleitung wurden bereits im Dossier durch die Bildung einer Spanne abgebildet.</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>S. 8, Z. 6-7</p> <p>S. 8, Z. 20-25</p>	<p><b>Anmerkungen zu den Kosten:</b></p> <p><i>"Laut Angaben des pU beträgt der Verkaufspreis 360 000,00 € pro patientenindividueller Infusion. Es ist unklar, ob der Verkaufspreis die Mehrwertsteuer umfasst."</i></p> <p><i>"Bei der Bestimmung der Arzneimittelkosten für Cyclophosphamid und Fludarabin gibt der pU das Datum der Abfrage in der Lauer-Taxe nicht an. Jedoch stimmen die Angaben des pU mit dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2021 überein. Für Fludarabin steht eine zweckmäßigere und wirtschaftlichere Packungskombination zur Verfügung, wodurch sich geringfügig niedrigere Arzneimittelkosten ergeben."</i></p> <p><b>Position Gilead Sciences:</b></p> <p><u>Verkaufspreis von KTE-X19</u></p> <p>KTE-X19 ist von der Mehrwertsteuer befreit, der Verkaufspreis beträgt daher 360.000,00 € exklusive Mehrwertsteuer pro patientenindividueller Infusion.</p> <p><u>Arzneimittelkosten für Cyclophosphamid und Fludarabin</u></p> <p>Die Angaben zu den Arzneimittelkosten für Cyclophosphamid und Fludarabin basieren auf dem Stand der Lauer-Taxe vom 01. Februar 2021. Die im Dossier dargestellte Berechnung der Arzneimittelkosten von Fludarabin beruhte auf der Annahme, dass</p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zum Abgabepreis aus Modul 3 des Dossiers.</p> <p>Tecartus wird nur an entsprechende qualifizierte, stationäre Behandlungseinrichtungen abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers zu Grunde gelegt.</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>6 Packungen à eine Flasche (50 mg) verwendet werden. Alternativ besteht die Möglichkeit, eine Packung à 5 Flaschen und eine Packung à eine Flasche zu kombinieren. Diese Variante wurde in der zugrundeliegenden Berechnungstabelle ergänzt [37]. Es ergeben sich dadurch geringfügig niedrigere Arzneimittelkosten für Fludarabin (630,80 € gegenüber 668,40 €) was wiederum in insgesamt geringfügig geringeren Jahrestherapiekosten für die Behandlung mit KTE-X19 resultiert (361.188,03 € gegenüber 361.225,63 €).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Geringfügige Anpassung der Jahrestherapiekosten für die Behandlung mit KTE-X19.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Approval Letter - Tecartus®. 2020. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/140415/download>. [Zugriff am: 26.05.2021]
2. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Tecartus®. Stand: Dezember 2020.
3. Schieber M, Gordon LI, Karmali R. Current overview and treatment of mantle cell lymphoma. F1000Res. 2018;7.
4. Ladha A, Zhao J, Epner EM, Pu JJ. Mantle cell lymphoma and its management: where are we now? Exp Hematol Oncol. 2019;8:2.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Mantelzell-Lymphom. 2019.
6. Klener P. Advances in Molecular Biology and Targeted Therapy of Mantle Cell Lymphoma. Int J Mol Sci. 2019;20(18).
7. Kumar A, Sha F, Toure A, Dogan A, Ni A, Batlevi CL, et al. Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: progressive shortening in response duration and survival after each relapse. Blood Cancer J. 2019;9(6):50.
8. Maddocks K. Update on mantle cell lymphoma. Blood. 2018;132(16):1647-56.
9. Epperla N, Hamadani M, Cashen AF, Ahn KW, Oak E, Kanate AS, et al. Predictive factors and outcomes for ibrutinib therapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma- a "real world" study. Hematol Oncol. 2017;35(4):528-35.
10. Eyre TA, Walter HS, Iyengar S, Follows G, Cross M, Fox CP, et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy. Haematologica. 2019;104(2):e68-e71.
11. Martin P, Maddocks K, Leonard JP, Ruan J, Goy A, Wagner-Johnston N, et al. Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. Blood. 2016;127(12):1559-63.
12. McCulloch R, Visco C, Frewin R, Phillips N, Eyre TA, Tucker D, et al. R-BAC Maintains High Response Rate in Mantle Cell Lymphoma Following Relapse on BTK Inhibitor Therapy. Blood. 2019;134(Supplement\_1):3989.
13. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Autologous T cells transduced with retroviral vector encoding an anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimeric antigen receptor for the treatment of mantle cell lymphoma. 2015.
14. European Medicines Agency (EMA). Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of marketing authorisation of a designated orphan medicinal product. 2020.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2474/VerfO\\_2020-10-15\\_iK-2021-04-20.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2474/VerfO_2020-10-15_iK-2021-04-20.pdf). [Zugriff am: 26.05.2021]
16. Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Tecartus®) - Modul 4A. 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4478/2021-02-15\\_Modul4A\\_Tecartus.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4478/2021-02-15_Modul4A_Tecartus.pdf). [Zugriff am: 26.05.2021]
17. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2020;382(14):1331-42.
18. 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: Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen. 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4479/2021-02-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Autologe-Anti-CD19-transduzierte-CD3-positive%20Zellen\\_D-633.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4479/2021-02-15_Nutzenbewertung-G-BA_Autologe-Anti-CD19-transduzierte-CD3-positive%20Zellen_D-633.pdf). [Zugriff am: 26.05.2021]
19. Gilead Sciences GmbH. Ergänzende Unterlagen im Rahmen der Stellungnahme: Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Tecartus®). Ergebnisse der Follow-up-Analyse der ZUMA-2 Studie (Cut-Off-Datum: 31. Dezember 2020). 2021.
  20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Mantelzell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4480/2021-02-15\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Autologe-Anti-CD19-transduzierte-CD3-positive-Zellen\\_D-633.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4480/2021-02-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Autologe-Anti-CD19-transduzierte-CD3-positive-Zellen_D-633.pdf). [Zugriff am: 26.05.2021]
  21. Kite Pharma Inc. Primary Analysis Clinical Study Report - A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (ZUMA-2). 2019.
  22. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl\_4):iv62-iv71.
  23. Visco C, Tisi MC, Evangelista A, Di Rocco A, Zoellner AK, Zilioli VR, et al. Time to progression of mantle cell lymphoma after high-dose cytarabine-based regimens defines patients risk for death. *Br J Haematol*. 2019;185(5):940-4.
  24. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Prescribing Information CALQUENCE® (acalabrutinib) capsules, for oral use. Revised: 11/2019. Verfügbar unter: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/210259s006s007lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/210259s006s007lbl.pdf). [Zugriff am: 26.05.2021]
  25. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): B-Cell Lymphomas. Version 4.2021 - May 5 2021.
  26. Rule S, Chen RW. New and emerging Bruton tyrosine kinase inhibitors for treating mantle cell lymphoma - where do they fit in? *Expert Rev Hematol*. 2018;11(9):749-56.
  27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien nach § 136a Absatz 5 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) und zur Änderung der Anlage XII zur Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4477/2020-09-17\\_AM-RL\\_CarT-Zellen-QS-Ma%C3%9Fnahmen.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4477/2020-09-17_AM-RL_CarT-Zellen-QS-Ma%C3%9Fnahmen.pdf). [Zugriff am: 31.05.2021]
  28. European Medicines Agency (EMA). Tecartus®: EPAR - Public assessment report. 2020. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/tecartus-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/tecartus-epar-public-assessment-report_en.pdf). [Zugriff am: 26.05.2021]
  29. National Cancer Institute (NCI). Feelings and Cancer. 2018. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/about-cancer/coping/feelings>. [Zugriff am: 26.05.2021]
  30. Persson L, Larsson G, Ohlsson O, Hallberg IR. Acute leukaemia or highly malignant lymphoma patients' quality of life over two years: a pilot study. *European Journal of Cancer Care*. 2001;10(1):36-47.
  31. National Cancer Institute (NCI). When Cancer Returns. 2019. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/publications/patient-education/when-cancer-returns.pdf>. [Zugriff am: 26.05.2021]

32. Kite Pharma Inc. Clinical Study Protocol KTE-C19-102 - A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (ZUMA-2). 2018.
33. 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). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3666/2020-03-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Tisagenlecleucel\\_D-529.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3666/2020-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_D-529.pdf). [Zugriff am: 26.05.2021]
34. PRECISIONheor. Indirect Comparison of KTE-X19 versus Standard of Care for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Previously Treated with Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors using Real-World Data from Europe. Technical Report. Prepared for Kite Pharma. Version 3. 2021.
35. Hess G, Dreyling M, Oberic L, Gine E, Zinzani PL, Linton K, et al. KTE-X19 versus Standard of Care for Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma Previously Treated with Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors: Real-World Evidence from Europe. 2021.
36. OncologyInformationService (O.I.s). Projekt: Analyse von erwachsenen Patienten mit einem rezidierten oder refraktären Mantelzell-Lymphom (MCL), nach zwei oder mehr Vortherapien, einschließlich einem BTK-Inhibitor zur Unterstützung einer frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Versorgungsforschungsprojekt Mantelzell-Lymphom. 2. Halbjahr 2019. 2021.
37. Gilead Sciences GmbH. Aktualisierte Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel im Rahmen der Stellungnahme. 2021.

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

Datum	02. Juni 2021
Stellungnahme zu	Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen / 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>Einordnung in den therapeutischen Kontext</u></p> <p>Der Wirkstoff „Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen“ ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor einschließen.</p> <p>MCL verläuft häufig aggressiv und ist nicht kurativ behandelbar, so dass trotz deutlicher Behandlungsfortschritte von einer weitgehend tödlich verlaufenden Erkrankung auszugehen ist.</p> <p>Mit dem Wirkstoff „Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen“ steht für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen, eine neue, potenziell kurative Therapieoption zur Verfügung. Unter Behandlung mit dem Wirkstoff konnte eine klinisch bedeutsame Verlängerung des Ansprechens und des Überlebens beobachtet werden.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><u>Responderanalyse zum Endpunkt EQ-5D VAS</u></p> <p>Dem Bewertungsbericht ist auf Seite 32 folgende Einschätzung zu entnehmen: <i>„Die in der Studie von Pickard et al. verwendeten Anker wurden jedoch bereits in vorhergehenden Studien validiert und die abgeleiteten Werte der MID der EQ-5D-VAS sind konsistent. Die vom pU verwendete MID von 10 Punkten liegt im Bereich einer möglichen MID, wurde jedoch nicht präspezifiziert, weshalb eine ergebnisgesteuerte Auswahl der MID nicht ausgeschlossen werden kann. Die</i></p>	<p><u>EQ-5D VAS</u></p> <p>Der Gesundheitszustand wurde in der Studie ZUMA-2 anhand der visuellen Analogskala des EuroQoL-5-Dimensions erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer hat Responderanalysen basierend auf einer Verschlechterung um 10 Punkte vorgelegt. Dies entspricht nicht einer Resonderschwelle von 15 % und war nicht präspezifiziert. Es ist zudem unklar, ob bei der Berechnung des prozentualen Anteils an Personen mit einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte nur</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Responderanalysen werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, sind aber im Anhang (Tabelle 22) dargestellt.“</i></p> <p>Zudem findet sich auf Seite 64 des Bewertungsberichts die folgende Aussage: <i>"Es wurden Responderanalysen über eine post hoc spezifizierte MID von 10 Punkten durchgeführt. Da 10 Punkte nicht 15 % der Skalenspannweite entsprechen und somit eine ergebnisgesteuerte Auswahl der Responderchwelle nicht ausgeschlossen werden kann, wird diese Analyse nicht für die Nutzenbewertung herangezogen."</i></p> <p>Der G-BA hat im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie) eine MID von 10 Punkten für die EQ-5D VAS bereits akzeptiert. Gegen eine behauptete ergebnisgesteuerte Wahl der MID durch den pU spricht, dass eine MID von 10 Punkten vorliegend kein „besseres“ Ergebnis erbringt als die Anwendung einer MID von 15 Punkten.</p>	<p>Personen berücksichtigt worden sind, für die zu beiden Messzeitpunkten Angaben vorliegen. Vor diesem Hintergrund werden die Daten in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p> <p>Zudem liegen kontinuierliche Auswertungen zur Veränderung zur Baseline vor. Zu Monat 3 lag eine Veränderung von -2,4 im Vergleich zur Baseline vor.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich.</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

### 5.3 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	<< 07.Juni.2021 >>
Stellungnahme zu	<i>Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen / Tecartus®</i>
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V von Tecartus<sup>®</sup> (Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen) in der Indikation Mantelzell-Lymphom (MCL) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA).</p> <p>Der Wirkstoff Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (nachfolgend Tecartus<sup>®</sup> genannt) ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-) Inhibitor einschließen [1].</p> <p>Für dieses Anwendungsgebiet wurde am 17. Mai 2021 die Nutzenbewertung durch den G-BA veröffentlicht.</p> <p>Nachfolgend werden in der Stellungnahme von AbbVie die folgenden Sachverhalte erörtert:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Therapeutischer Stellenwert von Ibrutinib in der Behandlung des Mantelzell-Lymphoms</li> <li>2. Epidemiologie der MCL – große Unsicherheit der Prävalenzzahlen</li> <li>3. Progressionsfreies Überleben (PFS) ist ein patientenrelevanter Endpunkt</li> </ol>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>1) Therapeutischer Stellenwert von Ibrutinib in der Behandlung des MCL</b></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Autologen Anti-CD19-transduzierten CD3-positiven Zellen nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>



Stellungnehmer: AbbVie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seit seiner Zulassung für die Therapie des MCL im Jahr 2014 hat Ibrutinib das Behandlungsparadigma in der Therapie des MCL aufgrund der hohen Wirksamkeit geändert [2-4]. Die Therapie mit Ibrutinib wurde mittlerweile in zahlreichen Empfehlungen und Leitlinien für ein breites Patientenkollektiv aufgenommen.</p> <p>Beispielsweise hat die Aktualisierung der im Mai 2021 erschienen DGHO Leitlinie den Stellenwert der Ibrutinib Therapie noch einmal erhöht und empfiehlt Ibrutinib nun in allen Therapiesituationen in der rezidierten und refraktären Situation [5]. Die European Society for Medical Oncology (ESMO)-Leitlinie spricht eine Empfehlung für Ibrutinib in der refraktären Therapiesituation und bei Patienten mit kurzer Remissionsdauer aus (Stand: 2017) [6].</p> <p>Auf der anderen Seite liegen eindeutige Empfehlungen zur Anwendung von Ibrutinib in der Zweitlinientherapie vor. So liegen seitens des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Empfehlungen zur Anwendung von Ibrutinib ausschließlich bei Patienten nach einer Therapielinie vor [7, 8]. Die gleiche Empfehlung wird von der kürzlich erschienen National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie gegeben, die einem BTK Inhibitor, unter anderem Ibrutinib, für die Zweitlinientherapie eine klare Empfehlung gibt [9].</p> <p>Insgesamt wird Ibrutinib als der wirksamste Wirkstoff in der Monotherapie des refraktären und rezidivierenden MCL beschrieben [3]. Auch der G-BA bestätigt den Nutzen von Ibrutinib für die vorliegende Indikation, indem ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Temsirolimus im Beschluss nach § 35a SGB V festgestellt wurde [10].</p> <p>Auf Basis der aktuellen Leitlinien und relevanten Literaturquellen lässt sich daher eine breite Empfehlung für Ibrutinib ableiten. Die neueren</p>	

Stellungnehmer: AbbVie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Leitlinien (wie z.B. die NCCN Leitlinie) präferieren eine Therapie mit Ibrutinib dabei eher als die erste Therapieoption bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer Erkrankung, sofern keine Gründe gegen die Therapie mit Ibrutinib sprechen, also direkt in der Zweitlinientherapie. Weitere Therapieoptionen, darunter Temsirolimus oder Lenalidomid, werden zwar genannt, spielen in der Versorgung aber eine untergeordnete Rolle [3, 11]. Die Anwendung von Temsirolimus ist zudem aufgrund seines Nebenwirkungsprofils [12], wie beispielsweise unspezifische interstitielle Pneumonitis, einschließlich fataler Verläufe, schwere bakterielle und virale Infektionen, Mukositis oder Diarrhöe, weiterhin in der Praxis limitiert.</p>	
<p><b>2) Epidemiologie in der MCL – große Unsicherheit der Prävalenzzahlen</b></p> <p>AbbVie stellt fest, dass die verfügbaren Daten bezüglich der Inzidenz sowie Prävalenz der MCL in Deutschland und damit die Berechnung der Zahl der Patientinnen und Patienten großen Unsicherheiten unterliegen. Wie für seltene Erkrankungen häufig zu erwarten, lassen sich der Literatur keine umfassenden Daten entnehmen.</p> <p>Grundsätzlich ist der Ausgangspunkt der Ableitung der Prävalenz auf Basis der Daten des Robert-Koch-Instituts, welche der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier darstellt, schlüssig. Zur Berechnung der Prävalenz der MCL bezieht sich der pU auf die Gesamtheit der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). Mit Hilfe der Grundgesamtheit dieser NHL Patienten, welche dem RKI entnehmbar sind [13], und der Hinzunahme des MCL Anteils von 5-7% an der NHL-Prävalenz [5], kommt der pU rechnerisch auf eine 5-Jahres-Prävalenzrate von 3,89 – 5,45 pro 100 000. Es ist an der Stelle festzuhalten, dass die Informationen zum Anteil der</p>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Das Vorgehen zur Ermittlung der Patientenzahlen ist rechnerisch nachvollziehbar. Jedoch liegen Unsicherheiten vor, welche auch unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Informationen bestehen bleiben. Diese betreffen insbesondere die Repräsentativität der Stichprobe der analysierten Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom in der Dritt- und Viertlinie (Patientengruppen 1a und 1b) sowie die vorgenommene Hochrechnung auf die GKV-Zielpopulation.</p>

Stellungnehmer: AbbVie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>MCL an der NHL je nach Quelle schwankend und aufgrund fehlender deutscher Daten unpräzise ist. Würde man die Werte aus einem niederländischen Register mit einer Spannweite von 3-6% [14] als Anteil des MCL an der NHL nehmen, resultiert eine Prävalenz von ungefähr 2,3 – 4,6 pro 100 000 Personen. Der Literatur sind außerdem weitere publizierte Daten der MCL Prävalenz zu entnehmen. Diese liegen bei 3,5 pro 100 000 Personen [15] oder bei 3 bzw. 3,6 pro 100 000 Personen im Vereinigten Königreich und Belgien [16].</p> <p>Schlussfolgernd ist festzustellen, dass es keine genauen Angaben bezüglich der Prävalenz des MCL in Deutschland gibt. Die publizierten Daten unterliegen einer großen Spannweite. Dadurch ist die Anzahl der Patienten, die für die Behandlung innerhalb des Anwendungsgebiets infrage kommen, mit großer Unsicherheit behaftet.</p>	
<p><b>3) PFS ist ein patientenrelevanter Endpunkt</b></p> <p>AbbVie ist der Auffassung, dass das PFS ein eigenständiger, patientenrelevanter Endpunkt ist, und betont folgende Punkte:</p> <p>Die Onkologie umfasst sehr unterschiedliche Erkrankungen und Krankheitsverläufe. Eine Bewertung von Endpunkten sollte daher immer indikationsspezifisch vorgenommen werden. Insbesondere bei der Therapie des MCL sollte aufgrund der hohen Symptombelastung ein zentrales Ziel die Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptome (geschwollene schmerzlose Lymphknoten, Kopfschmerzen, Fatigue, Gewichtsverlust, Verdauungsstörungen, Fieber, Nachtschweiß, leichte Blutergüsse und Blutungen) sein [17]. Eine Verbesserung dieser Symptome steht in direkter Beziehung mit einer Therapieantwort, die über das PFS erfasst werden kann.</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben ist vorliegend operationalisiert als Zeit von der CAR-T-Zellinfusion bis zum Tod oder zum Eintritt einer Progression bewertet durch ein unabhängiges radiologisches Review-Komitee gemäß Lugano-Kriterien als auch durch Beurteilung durch ärztliches Prüfpersonal gemäß IWG-Responsekriterien.</p> <p>Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 31.12.2020 hatten bezogen auf das Inferential-Analysis-Set 27 (45 %) der Patienten ein Ereignis erlitten.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IWG-Responsekriterien bzw.</p>

Stellungnehmer: AbbVie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ein wesentlicher methodischer Vorteil der Messung des PFS ist, dass – anders als bei der Bestimmung des Gesamtüberlebens – dieser Endpunkt nicht durch Crossover oder Nachfolgetherapien beeinflusst wird. Dies ist insbesondere wichtig für onkologische Studien, da den teilnehmenden Patienten andere, erfolgversprechende Folgetherapien nach der Therapie mit der Prüfsubstanz aus ethischen Gründen nicht vorenthalten werden dürfen.</p> <p>Die europäische Arzneimittelagentur (EMA, European Medicines Agency) bewertet das PFS als eigenständigen, patientenrelevanten Endpunkt in Abhängigkeit von der Effektgröße und dem Risiko-Nutzen-Verhältnis, insbesondere, wenn positive Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL, health-related quality of life) den Nutzen der Prüfsubstanz zusätzlich unterstützen [18].</p> <p>Die Bedeutung des Endpunktes PFS wird auch dadurch deutlich, dass er regelhaft von europäischen HTA-Agenturen herangezogen, um die Erstattungsfähigkeit sowie den Erstattungspreis in dem jeweiligen Land zu bestimmen (7). Des Weiteren zieht auch die ESMO diesen Endpunkt zur Bestimmung des Ausmaßes des klinischen Nutzens von neuen Therapien heran (8).</p> <p>Es ist aufgrund der oben beschriebenen Gründe festzuhalten, dass das PFS einen eigenständigen, patientenrelevanten Endpunkt, insbesondere für die Patientinnen und Patienten mit MCL, darstellt und eine signifikante Verlängerung des PFS unmittelbar relevant ist.</p>	<p>Lugano-Kriterien und damit nicht primär symptombezogen, sondern vorwiegend mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>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. Kite. *Tecartus: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*. 2021; Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecartus-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_de.pdf).
2. Jain, P. and M. Wang, *Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management*. *Am J Hematol.*, 2019. **94**: p. 710-725.
3. McKay, P., et al., *Guideline for the management of mantle cell lymphoma*. *British Journal of Haematology*, 2018. **182**: p. 46–62.
4. Rule, S., et al., *Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow up from a pooled analysis*. *Haematologica*, 2019. **104**: p. 211-214.
5. Dreyling, M., et al. *Onkopedia Leitlinie: Mantelzell-Lymphom*. 2021 [01.06.2021]; Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@guideline/html/index.html>.
6. Dreyling, M., et al., *Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of Oncology*, 2017. **28**: p. iv62–iv71.
7. National Institute for Health and Care Excellence *Ibrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Technology appraisal guidance*. 2018.
8. Tappenden, P., et al., *Ibrutinib for Treating Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal*. *HealthEconomics*, 2019. **37**: p. 333-343.
9. NCCN. *B-Cell Lymphomas*. 2021 [20.05.2021]; Version 4.2021 - May 5, 2021:[Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf).
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Beschluss: des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib*. 2016 [21. Juli 2016 31.05.2021]; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21\\_AM-RL-XII\\_Ibrutinib\\_D-212\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_BAnz.pdf).
11. Kumar, A., et al., *Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: progressive shortening in response duration and survival after each relapse*. *Blood Cancer Journal*, 2019. **9**.
12. Pfizer, *Fachinformation Torisel® 30 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung*. Oktober 2020.
13. RKI. *Krebs in Deutschland für 2015/2016*. 2020; 12. Ausgabe:[Available from: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile).
14. Schans, S., *Progress against non-Hodgkin lymphoma in the Netherlands: Incidence, patterns of care and prognosis since 1989 (Studies with cancer registry data)*. *European Archives of Oto-rhino-laryngology - EUR ARCH OTO-RHINO-LARYNGOL*, 2010.
15. Orpha.net. *Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data*. Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order) 2021 [20.05.2021]; Available from: [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf).

16. Yang, L., Leshner et. al. , *A Systematic Review of the Epidemiology and Economic Burden of Mantle Cell Lymphoma (MCL)*. ASH Publications, 2019.
17. NORD, *Mantle Cell Lymphoma*. Rare disease database, 2021.
18. EMA. *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*. 2017 [24.09.2019]; Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf).

#### 5.4 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	7.6.2021
Stellungnahme zu	Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Tecartus)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17. Mai 2021 eine Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle zu Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Tecartus) von Gilead Sciences GmbH veröffentlicht.</p> <p>Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Tecartus) ist ein Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) mit einem Orphan Drug-Status. Die CAR-T-Zelltherapie ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor einschließen. Tecartus ist die erste CAR-T-Zelltherapie in diesem Therapiegebiet. Die Zulassung erfolgte unter Auflagen (conditional approval). Die Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle basiert auf der zulassungsbegründenden einarmigen Phase II-Studie. Die Ergebnisse der Studie werden zusammenfassend lediglich deskriptiv dargestellt. Der vorgelegte indirekte Vergleich mit externen Kontrollgruppen wurde von der Geschäftsstelle nicht berücksichtigt. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen insb. aufgrund des potenziell kurativen neuen Therapieansatzes mit sehr großen positiven Effekten beim Gesamtüberleben und PFS sowie einer dramatischen Verbesserung der Prognose für die Patienten.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzentragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</b></p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte nicht berücksichtigt wurden. Dabei handelt es sich insb. die Objektive Ansprechrates, Dauer des Ansprechens sowie das progressionsfreie Überleben. Der Ausschluss der Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p> <p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant und daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben ist vorliegend operationalisiert als Zeit von der CAR-T-Zellinfusion bis zum Tod oder zum Eintritt einer Progression bewertet durch ein unabhängiges radiologisches Review-Komitee gemäß Lugano-Kriterien als auch durch Beurteilung durch ärztliches Prüfpersonal gemäß IWG-Responsekriterien.</p> <p>Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 31.12.2020 hatten bezogen auf das Inferential-Analysis-Set 27 (45 %) der Patienten ein Ereignis erlitten.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IWG-Responsekriterien bzw. Lugano-Kriterien und damit nicht primär symptombezogen, sondern vorwiegend mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p> <p><i>Komplettes Ansprechen</i></p> <p>Der Endpunkt „Komplettes Ansprechen“ stellt in der Studie ZUMA-2 eine Teilkomponente des Endpunktes „Bestes Objektives Ansprechen“ dar.</p> <p>Die Auswertung erfolgte sowohl basierend auf den Lugano-Kriterien durch ein unabhängiges radiologisches Review-Komitee als auch</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>basierend auf den IWG-Responsekriterien durch Beurteilung des ärztlichen Prüfpersonals.</p> <p>Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 31.12.2020 wiesen 46 (62 %) der Patienten ein komplettes Ansprechen (Bewertung durch das ärztliche Prüfpersonal) auf.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung des Ansprechens bzw. der Rate an kompletten Remissionen nicht möglich.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

Literatur:

## 5.5 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	07.06.2021
Stellungnahme zu	Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen/Tecartus®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

-

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.26, Zeile 14 von unten bis 6 von unten und S.27 Zeile 3 bis 8	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Der pU stellt CR als Teilkomponente des Endpunktes „Bestes Objektives Ansprechen“ dar. Der G-BA schreibt in seiner Bewertung, dass unklar ist, ob und wie patientenberichtete Symptome erhoben wurden und, falls diese erhoben wurden, wie sie in die Bewertung des kompletten Ansprechens einfließen. Daher stellt der G-BA den Endpunkt „CR, Complete Response“ aufgrund unklarer Patientenrelevanz lediglich ergänzend dar.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Das vollständige Ansprechen (CR, Complete Response) war als Teilkomponente des sekundären Endpunkts „Bestes Objektives Ansprechen“ (BOR, Best Objective Response) präspezifiziert und wurde durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRRC, Independent Radiological Review Committee) beurteilt (1). Die Beurteilung des CR erfolgte anhand der modifizierten Lugano-Klassifikation (2). Der G-BA beschreibt den Endpunkt komplettes Ansprechen bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet als „einen wichtigen Prognosefaktor“, jedoch nur verbunden mit einer</p>	<p><i>Komplettes Ansprechen</i></p> <p>Der Endpunkt „Komplettes Ansprechen“ stellt in der Studie ZUMA-2 eine Teilkomponente des Endpunktes „Bestes Objektives Ansprechen“ dar.</p> <p>Die Auswertung erfolgte sowohl basierend auf den Lugano-Kriterien durch ein unabhängiges radiologisches Review-Komitee als auch basierend auf den IWG-Responsekriterien durch Beurteilung des ärztlichen Prüfpersonals.</p> <p>Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 31.12.2020 wiesen 46 (62 %) der Patienten ein komplettes Ansprechen (Bewertung durch das ärztliche Prüfpersonal) auf.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung des Ansprechens bzw. der Rate an kompletten Remissionen nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für die Person spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen als für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant. (3).</p> <p>MSD begrüßt es, dass der Endpunkt CR in die Bewertung des G-BA Eingang findet. Die Objektive Ansprechrate wird von der European Medicines Agency (EMA) als Surrogatendpunkte für den Endpunkt Gesamtüberleben anerkannt. Die EMA fordert, diese regelhaft in onkologischen Studien zu untersuchen.(4) Demnach sollte aus Sicht von MSD der Endpunkt „CR, Complete Response“ (vollständiges Ansprechen) wie vom pU gefordert als patientenrelevant eingestuft werden.</p>	
S.32 Z.17-20	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Die Responderanalysen des EQ-5D (European Quality of Life – 5 Dimensions) VAS (visuellen Ana-logskala) werden durch den G-BA aufgrund der nicht präspezifizierten MID nicht herangezogen. MSD stimmt diesem Vorgehen nicht zu.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Der EuroQoL-5D (EQ-5D) ist ein krankheitsübergreifender, international anerkannter, standardisierter und validierter</p>	<p><i>EQ-5D VAS</i></p> <p>Der Gesundheitszustand wurde in der Studie ZUMA-2 anhand der visuellen Analogskala des EuroQoL-5-Dimensions erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer hat Responderanalysen basierend auf einer Verschlechterung um 10 Punkte vorgelegt. Dies entspricht nicht einer Responderschwelle von 15 % und war nicht präspezifiziert. Es ist zudem unklar, ob bei der Berechnung des prozentualen Anteils an Personen mit einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte nur Personen berücksichtigt worden sind, für die zu beiden Messzeitpunkten Angaben vorliegen. Vor diesem</p>

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fragebogen zur Erfassung des individuellen Gesundheitsstatus (5, 6), welcher in einer Vielzahl von jeweils kulturell angepassten Sprachversionen vorliegt und auch häufig im Bereich onkologischer Indikationen eingesetzt wird (7).</p> <p>Der EQ-5D besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und der VAS. Das deskriptive System besteht aus fünf Fragen zur Beschreibung des Gesundheitsstatus. Diese werden zu einem Nutzwert zusammengefasst, der für gesundheitsökonomische Analysen verwendet werden kann.</p> <p>Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei einem Patienten der Wert der VAS um mindestens 7 bis 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (8). Die Responderanalysen des EQ-5D VAS wurde auch bereits in früheren onkologischen Verfahren verwendet und Auswertungen wie sie in diesem Fall vorliegen standardmäßig berücksichtigt (9-12).</p> <p>Die durch Pickard et al. (8) identifizierten MIDs stellen die heute beste verfügbare Evidenzgrundlage für eine Responderanalyse der EQ-5D VAS dar. Durch Verwendung zweier unterschiedlicher Schwellenwerte ist zudem die Einschätzung der Robustheit der</p>	<p>Hintergrund werden die Daten in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p> <p>Zudem liegen kontinuierliche Auswertungen zur Veränderung zur Baseline vor. Zu Monat 3 lag eine Veränderung von -2,4 im Vergleich zur Baseline vor.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich.</p>



Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ergebnisse und somit die Aussagekraft der Nachweise des Zusatznutzens sichergestellt. Aus Sicht von MSD stellt dieser Analyseansatz weiterhin ein valides Vorgehen im Rahmen einer Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V dar.</p> <p>Wir unterstützen die Aussage des G-BA bezüglich der EQ-5D VAS, dass eine MID von 10 Punkten im Bereich einer möglichen MID liegt. Da für die VAS standardmäßig eine MID von 7 und 10 Punkten angewandt wird, ist unklar, wieso eine Präspezifizierung nötig ist. Der G-BA schreibt selbst, dass die MID von Punkten bereits in vorhergehenden Studien validiert wurde. MSD ist der Ansicht, dass sowohl eine MID von 7 als auch von 10 Punkten für die EQ-5D VAS in die Bewertungen des G-BA einfließen sollte.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Dossier Gilead Sciences GmbH. Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen Modul 4A [Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4478/2021-02-15\\_Modul4A\\_Tecartus.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4478/2021-02-15_Modul4A_Tecartus.pdf) Access: 27.05.2021].
2. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(5):579-86.
3. Bundesausschuss G. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff: Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (neues Anwendungsgebiet: Mantelzell-Lymphom, vorbehandelte Patienten) 2021 [Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/657/> Access: 27.05.2021].
4. European Medicine Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Rev.5. 2017 [Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/scientific\\_guideline/2017/11/WC500238764.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf) Access: 04.06.2021].
5. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337-43.
6. de Boer AG, van Lanschot JJ, Stalmeier PF, van Sandick JW, Hulscher JB, de Haes JC, et al. Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? Qual Life Res. 2004;13(2):311-20.
7. Pickard AS. Health Utilities Using the EQ-5D in Studies of Cancer. Pharmacoeconomics. 2007;25:19.
8. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.
9. Bundesausschuss G. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib (Neubewertung nach Fristablauf) 2018 [Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/323/> Access: 27.05.2021].
10. Bundesausschuss G. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom) 2016 [Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/249/> Access: 27.05.2021].
11. Bundesausschuss G. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich) 2017 [Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/294/> Access: 27.05.2021].
12. Bundesausschuss G. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom) 2018 [Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/312/> Access: 27.05.2021].

## 5.6 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	07.06.2021
Stellungnahme zu	Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen/ 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 Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Tecartus®) ist zur Behandlung des rezidierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen, zugelassen. Am 17.05.2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss die Nutzenbewertung veröffentlicht.</p> <p>Bei den autologen Anti-CD19-transduzierten CD3-positiven Zellen handelt es sich um CAR-T Zellen, die gegen CD19 gerichtet sind, welches auf Tumorzellen exprimiert wird.</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. Tisagenlecleucel ist zur Behandlung der rezidierten oder refraktären akuten lymphatischen B-Zell-Leukämie (ALL) bei Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren sowie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom zugelassen nach zwei oder mehr Vortherapien zugelassen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden 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)
G-BA Bewertung, S. 29/30	<p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA merkt in seiner Nutzenbewertung an, dass Rezidive in einer kurativen Therapiesituation in Abhängigkeit von der Operationalisierung einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen. Mit dem Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ wird in der zulassungsrelevanten Studie ZUMA-2 die rezidivfreie und damit krankheitsfreie Zeit der Studienteilnehmer erfasst.</p> <p>Der G-BA stellt weiterhin fest, dass für Patienten mit einem kompletten Ansprechen von einer Krankheitsfreiheit ausgegangen werden kann. Die Abschwächung schwerwiegender Symptome und die spürbare Linderung der Erkrankung stellen laut G-BA Verfahrensordnung eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar [1]. Bei einer Krankheitsfreiheit kann von der Abwesenheit von Symptomen sowie von der maximal möglichen Linderung der zugrundeliegenden Erkrankung ausgegangen werden.</p> <p>Novartis stimmt daher der Aussage des G-BA zu, dass das Erreichen und die Dauer des kompletten Ansprechens ein patientenrelevanter Endpunkt ist, insbesondere im Kontext einer möglicherweise kurativen Therapiesituation.</p>	<p><i>Komplettes Ansprechen</i></p> <p>Der Endpunkt „Komplettes Ansprechen“ stellt in der Studie ZUMA-2 eine Teilkomponente des Endpunktes „Bestes Objektives Ansprechen“ dar.</p> <p>Die Auswertung erfolgte sowohl basierend auf den Lugano-Kriterien durch ein unabhängiges radiologisches Review-Komitee als auch basierend auf den IWG-Responsekriterien durch Beurteilung des ärztlichen Prüfpersonals.</p> <p>Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 31.12.2020 wiesen 46 (62 %) der Patienten ein komplettes Ansprechen (Bewertung durch das ärztliche Prüfpersonal) auf.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung des Ansprechens bzw. der Rate an kompletten Remissionen 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)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA zieht für die Nutzenbewertung lediglich die pivotale, einarmige Studie ZUMA-2 heran und berücksichtigt nicht den vom pU zur Bewertung eingereichten indirekten Vergleich auf Basis einer Metaanalyse mit externen Kontrollstudien.</p> <p>Bei der Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um mehrfach vorbehandelte Patienten, deren mediane Überlebenszeit nach Aussage des pU nur noch 1-2 Jahre beträgt und für die keine Standardtherapie zur Verfügung steht [2]. Aufgrund des Mangels eines Therapiestandards, der Seltenheit der Erkrankung und den vielversprechenden Ergebnissen von CAR-T-Therapien in anderen Indikationen ist die Durchführung einer prospektiven Interventionsstudie mit zeitlich paralleler Kontrollintervention erschwert.</p> <p>Wie auch das IQWiG im Rapid Report zur Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen anmerkt, kann es im Kontext der Bewertung medizinischer Interventionen bei seltenen, insbesondere sehr seltenen Erkrankungen dennoch notwendig sein oder auch politisch gewünscht sein, Kompromisse bei der Aussagesicherheit einzugehen [3]. Novartis merkt daher an, dass im Falle von seltenen Erkrankungen ohne Therapiestandard eine Akzeptanz von externen Kontrollstudien notwendig ist.</p>	<p>Der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargelegte indirekte Vergleich gegenüber einer Metaanalyse aus acht externen Studien sowie der im Stellungnahmeverfahren vorgelegte indirekte Vergleich gegenüber der Studie SCHOLAR-2 sind jeweils nicht geeignet, um Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens abzuleiten.</p> <p>In Bezug auf die Metaanalyse fehlen relevante Angaben, um eine Vergleichbarkeit zur Studie ZUMA-2 feststellen zu können.</p> <p>Dem indirekten Vergleich zwischen den Studien ZUMA-2 und SCHOLAR-2 liegen erhebliche Unsicherheiten zugrunde, die insbesondere aus der Frage einer hinreichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und der geringen Stichprobengröße der Studie SCHOLAR-2 resultieren.</p> <p>Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheiten liegt der vergleichende Effektschätzer zudem nicht in einer Größenordnung, um daraus hinreichend sicher einen Effekt ableiten zu können. Der indirekte Vergleich ist somit ebenfalls nicht geeignet, um Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens treffen zu können</p>

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses 2021 [abgerufen am 07.06.2021]. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2504/VerfO\\_2017-11-17\\_iK-2021-06-03.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2504/VerfO_2017-11-17_iK-2021-06-03.pdf).
2. Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Tecartus®). Modul 3A - Rezidiertes oder refraktäres MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen. 2021 [abgerufen am 07.06.2021]. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4477/2021-02-15\\_Modul3A\\_Tecartus.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4477/2021-02-15_Modul3A_Tecartus.pdf).
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 241. Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen. Rapid Report. 2014 [abgerufen am 07.06.2021]. Abrufbar unter: [https://www.iqwig.de/download/mb13-01\\_rapid-report\\_studien-bei-seltenen-erkrankungen.pdf](https://www.iqwig.de/download/mb13-01_rapid-report_studien-bei-seltenen-erkrankungen.pdf).

## 5.7 Stellungnahme der Celgene GmbH

Datum	07.06.2021
Stellungnahme zu	Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Tecartus) Vorgangsnummer: 2021-02-15-D-633
Stellungnahme von	Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe



### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>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. 22f	<p><b>Anmerkung: Patientenrelevanz des Endpunktes Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)</b></p> <p>In der Nutzenbewertung des G-BA wurde der Endpunkt PFS nicht als patientenrelevant eingestuft.</p> <p>Nach Überzeugung von Celgene handelt es sich beim PFS in der Indikation Mantelzell-Lymphom (MCL) um einen patientenrelevanten Endpunkt.</p> <p>Das PFS ist in der Studie ZUMA-2 definiert als Zeit zwischen dem Tag der Tecartus Infusion und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder dem Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) wird der Endpunkt PFS bei Studien zur Krebstherapie als klinisch valider Endpunkt für das Überleben anerkannt und als primärer Studienendpunkt akzeptiert [1]. Auch von Fachgesellschaften wird das PFS als relevanter Endpunkt angesehen [2].</p> <p>Das PFS gilt als ein wichtiger Entscheidungsparameter für die Therapie, da jeder Progress und der oftmals damit verbundene Wechsel der Therapie eine psychische Belastung mit direkt spürbaren Folgen für den Patienten darstellt. Eine Verlängerung der rezidivfreien Zeit ohne zusätzliche Unverträglichkeiten einer Medikation führt zu</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben ist vorliegend operationalisiert als Zeit von der CAR-T-Zellinfusion bis zum Tod oder zum Eintritt einer Progression bewertet durch ein unabhängiges radiologisches Review-Komitee gemäß Lugano-Kriterien als auch durch Beurteilung durch ärztliches Prüfpersonal gemäß IWG-Responsekriterien.</p> <p>Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 31.12.2020 hatten bezogen auf das Inferential-Analysis-Set 27 (45 %) der Patienten ein Ereignis erlitten.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IWG-Responsekriterien bzw. Lugano-Kriterien und damit nicht primär symptombezogen, sondern vorwiegend mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH, ein verbundenes Unternehmen der Bristol-Myers Squibb Unternehmensgruppe

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>einer Verbesserung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität [3,4,5,6].</p> <p>Die Indikation MCL ist geprägt vom häufigen Auftreten von Rezidiven und der damit verbundenen Einschränkung der Behandlungsmöglichkeiten und Verschlechterung der Prognose mit jedem weiteren Progress [7,8,9]. Der Endpunkt PFS spielt bei malignen Lymphomen, wie dem MCL, eine wichtige Rolle [10].</p> <p><b><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></b></p> <p>Anerkennung des PFS als patientenrelevanten Endpunkt in der Indikation MCL.</p>	<p>unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>

## Literaturverzeichnis

1. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2017. *Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man*. 22 September 2017. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. Verfügbar unter:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2017/11/WC500238764.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf), abgerufen am: 19.03.2021
2. DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE E.V. (DGHO) 2013a. *Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V Pomalidomid*
3. DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE E.V. (DGHO) 2013b. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013 - Eine Standortbestimmung*. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO, Band 2, 2013.
4. Pettengell R., Donatti C., Hoskin P. 2008. *The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life*. *Annals of Oncology* 19: 570–576, 2008
5. Schmidt U., Jungcurt A. 2013. *Diskurs Patienten-relevanter Endpunkte*. *Market Access & Health Policy*, 19-20.
6. Die forschenden Pharma-Unternehmen (vfa) 2017. *vfa - Position zu Endpunkten bei onkologischen Therapien*. Verfügbar unter:  
<https://www.vfa.de/download/positionspapier-endpunkte-bei-onkologischen-therapien.pdf>, abgerufen am: 19.03.2021
7. DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE E.V. (DGHO) 2021. *Mantelzell-Lymphom*. Stand: Mai 2021. Verfügbar unter:  
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am 07.06.2021
8. Kumar A., Sha F., Toure A. et al. 2019. *Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: progressive shortening in response duration and survival after each relapse*. *Blood Cancer Journal* ( 2019) 9:50
9. Maddocks M. 2018. *Update on mantle cell lymphoma*. *Blood* 2018 Oct 18;132(16):1647-1656
10. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. et al. 2007. *Revised response criteria for malignant lymphoma*. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25(5): 579-586

## 5.8 Stellungnahme der DGHO, DAG HSZT, GLA

Datum	7. Juni 2021
Stellungnahme zu	KTE-X19
Stellungnahme von	DGHO, DAG HSZT, GLA

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Das Verfahren zu KTE X19 (Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen, Tecartus®) für das Mantelzell-Lymphom ist das dritte Verfahren zu einem Arzneimittel aus der Gruppe der CAR-T Zellen (Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen). KTE X19 ist zugelassen als Monotherapie für Patient*innen mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom nach mindestens zwei Vortherapien, darunter einem BTK-Inhibitor. Das Verfahren wird im Rahmen seines Status als Medikament für seltene Erkrankungen (Orphan Drug Status) durchgeführt. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens. Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Kategorisierung des Zusatznutzens. Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Für die frühe Nutzenbewertung liegen Daten der einarmigen, internationalen, multizentrischen Studie ZUMA-2 mit 68 Patient*innen vor.</li><li>• KTE X19 führte bei Patient*innen mit rezidiviertem/refraktärem Mantelzell-Lymphom nach mindestens zwei Vortherapien darunter einem BTK-Inhibitor zu Remissionsraten von 90% sowie zu einer Gesamtüberlebensrate nach 24 Monaten von etwa 70%.</li><li>• Die Rate schwerer Nebenwirkungen entspricht dem Spektrum der bisher zugelassenen Anti-CD19-CAR-T-Zellen. Besondere Nebenwirkungen wie das Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine-Release-Syndrom) und das</li></ul>	

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS) erfordern ein strukturiertes Nebenwirkungsmanagement. Darunter ist die Therapie-assoziierte Mortalität niedrig.</p> <p>Die Daten von KTE X19 bei Patient*innen mit rezidiviertem/refraktären Mantelzell-Lymphom, insbesondere bei BTKi-refraktärem Mantelzell-Lymphom sind beeindruckend. Für die langfristige Positionierung im Therapiealgorithmus und die quantitative Bewertung des Zusatznutzens sind Daten randomisierter Studien wünschenswert.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das Mantelzell - Lymphom wird histologisch als indolentes (zytisches) Lymphom klassifiziert, zeigt bei der Mehrzahl der Patient*innen jedoch einen aggressiven Verlauf [1]. Pathognomonisch ist die chromosomale Translokation t(11;14) mit konsekutiver Überexpression von Cyclin-D1.</p> <p>Fünf bis 7% der malignen Lymphome werden in Europa als Mantelzell – Lymphome klassifiziert. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahren. Etwa 75% der Patient*innen sind Männer.</p> <p>Die große Mehrzahl der Patient*innen wird in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Die Prognose kann mittels des klinischen MCL International Prognostic Index (MIPI) bzw. etablierter biologischer Faktoren (blastische Variante, Ki-67, p53-</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Alteration (Mutationen in PCR oder NGS, Überexpression in der Immunhistochemie) abgeschätzt werden. Der MIPI-c führt die klinische Prognoseabschätzung mit dem biologischen Marker Ki67 zusammen, und erlaubt eine differenziertere Risikoabschätzung, ohne zurzeit eine Therapiestratifizierung nach sich zu ziehen. Die mediane Überlebenszeit liegt für alle Patient*innen bei etwa 5 Jahren, mit erheblichen Unterschieden in den verschiedenen Risikogruppen.</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Der Therapieanspruch bei Patient*innen mit Mantelzell-Lymphom ist das Erreichen einer Langzeitremission mit Verlängerung der Überlebenszeit. Abgesehen von der allogenen Stammzelltransplantation, die jedoch nur bei geeigneten Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf in Frage kommt, existiert ein kurativer Therapieansatz bisher nicht. Die Therapie orientiert sich vor allem am Allgemeinzustand. Jüngere Patient*innen werden mit einer aggressiven, Cytarabinhaltigen Chemotherapie und anschließender autologer Stammzelltransplantation mit Rituximab-Erhaltung behandelt, bei älteren Patient*innen wird eine Immunchemotherapie mit anschließender Rituximab-Erhaltungstherapie empfohlen.</p> <p>Im Rezidiv erfolgt eine individuelle Abschätzung der geeigneten Therapie unter Berücksichtigung klinischer und biologischer Faktoren und dem Krankheitsverlauf. Optionen umfassen erneute Immunchemotherapie, zielgerichtete Therapien, Transplantationsverfahren und aktuell zusätzlich die CAR-T-Zell-Therapie. Im Frührezidiv (innerhalb der ersten 24 Monate nach Abschluss der Erstlinientherapie,</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>



Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>POD 24) haben sich zielgerichtete Substanzen (BTK-Inhibitoren) konventionellen Therapien überlegen gezeigt. Der aktuelle Therapiealgorithmus ist in AAbbildung 1 dargestellt [1].</p> <p><i>Abbildung 1: Therapiealgorithmus beim Mantelzell-Lymphom [1]</i></p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<pre> graph TD     A[Fortgeschrittene Stadien] --&gt; B[asymptotisch indolent]     A --&gt; C[symptomatisch und/oder progredient]     B --&gt; D[w &amp; w]     C --&gt; E[guter AZ]     C --&gt; F[reduzierter AZ]     E --&gt; G["≤65 Jahre"]     E --&gt; H["&gt;65 Jahre"]     F --&gt; I["R-Cb oder BR oder R-Mono"]     G --&gt; J["R-CHOP2/ R-DHAP"]     H --&gt; K["VR-CAP"]     J --&gt; L[CR3/ PR]     J --&gt; M[NR / PD Rezidiv]     K --&gt; N[oder]     N --&gt; O[BR]     O --&gt; P[oder]     P --&gt; Q[R-CHOP]     Q --&gt; R[CR / PR]     Q --&gt; S[NR / PD Rezidiv]     L --&gt; T["THAM oder BEAM gefolgt von autoSZT gefolgt von R-Erhaltung (3 Jahre)"]     M --&gt; U["Frührezidiv (POD24): Ibrutinib (Lenalidomid+/-R) Diskussionallo SZT"]     S --&gt; V["Frührezidiv (POD24): Ibrutinib (Lenalidomid+/-R)"]     U --&gt; W["Spätrezidiv: Immunchemotherapie oder Ibrutinib (Lenalidomid+/-R)"]     V --&gt; W     W --&gt; X["Ibrutinib-Versager: CAR T-Zellen"]     R --&gt; Y[R-Erhaltung]     </pre>	

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Legende: AZ – Allgemeinzustand; Therapie: allo SZT – allogene Stammzelltransplantation, auto SZT – autologe Stammzelltransplantation, BEAM – Carmustin/Etoposid/Cytarabin/Melphalan, BR – Rituximab/Bendamustin, R-Cb – Rituximab/Chlorambucil, R-CHOP - Rituximab/Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison, VR-CAP - Rituximab/Cyclophosphamid/Doxorubicin/Bortezomib/Prednison, R-DHAP – Dexamethason/hochdosiertes Cytarabin/Cisplatin, R-Erhaltung – Rituximab Erhaltung, R-Mono – Rituximab Monotherapie, ABTHAM – Hochdosistherapie mit Ganzkörperbestrahlung (Total Body Irradiation)/ Cytarabin/Melphalan, w&amp;w – abwarten (watch &amp; wait); CR – komplette Remission, NR – keine Remission (Non Response), PR – partielle Remission; POD24 – Krankheitsprogression innerhalb von 2 Jahren</p> <p>Die Wahl des Schemas im Rezidiv erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie und der initialen Remissionsdauer. Bei initialer Remissionsdauer <math>\geq 24</math> Monate kann eine erneute Chemoimmuntherapie eine Behandlungsoption gegenüber BTKi darstellen. Bei Frührezidiven (POD 24), die beim Mantelzell-Lymphom etwa die Hälfte der Rezidive ausmachen und somit wesentlich häufiger sind als bei indolenten Lymphomen, scheint Ibrutinib allen pharmakologischen Behandlungsalternativen überlegen zu sein [2, 3, 4]. Bei Rezidiven nach einem BTK-Inhibitor ist die Prognose in der Regel sehr ungünstig mit medianen Überlebenszeiten von 12 Monaten oder weniger [5, 6].</p> <p>Grundsätzlich besteht für geeignete Patient*innen mit Ansprechen auf eine Rezidivtherapie in Form der allogenen Stammzelltransplantation eine potenziell kurative konsolidierende Therapieoption zur Verfügung, mit der Langzeitremissionen bei etwa 30-40% der Patient*innen erreicht werden können. Bei Patient*innen, die mit refraktärer Erkrankung in die Transplantation gehen, sind die Ergebnisse jedoch</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wesentlich schlechter [7]. Die gilt auch für Patient*innen nach BTKi-Therapie [8]. Bei Patient*innen mit sensitivem Rezidiv, die im Zuge der Erstlinientherapie keine autologe Transplantation erhalten haben, kann auch eine konsolidierende autologe Transplantation bei Ansprechen auf eine Rezidivchemotherapie erwogen werden; kuratives Potenzial kann hiervon jedoch nicht erwartet werden.</p> <p>Hier steht mit der kürzlich zugelassenen CAR-T-Zell-Therapie mit KTE-X19 eine neue Therapieform zur Verfügung. Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen) sind eine neue Form der zellulären Immuntherapie. Sie beruhen auf der gentechnischen Veränderung von patienteneigenen Immunzellen. Die Zellen der Patient*in (autologe T-Zellen) werden zunächst mittels Leukapherese gewonnen. Dann werden sie im Labor mit dem Gen eines spezifischen Rezeptors transduziert, expandiert und nach entsprechender Vorbereitung retransfundiert. Die auf diese Weise Gen-modifizierten T-Zellen können jetzt HLA-unabhängig Antigene auf der Oberfläche von malignen Zellen im Körper der Patient*in erkennen und abtöten. Diese neue Technologie hat Potenzial bei unterschiedlichen Krebserkrankungen [9, 10]. KTE-X19 ist ein Anti-CD19-CAR-T-Zellprodukt.</p> <p>Daten zur Wirksamkeit beim Mantelzell-Lymphom sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
<b>Tabelle 1: CAR-T-Zellen bei Patient*innen mit Mantelzell-Lymphom</b>									
Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup>	ÜL <sup>4</sup>	ÜLR <sup>5</sup>	
ZUMA-2 [11], Dossier	Mantelzell-Lymphom	-	KTE X19	60	93,3 <sup>7</sup>	n.e. <sup>8</sup>	n.e.	68,8 <sup>9</sup>	
<p><sup>1</sup> N – Anzahl Patient*innen; <sup>2</sup> RR – Rate kompletter und partieller Remissionen, in %; <sup>3</sup> PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; <sup>4</sup> ÜL – Gesamtüberleben, Median in Monaten; <sup>5</sup> ÜLR – Gesamtüberlebensrate, in %; <sup>6</sup> <b>Ergebnis für neue Therapie</b>; <sup>8</sup> n.e. – Median nicht erreicht; ach <sup>8</sup> nach 33 Monaten; <sup>9</sup> nach 36 Monaten;</p> <p>KTE X19 wurde im Juli 2020 von der FDA und im Januar 2021 von der European Medicines Agency (EMA) für die Behandlung von Patient*innen mit Mantelzell-Lymphom zugelassen.</p>									

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von KTE X19</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Geeignet zum Vergleich ist eine patientenindividuelle Therapie, die vor allem die bisher durchgeführten Therapien und das Ansprechen berücksichtigt.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Basis der Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, einarmige Kohortenstudie ZUMA 2. Primärer Endpunkt war die Ansprechrates. Aus Deutschland wurde ein Patient in die Studie eingeschlossen.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journals publiziert [7].</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p>Datenschnitt ist der 31. Dezember 2019, eine Snapshot-Analyse erfolgte am 10. Juni 2020. Relevante Patientencharakteristika sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><b><i>Tabelle 2: Patientencharakteristika in ZUMA-2</i></b></p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>N</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anzahl Patient*innen</td> <td>68</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>&gt;65 Jahre</td> <td>39</td> <td>57,4</td> </tr> <tr> <td>Z. n. autologer Stammzelltransplantation</td> <td>29</td> <td>42,6</td> </tr> <tr> <td>Z. n. Therapie mit Anti-CD20 Antikörpern</td> <td>68</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>Z. n. Therapie mit BTK-Inhibitor</td> <td>68</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>BTK-Inhibitor refraktär</td> <td>60</td> <td>88</td> </tr> <tr> <td>Z. n. Therapie mit Bendamustin</td> <td>37</td> <td>54</td> </tr> </tbody> </table>	Parameter	N	%	Anzahl Patient*innen	68	100	>65 Jahre	39	57,4	Z. n. autologer Stammzelltransplantation	29	42,6	Z. n. Therapie mit Anti-CD20 Antikörpern	68	100	Z. n. Therapie mit BTK-Inhibitor	68	100	BTK-Inhibitor refraktär	60	88	Z. n. Therapie mit Bendamustin	37	54	
Parameter	N	%																								
Anzahl Patient*innen	68	100																								
>65 Jahre	39	57,4																								
Z. n. autologer Stammzelltransplantation	29	42,6																								
Z. n. Therapie mit Anti-CD20 Antikörpern	68	100																								
Z. n. Therapie mit BTK-Inhibitor	68	100																								
BTK-Inhibitor refraktär	60	88																								
Z. n. Therapie mit Bendamustin	37	54																								

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität</b></p> <p>Lange Überlebenszeit mit guter Lebensqualität ist der entscheidende, patientenrelevante Endpunkt bei Patient*innen mit Mantelzell-Lymphom. Der Median der Überlebenszeit war zum letzten Datenschnitt nicht erreicht (Nachbeobachtungszeit 17,5 Monate). Die Überlebensrate nach 24 Monaten lag bei 68,8%. Von insgesamt 16 Todesfällen (24%) waren 14 tumorbedingt und 2 (3%) komplikationsbedingt (Infektionen).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Der Median des progressionsfreien Überlebens war zum Datenschnitt nicht erreicht. Die Rate progressionsfreien Überlebens nach 33 Monaten lag bei 50,5%.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>



Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 2. Remissionsrate/Remissionsdauer</b></p> <p>Die Remissionsrate lag unter KTE X19 bei 93,3%, die Rate kompletter Remissionen bei 52,2%.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden mittels der Visuellen Analogskala (VAS) EQ-5D erhoben. Dabei zeigte sich nach der Therapie ein Abfall des Mittelwertes und eine Stabilisierung etwas oberhalb des Ausgangsniveaus nach 6 Monaten.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</b></p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag in ZUMA-2 bei 99%. Charakteristische Nebenwirkungen von KTE X19 sind</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS): diese CD19-CAR-T-Zell-assoziierte Nebenwirkung trat bei 91% der Patient*innen auf, bei 15% im Schweregrad 3/4.</li> </ul>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS): diese CD19-CAR-T-Zell-assoziierte Nebenwirkung trat bei 63% der Patient*innen auf, bei 31% im Schweregrad 3/4.</li> <li>- Zytopenie: bei 94% der Patient*innen wurden therapieassoziierte Zytopenien beobachtet. Am häufigsten trat Neutropenie (85%) auf, gefolgt von Thrombozytopenie (51%) und Anämie (50%). Bei 26% der Patient*innen dauerte die Zytopenie länger als 90 Tage.</li> <li>- Hypogammaglobulinämie: 22 Patient*innen (32%) erhielten eine Therapie mit Immunglobulinen.</li> </ul>	
	<p><b>4. 4. Bericht des G-BA</b></p> <p>Der Bericht des G-BA setzt sich sorgfältig mit dieser neuen Therapieform auseinander. Vor dem Hintergrund der Tatsache, dass geeignete externe Kontrollgruppen nicht identifiziert werden konnten, bleibt der Bericht deskriptiv.</p>	<p>Der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargelegte indirekte Vergleich gegenüber einer Metaanalyse aus acht externen Studien sowie der im Stellungnahmeverfahren vorgelegte indirekte Vergleich gegenüber der Studie SCHOLAR-2 sind jeweils nicht geeignet, um Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens abzuleiten.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In Bezug auf die Metaanalyse fehlen relevante Angaben, um eine Vergleichbarkeit zur Studie ZUMA-2 feststellen zu können.</p> <p>Dem indirekten Vergleich zwischen den Studien ZUMA-2 und SCHOLAR-2 liegen erhebliche Unsicherheiten zugrunde, die insbesondere aus der Frage einer hinreichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und der geringen Stichprobengröße der Studie SCHOLAR-2 resultieren.</p> <p>Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheiten liegt der vergleichende Effektschätzer zudem nicht in einer Größenordnung, um daraus hinreichend sicher einen Effekt ableiten zu können. Der indirekte Vergleich ist somit ebenfalls nicht geeignet, um Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens treffen zu können.</p>
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Seit Herbst 2018 stehen in Deutschland mit Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel die ersten beiden kommerziellen CAR-T-Zellprodukte für die Therapie von Patient*innen mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL nach mindestens zwei Vortherapien zur Verfügung. Daten zu CAR-T-</p>	<p>Der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargelegte indirekte Vergleich gegenüber einer Metaanalyse aus acht externen Studien sowie der im Stellungnahmeverfahren vorgelegte indirekte Vergleich gegenüber der Studie SCHOLAR-2 sind jeweils nicht geeignet, um Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens abzuleiten.</p>

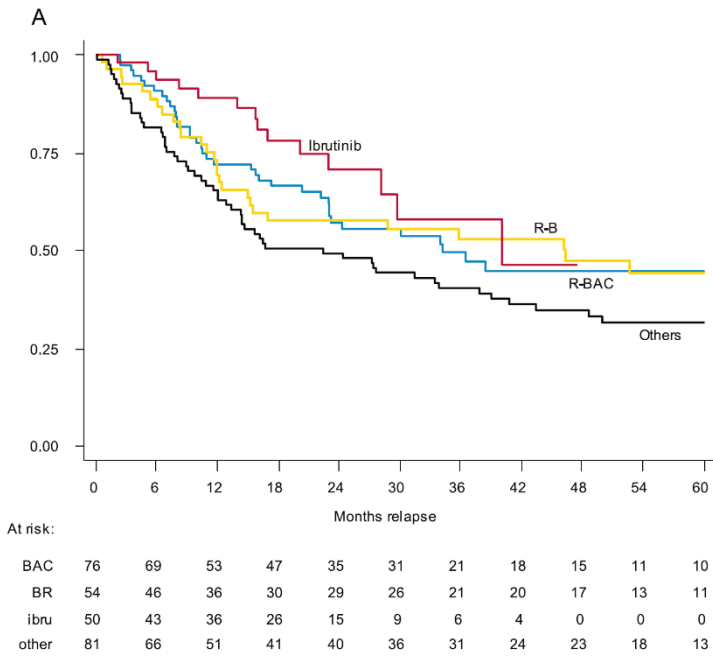
Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>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>Zellprodukten sind publiziert, u. a. bei den aggressiven B-Zell-Lymphomen, beim Multiplen Myelom und beim Mantelzell-Lymphom.</p> <p>Das Mantelzell-Lymphom gehört formal zu den indolenten Lymphomen, klinisch zeigt es oft einen aggressiven Verlauf. Dem entsprechen die Therapiekonzepte mit intensiver Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation. Ein Durchbruch zur Verbesserung der Prognose waren die Anti-CD19-Antikörper und die Hinzunahme von Hochdosis-Cytarabin in die Induktionstherapie. In den letzten Jahren gab es weitere Fortschritte bei Patient*innen mit rezidivierter/refraktärer Erkrankung. Dazu gehörten vor allem der Einsatz der BTK-Inhibitoren, sie gehören inzwischen zum festen Bestandteil der Rezidivtherapie. Allerdings ist die Prognose in dieser Behandlungssituation weiterhin schlecht. Daten einer aktuellen Analyse der Prognose von 261 Patient*innen mit rezidiviertem/refraktärem Mantelzell-Lymphom sind in Abbildung 2 dargestellt.</p>	<p>In Bezug auf die Metaanalyse fehlen relevante Angaben, um eine Vergleichbarkeit zur Studie ZUMA-2 feststellen zu können.</p> <p>Dem indirekten Vergleich zwischen den Studien ZUMA-2 und SCHOLAR-2 liegen erhebliche Unsicherheiten zugrunde, die insbesondere aus der Frage einer hinreichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und der geringen Stichprobengröße der Studie SCHOLAR-2 resultieren.</p> <p>Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheiten liegt der vergleichende Effektschätzer zudem nicht in einer Größenordnung, um daraus hinreichend sicher einen Effekt ableiten zu können. Der indirekte Vergleich ist somit ebenfalls nicht geeignet, um Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens treffen zu können.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

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

**Abbildung 2: Prognose von Patient\*innen mit rezidiviertem/refraktärem Mantelzell-Lymphom [4]**



Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>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>Auf diesem Hintergrund sind die Daten von ZUMA-2 zu KTE X19 beim Mantelzell-Lymphom beeindruckend. Die Remissionsrate von &gt;90% ist hoch, der Median des progressionsfreien Überlebens war nach 33 Monaten und des Gesamtüberlebens nach 36 Monaten nicht erreicht. Zudem weisen die Kurven der Remissionsdauern und des progressionsfreien Überlebens jenseits von 18 Monaten so gut wie keine Ereignisse mehr auf. Auch wenn tatsächlich keine exakt zur ZUMA-2 vergleichbaren Studien und generell überhaupt keine prospektiven Studien zur Behandlung von BTKi-refraktären Patienten mit MCL existieren, sind die ZUMA-2-Ergebnisse sowohl hinsichtlich Ansprechrate, Remissionsdauer, Gesamtüberleben und vor allem der Kurationspotenzial suggerierenden Plateaubildung der PFS-Kurve weit besser als alles andere, was bisher zur Rezidivtherapie des Mantelzell-Lymphoms und insbesondere des BTKi-refraktären Mantelzell-Lymphoms publiziert wurde.</p> <p>Der Wirksamkeit steht die relevante Toxizität insbesondere während der stationären Akutphase gegenüber. Die Nebenwirkungen sind nicht neu und nicht unerwartet, sie entsprechen denen anderer Anti-CD19-CAR-T-Zellprodukte. Wenn sie auch eine andere Qualität haben, entsprechen sie von Ausmaß und Risiko in etwa denen einer autologen</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stammzelltransplantation und lassen sich in einem qualifizierten stationären Umfeld gut beherrschen [12], so dass tödliche Komplikationen und Langzeitmorbidity die Ausnahme und vom Umfang ebenfalls der autologen Stammzelltransplantation vergleichbar sind.</p> <p>In unserem aktuellen Therapiealgorithmus zum Mantelzell-Lymphom haben wir KTE X19 als Drittlinientherapie nach Vorbehandlung mit Immunchemotherapie und nach Therapie mit BTK-Inhibitoren eingeordnet.</p> <p>Für die langfristige Positionierung im Therapiealgorithmus und die quantitative Bewertung des Zusatznutzens sind Daten vergleichender, idealerweise randomisierter Studien erforderlich.</p> <p>Im Rahmen der Zulassung und der Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel wurden vom G-BA qualitätssichernde Maßnahmen festgelegt. Sie können den Rahmen für KTE X19 bieten, angepasst auf der Basis der raschen Lernkurve in den deutschen Behandlungszentren in den vergangenen 3 Jahren.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Dreyling M et al.: Mantelzell-Lymphom, Mai 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html>
2. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M et al.: Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 387:770-778, 2016. DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)00667-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00667-4)
3. Wang ML, Rule S, Martin P et al.: Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 369:507-516, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1306220](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306220)
4. Visco C, Di Rocco A, Evangelista A, et al.: Outcomes in first relapsed-refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE-FIRST study [published online ahead of print, 2020 Aug 11] [published correction appears in *Leukemia*. 2021 Jan 22]. *Leukemia* 2020;10.1038/s41375-020-01013-3. DOI: [10.1038/s41375-020-01013-3](https://doi.org/10.1038/s41375-020-01013-3)
5. Martin P, Maddocks K, Leonard JP et al: Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Blood* 127:1559-1563, 2016. DOI: [10.1182/blood-2015-10-673145](https://doi.org/10.1182/blood-2015-10-673145)
6. Jain P, Kanagal-Shamanna R, Zhang S et al.: Long-term outcomes and mutation profiling of patients with mantle cell lymphoma (MCL) who discontinued ibrutinib. *Br J Haematol* 183:578-587, 2018. DOI: [10.1111/bjh.15567](https://doi.org/10.1111/bjh.15567)
7. Robinson S, Boumendil A, Finel H et al.: Long-term outcome analysis of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma: a retrospective study from the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant* 53:617-624, 2018. DOI: [10.1038/s41409-017-0067-3](https://doi.org/10.1038/s41409-017-0067-3)
8. Dreger P, Michallet M, Bosman P et al.: Ibrutinib for bridging to allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic lymphocytic leukemia or mantle cell lymphoma: a study by the EBMT Chronic Malignancies and Lymphoma Working Parties. *Bone Marrow Transplant* 54:44-52, 2019. DOI: [10.1038/s41409-018-0207-4](https://doi.org/10.1038/s41409-018-0207-4)
9. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU et al.: CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science* 359:1361-1365, 2018. DOI: [10.1126/science.aar6711](https://doi.org/10.1126/science.aar6711)
10. Freitag F, Maucher M, Riester Z, Hudecek M: New targets and technologies for CAR-T cells. *Curr Opin Oncol* Jul 9, 2020. DOI: [10.1097/CCO.0000000000000653](https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000653)
11. Wang M, Munoz J, Goy A, et al.: KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1331-1342. DOI: [10.1056/NEJMoa1914347](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914347)
12. Bücklein V et al.: Management der Nebenwirkungen von CAR-T-Zellen, Juni 2020. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/car-t-zellen-management-von-nebenwirkungen/@@guideline/html/index.html>



D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 21. Juni 2021

von 12:00 Uhr bis 13:06 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Kandlbinder  
Frau Dambacher  
Frau Thiele  
Herr Finzsch

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.:**

Frau Reimeir  
Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Herr Herold  
Herr Dr. Klee

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

Frau Dr. Templin  
Frau Luginbuehl

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Celgene GmbH:**

Frau Hofmann-Xu  
Frau Schmidt

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Prof. Dr. Dreger

Angemeldeter Teilnehmer für die **German Lymphoma Alliance (GLA):**

Herr Prof. Dr. Dreyling

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses im §35 a-Verfahren. Wir beschäftigen uns im jetzigen Verfahren mit Tecartus, das angewendet wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen. Wir haben es mit einem Orphan zu tun; demzufolge ist die Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 17. Mai 2021. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellungnahmen abgegeben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Gilead Sciences GmbH, dann die DGHO, die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatologische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie, die DAG-HSZT, und die GLA, dann AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, MSD Sharp & Dohme GmbH, Novartis Pharma, Celgene GmbH, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wieder die Anwesenheit feststellen, weil wir ein Wortprotokoll führen. Für Gilead sind Herr Kandlbinder, Frau Dr. Dambacher, Frau Thiele und Herr Finzsch da, Herr Professor Wörmann für die DGHO, Herr Professor Dreger für die DAG-HSZT und Herr Professor Dreyling für die GLA, Herr Dr. Rasch für den vfa, Herr Dr. Wilken und Frau Reimeir für den BPI, Herr Herold und Herr Dr. Klee für AbbVie, Frau Dr. Templin und Frau Professor Luginbuehl für Novartis, Frau Hofmann-Xu und Frau Schmidt für Celgene. – Ist außer den Vertretern der Bänke noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf den Wirkstoff, die CAR-T-Zelle und auf die Dossierbewertung einzugehen und die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte darzustellen. Danach gehen wir in die Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das? Herr Kandlbinder, Sie? – Ja, bitte schön, Sie haben das Wort, Herr Kandlbinder.

**Herr Kandlbinder (Gilead Sciences):** Dann fange ich gleich an. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Mit unserem neuen Wirkstoff Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen hat Gilead nunmehr sein zweites Produkt aus dem Bereich der Zelltherapie mit dem Markennamen Tecartus am 15. Februar 2021 in den deutschen Markt eingeführt. Tecartus wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom, kurz MCL genannt, nach Behandlung mit Chemotherapie, einem Anti-CD20-Antikörper und einem BTK-Inhibitor. Mit Tecartus steht diesen Patienten nunmehr eine neue potenziell kurative Therapieoption als Einmalgabe zur Verfügung.

Bevor wir über das Produkt sprechen, möchte ich gerne ein paar Worte zum Mantelzelllymphom und der Situation allgemein sagen, und zwar genau drei Punkte. Erstens. Das MCL ist eine aggressive B-Zell-Neoplasie des lymphatischen Systems, die ihren Ursprung in der Mantelzone von Lymphfollikeln hat. Zweitens. Das MCL folgt häufig einem aggressiven Verlauf und ist im Gegensatz zur anderen aggressiven Lymphomen und konventionellen Therapien nicht kurativ behandelbar. Trotz deutlicher Fortschritte in der Behandlung in den letzten Jahren verläuft die Erkrankung in den meisten Fällen immer noch tödlich. Drittens. Generell verschlechtert sich die Prognose sogar noch für Patienten mit jeder zusätzlichen Therapielinie. Für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, bei denen eine Therapie

mit einem BTK-Inhibitor versagt hat, ist die Prognose besonders schlecht und das sogar unabhängig von der Folgetherapie. Hier ist Tecartus als Folgetherapie noch nicht betrachtet.

Glücklicherweise reden wir von relativ wenigen Patienten, die von dieser speziellen Erkrankung betroffen sind. Gemäß der entsprechenden EU-Definition handelt es sich beim MCL um eine seltene Erkrankung mit weniger als fünf Erkrankungen pro 10.000 Personen. Umfassende und aktuelle Informationen zur Prävalenz und Inzidenz speziell für Deutschland gibt es jedoch nicht. Entsprechend eines RKI-Berichts zum Krebsgeschehen in Deutschland aus dem Jahre 2016 lässt sich eine auf die deutsche Gesamtbevölkerung gemittelte Inzidenzrate von 1,09 je 100.000 Personen ableiten. Somit sprechen wir in etwa von 105 bis 149 GKV-Patienten. Tecartus wurde von der EMA als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden ausgewiesen, also als Orphan Drug, wie eingangs gesagt wurde. Dies wurde auch im Zulassungsprozess bestätigt.

Jetzt möchte ich noch einige Zahlen zum derzeitigen Stand der Therapie mit Tecartus mitteilen. Erst einmal ist es uns wichtig, zu sagen, dass Tecartus nur an qualifizierten Zentren abgegeben werden kann, die bereits für das Zelltherapieprodukt Yescarta qualifiziert sind. Das heißt, wir reden hier von 18 von insgesamt 23 Yescarta-Centern, die derzeit für Tecartus qualifiziert sind. Das ist insofern wichtig, weil dadurch in den Zentren bereits eine große Erfahrung vorliegt. Seit Zulassung am 15. Februar wurden bislang neun Patienten aphasiert und sieben Produkte ausgeliefert. In Bezug auf die Herstellungsqualität möchten wir gerne sagen, dass im Rahmen der ZUMA-2-Studie insgesamt für 96 Prozent der Patienten die Herstellung erfolgreich war. Die Zeit zwischen Herstellung und Auslieferung liegt bei Tecartus im Schnitt bei 20 Tagen.

Nun zur Bewertung des Zusatznutzens von Tecartus: Wie bereits eingangs dargestellt, sprechen wir bei der MCL über eine seltene Erkrankung – deshalb auch der Orphan-Drug-Status –, und es sind glücklicherweise wenige Patienten betroffen. Es gibt keine empfohlenen Standardtherapien. Die Erstellung von Evidenz ist deshalb gerade hier besonders herausfordernd und damit auch die Erfüllung der Vorgaben für die Nutzenbewertung. Selbstverständlich wurde die Durchführung der randomisierten Studie mit den Zulassungsbehörden diskutiert, dann aber aufgrund mehrerer Problemstellungen wieder verworfen, und zwar sah man die klassische RCT als nicht umsetzbar an, weshalb dann ein Studiendesign wie in der ZUMA-2-Studie final abgestimmt wurde.

Bei der ZUMA-2 handelt es sich um eine einarmige Studie, jedoch sprechen die Ergebnisse bereits für sich, wenn man sich den primären Datenschnitt und die Follow-up-Analyse anschaut. Was sehen wir da? Erstens eine noch nie dagewesene dramatische Verbesserung der Lebensprognose für die stark vorbehandelten Patienten im Anwendungsgebiet nach Versagen einer Ibrutinib-Therapie. Die Ergebnisse sind besonders eindrücklich, da 81 Prozent der Studienpopulation bereits mindestens drei vorhergehende Therapielinien erhalten hatten. Zweitens. Das mediane Overall Survival wurde bisher noch nicht erreicht. Das heißt ein Großteil der Patienten war zum Zeitpunkt der Follow-up-Analyse noch am Leben. Drittens. In den Kaplan-Meier-Kurven zeigt sich ein stabiles Plateau, das auf ein Langzeitüberleben der Patienten hindeutet. Somit handelt es sich bei Tecartus also vermutlich um eine potenziell kurative Behandlung.

Vor dem Hintergrund der AMNOG-Vorgaben wollten wir dem G-BA in unserem Nutzendossier eigentlich den ausführlichen indirekten Vergleich aus der Studie SCHOLAR-2 darstellen. Die Umsetzung und auch die Veröffentlichung von SCHOLAR-2 hatten sich aber leider aufgrund

der Corona-Pandemie derart verzögert, dass wir uns zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung anderweitig entscheiden mussten und stattdessen die Vergleichbarkeit zwischen Tecartus und dem Standard of Care, wenn man das so sagen kann, anhand eines MAIC darstellten. Der MAIC war damals zur Einreichung die best verfügbare Evidenz. Wie aber zu erwarten war, hat der G-BA in seiner Nutzenbewertung genau das kritisiert, und der MAIC wurde schließlich für die Nutzenbewertung nicht weiter herangezogen. Glücklicherweise lag uns zum Stellungnahmeverfahren die SCHOLAR-2-Studie mit patientenindividuellen Daten aus einer Kontrollgruppe vor. Wir haben diese aufbereitet und jetzt im Stellungnahmeverfahren eingereicht. Aus Sicht von Gilead kann dadurch nun auch die Vergleichbarkeit mit der ZUMA-2-Studie gezeigt werden. SCHOLAR-2 stellt aus der Sicht von Gilead einen indirekten Vergleich mit hoher Aussagekraft dar. Zudem konnte Gilead im Rahmen der Stellungnahme auch Ergebnisse einer weiteren Follow-up-Analyse, die vom 31. Dezember 2020 stammt, zu verschiedenen relevanten Endpunkten einreichen. Die mediane Beobachtungsdauer der Patienten betrug zu diesem Zeitpunkt bereits 27,4 Monate im Inferentialanalyseset bzw. 26 Monate im Fullanalyseset.

Knapp zusammengefasst die Ergebnisse: 62 Prozent der Patienten erreichten im Fullset eine Complete Response. 70 Prozent davon erreichten ein Plateau, das einer dauerhaft anhaltenden krankheitsfreien Zeit mit einem Großteil der Patienten entspricht und somit auf eine potenzielle Heilung hindeutet. In Bezug auf das Overall Survival können wir sagen, dass das mediane OS weiterhin nicht erreicht wurde. Im Fullset waren weiterhin 57 Prozent der Patienten am Leben. Laut Kaplan-Meier-Schätzer beträgt die Wahrscheinlichkeit, nach 48 Monaten noch am Leben zu sein, weit über 50 Prozent. In Bezug auf die Lebensqualität kann man sagen, dass wir diese aufgrund der hohen Rücklaufquote – die war größer als 70 Prozent zum EQ-5D – in die Bewertung mit aufgenommen haben. Demnach sank die Lebensqualität nach der Infusion zwar zuerst ab, was aufgrund der Nebenwirkungen nachvollziehbar ist. Nach sechs Monaten überstieg sie jedoch die Einstiegswerte, was dann für eine eindeutige Verbesserung der Lebensqualität spricht.

Zu den Nebenwirkungen ist zu sagen, dass nach Infusionsgabe bei 71 Prozent der Patienten schwerwiegende Nebenwirkungen auftraten. Dabei sind die bedeutendsten und häufigsten Nebenwirkungen das Zytokin-Freisetzungssyndrom, des Weiteren Infektionen und Enzephalopathie. Diese Nebenwirkungen sind jedoch in den Zentren hinlänglich bekannt und können sehr gut gemanagt werden.

Zusammenfassend möchten wir gerne Folgendes sagen: Das MCL ist eine aggressive und meist tödlich verlaufende Erkrankung. Mit Tecartus steht nun eine potenziell kurative neue Therapie als Einmalgabe mit sehr guter Wirksamkeit zur Verfügung, bezogen auf das Überleben und das Ansprechen der Patienten, die auch den subjektiv empfundenen Gesundheitszustand verbessert. Vor diesem Hintergrund und vor dem Hintergrund des Stellungnahmeverfahrens der eingereichten Daten, die wir jetzt nachgereicht haben, ließe sich in der Gesamtschau der Ergebnisse und vor allem insbesondere vor dem Hintergrund des Endpunktes OS ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Tecartus in der Zulassungspopulation ableiten. Damit komme ich zum Ende unserer Einleitung. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Kandlbinder, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an Herrn Wörmann, Herrn Dreger und Herrn Dreyling. Sie haben in Ihrer Stellungnahme ausgeführt, dass für eine genaue Bestimmung von KTE-X19 im Therapiealgorithmus im Augenblick noch vergleichende Daten fehlen und wünschenswert

wären. Gleichwohl geben Sie insgesamt ein sehr positives Fazit ab. Meine Frage wäre: Könnten Sie eine Einschätzung zum therapeutischen Stellenwert mit all den Unwägbarkeiten, die wir im Augenblick noch haben, und zum Platz im Therapiealgorithmus, Stand heute, abgeben?

Ein zweiter Punkt, der auch, glaube ich, von großer Relevanz ist: Wir haben alle gelesen, dass im EPAR kritisiert worden ist, dass die Population in der ZUMA-2-Studie nicht hinreichend ältere bzw. weibliche Patientinnen sowie Patienten mit schweren Erkrankungen repräsentiert. Könnten Sie vielleicht auch eine Einschätzung abgeben, ob das a) so ist, und b), was das möglicherweise mit den gezeigten Ergebnissen machen könnte? – Herr Wörmann hat sich als Erster gemeldet. – Herr Professor Wörmann, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich würde kurz mit der Einordnung beginnen. Zum einen: Das ist das dritte CAR-T-Zell-Produkt; die ersten beiden haben wir mit sehr großem Aufwand begleitet. Das waren Kymriah und Yescarta. Inzwischen – das ist gerade angesprochen worden – gibt es durch die qualitätssichernden Maßnahmen, die wir gemeinsam intensiv diskutiert haben, einen guten Standard der Versorgung. Wenn meine Zahlen richtig sind, haben wir, glaube ich, insgesamt 28 Zentren in Deutschland, die CAR-T-Zellen regelhaft durchführen, die mit den verschiedenen Firmen unterschiedliche Verträge haben. Deshalb kam die Zahl von Herrn Kandlbinder eben zustande. Nicht alle Zentren haben Verträge mit beiden Firmen.

Das Zielmolekül CD19, das wir hier angehen, ist dasselbe wie in den beiden anderen Strukturen, die wir diskutiert haben, Kymriah und Yescarta. Deshalb wundert es auch nicht, dass die Nebenwirkungen sehr überlappend sind. Aber es ist trotzdem ein ganz anderes Produkt. Was für uns die große Diskussion ist – deshalb haben wir uns in unserer Stellungnahme etwas vorsichtig ausgedrückt –: Wir sind bei der akuten lymphatischen Leukämie am Anfang mit Kymriah bei den unter 25-Jährigen ganz klar im kurativen Setting gewesen. Das heißt, das waren junge Erwachsene, bei denen wir davon ausgehen, dass wir sowieso durch die Therapie, die wir machen, eine Heilung erreichen können. Das war das, was uns am Anfang sehr beeindruckt hatte.

Das war die Diskussion, die wir mit den weiteren CAR-T-Zell-Produkten bei dem diffus großzelligen B-Zelllymphom fortgeführt haben, aber auch hier eine Erkrankung, bei der wir grundsätzlich davon ausgehen, dass wir im kurativen Bereich sind. Beim Mantelzelllymphom ist das Besondere, dass wir bisher mit den Therapien, die wir einsetzen, eigentlich davon ausgehen, dass wir im nicht kurativen Setting sind, Ausnahme, wenn wir eine allogene Stammzelltransplantation einsetzen. Deshalb sind auch die Nachfolgedaten so wichtig, dass wir fast jeden Tag darauf schauen, ob das Plateau, das durch Tecartus erreicht wird, wirklich ein Plateau ist oder ob es nur eine Verzögerung mit verzögerten Rückfällen ist. Das hat einen hohen Einfluss auf den Wert, auch auf das, was wir mit den Patienten bezüglich der Erwartung an die Therapie besprechen. Das hat sicher dann auch einen Wert im finanziellen Sinne. Aber das sind die kritischen Punkte, die wir diskutieren.

Die beiden Experten, die wir von uns aus haben, sind Herr Professor Dreyling und Herr Professor Dreger. Herr Dreyling ist der Experte für das Mantelzelllymphom, er hat die Leitlinien gemacht, auch auf der europäischen Ebene. Deshalb kann er, glaube ich, die Frage der Selektion und der Therapieerwartung gut beantworten. Professor Dreger ist der, der jetzt zunehmend den gesamten Bereich der qualitätssichernden Maßnahmen im Rahmen dieser Therapie koordiniert. Da geht es auch darum, wie wir bei den älteren Patienten mit dem doch nicht unerheblichen Nebenwirkungsspektrum vorgehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Dann würde ich an Herrn Dreyling und danach an Herrn Dreger weitergeben. – Herr Professor Dreyling, bitte.

**Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA):** Ich möchte mit den Einschränkungen von medizinischer Seite anfangen, die man potenziell für die Daten postulieren kann, möchte im Zweiten auf die von Ihnen aufgebrachten Fragen Therapiealgorithmus, wie es mit Genderausgeglichenheit ist und mit dem Alter der Patienten aussieht, eingehen.

Erster Punkt, das hat Herr Wörmann gesagt, das Mantelzelllymphom ist ein Wanderer zwischen den Welten. Es gibt niedrig- und hochmaligne Lymphome. Das macht es etwas schwer, die Daten einzuschätzen. Aber das kann man in der zweiten und dritten Therapielinie wieder fokussieren, und speziell nach BTK-Inhibition laufen die fast alle sehr aggressiv. Punkt. In den initialen Serien konnten wir bei einem Teil der Patienten gar keine Salvage-Therapie einleiten, so schnell ist die Krankheit mit einem medianen Überleben von fünf Monaten vorangeschritten. Die Daten sehen heute etwas besser aus, muss man ehrlicherweise sagen, weil wir besser gelernt haben, diese Situation zu managen, aber auch nach den ganz aktuellen Daten, zum Beispiel mit R-BAC, das ist – ich sage jetzt mal – die Wunderkombination bei dieser Erkrankung, liegt das mediane progressionsfreie Überleben irgendwo zwischen sechs bis acht Monaten. Das heißt, wir können mit dem, was wir sonst haben, keine Langzeitremission erzielen. Obwohl diese Studie eine Phase-II-Studie ist, die keine Kontrollgruppe hat, erfüllt das für mich persönlich schon – wie sagen die Amerikaner? – the breakthrough-Indikation. Das heißt, egal, wie man die Daten interpretiert, sie sind deutlich besser als alles andere, was wir bisher hatten.

Ich glaube, diese Daten werden noch mal deutlich unterfüttert bezüglich der Einleitung der ZUMA-2-Daten, weil die Daten – an denen war ich auch beteiligt; das ist ein akademisches Register, das European MCL Network – gesammelt wurden. Das sind die Patienten, die BTK-Versager waren, und die haben genau das schlechte Outcome verzeichnet, was vorher erwartet und beschrieben worden ist. Einschränkend muss man sagen, das sind retrospektive Daten, das ist die richtige Welt. Das sind also nicht die positiv selektionierten Studienpatienten, ganz klipp und klar.

Jetzt aber zu den Punkten: Trotzdem ist der Unterschied so groß, dass da für mich auf jeden Fall etwas übrigbleibt; übrigens auch fürs Gesamtüberleben. Zum Punkt Therapiealgorithmus, wo sehen wir das? Wir haben aufgrund dieser Daten in der „Onkopedia“ den DGHO-Algorithmus aktualisiert. Für mich persönlich – so haben wir es auch mit den Experten aus der Schweiz und in Österreich jetzt festgehalten – – Wir sehen das als Standardoption nach BTK-Versagen, weil diese Patienten einfach sehr schlecht laufen. Für die große Masse der Patienten ist das der Einsatz – in Klammern –, akademisch für die Patienten, die erst angesprochen haben und dann progredient sind, die haben extrem schlechte Prognosen. Da gibt es im Moment aus meiner Sicht keine Alternative. Ich sehe das in der Größenordnung von der allogenen Transplantation, wenn man sich die Wirksamkeit ansieht – zur Langzeitwirksamkeit kann Herr Dreger noch etwas sagen –, aber mit einer geringeren Toxizität.

Zweiter Punkt, warum so wenig weibliche Patienten: Das ist relativ einfach zu beantworten. Das ist eine Erkrankung, die schwerpunktmäßig bei Männern diagnostiziert wird, in 75 Prozent der Fälle, bei ihnen allen serienpubliziert weltweit. Das ist der Grund. Zweite Frage. Alter, ja, das ist so. In der Studie sind, wie in fast in allen Studien, überwiegend jüngere oder mittelalte

Patienten; man muss vorsichtig sein, die 60-Jährigen sind nicht mehr die jungen Wilden, aber mittelalte Patienten drin. Das ist ein gewisser Selektionspunkt, den es in allen Studien gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Dreyling. Bitte schön, Herr Professor Dreger.

**Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT):** Das eine war das Alter, auf das Herr Dreyling eingegangen ist. Da sehen wir mit zunehmender Erfahrung mit den Substanzen beim diffus großzelligen B-Zelllymphom, dass das Alter nicht ganz bedeutungslos ist, die Verträglichkeit aber bei sachgerechter Auswahl der Patienten und vor allem sachgerechter Anwendung doch sehr gut ist, sodass bei den Patienten, nachdem sie die stationäre Phase unter entsprechender Betreuung überstanden haben, auch nichts Gravierenderes passiert als bei jüngeren Patienten.

Die Vergleichsgröße war dann in Bezug auf das kurative Potenzial, ob sich das hier realisieren lässt. Das wissen wir noch nicht, aber die Kurven sehen sehr gut aus, anders als alles andere, was wir gerade in dieser Situation beim Mantelzelllymphom sehen, gebe es als mit vergleichbarem Potenzial ausgestattete Therapie nur die allogene Stammzelltransplantation, die aber ihre toxischen Probleme mit sich bringt, gerade in der angesprochenen Altersgruppe sicher häufig nicht mehr sinnvoll anwendbar ist, vor allem aber auch sicher schlechtere Ergebnisse liefert als das, was wir jetzt in der ZUMA-2-Studie gesehen haben. Auf lange Sicht erreichen wir da nur PFS-Raten von 30 Prozent, immerhin nach zehn Jahren, aber nur bei solchen Patienten, und das waren gerade welche, die hier nicht drin waren, die eben mit sensitiver Erkrankung in die allogene Transplantation gegangen sind. Patienten, die refraktär sind, kommen bestenfalls auf 10 Prozent nach zehn Jahren, haben auch eine erhöhte Transplant Related Mortality. Insofern wäre das jetzt kein echter Vergleich oder keine echte Alternative, wenn sich die Daten, die wir hier gesehen haben, so bestätigen würden. Insbesondere muss man sagen, die Daten, die wir zur allogenen Transplantation wissen, rühren überwiegend aus Kollektiven, die BTK-naiv waren, die quasi diesen Therapieschritt gar nicht hatten, der dann noch mal zur Selektion von schlechteren Populationen führt, die am Ende hier bei Tecartus angekommen sind. Insofern würde auch aus dieser Perspektive die Einschätzung lauten, dass wir einen erheblichen Zusatznutzen für dieses insgesamt kleine Kollektiv erwarten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Dreger, für diese Ausführungen. – Bevor wir in die allgemeine Fragerunde gehen, noch zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer, wobei sich eine faktisch erledigt hat. Sie haben im schriftlichen Stellungnahmeverfahren einen neuen Datenschnitt vom 31. Dezember 2020 zur ZUMA-2-Studie eingereicht. Ich würde gerne wissen, ob es sich hierbei um einen von der EMA geforderten prädefinierten und präspezifizierten Datenschnitt handelt; das ist immer von Relevanz für uns. Die zweite Frage hat Herr Kandlbinder in seiner Einleitung faktisch schon beantwortet. Da würde ich nur noch mal gerne sichergehen. Sie haben einen neuen indirekten Vergleich, basierend auf den bereits zur Dossiererstellung vorliegenden Datenschnitt zur ZUMA-2 und zur SCHOLAR-2 vorgelegt. Da ging es darum: Weshalb passiert das erst jetzt, und welches Fazit ziehen Sie daraus? Herr Kandlbinder hat das in seiner Einführung dargelegt, dass er gesagt hat, wir haben zur damaligen Zeit Limitationen gesehen, ist kritisiert worden und haben es jetzt aufbereitet, um die Vergleichbarkeit der Daten zur ZUMA-2 zu belegen. Aber wenn Sie mir zu diesen beiden Fragen noch mal zwei Takte sagen können. Also: War der



Datenschnitt zur ZUMA-2 präspezifiziert und von der EMA gefordert? Und dann einfach noch mal die Bestätigung dessen, was Sie in Ihrer Einleitung gesagt haben. – Herr Kandlbinder, wer macht das? – Herr Finzsch, bitte.

**Herr Finzsch (Gilead Sciences):** Ich beantworte den ersten Teil der Frage. Ja, die Datenschnitte, die wir jetzt reingegeben haben, waren präspezifiziert im Protokoll. Es gibt in der Zukunft auch noch weitere Datenschnitte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke. – Zweiter Teil, Herr Kandlbinder, war so, wie Sie es in der Einleitung gesagt haben. Sie haben die Kritik in der Dossierbewertung gesehen und dann die entsprechende Aufbereitung vorgenommen.

**Herr Kandlbinder (Gilead Sciences):** Genau, so ist es gewesen. Wie gesagt, was wir uns da vorgenommen hatten, ist in diesem Sinne ein Opfer der Pandemie geworden. Man konnte Zentren nicht besuchen, man konnte die Daten nicht abholen. Insofern hat sich leider die SCHOLAR-Studie verzögert, und wir mussten für die Einpreisung einen anderen Weg wählen und konnten das im Anhörungsverfahren jetzt glücklicherweise richtigstellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ist okay. Danke schön. – Dann bitte ich um Fragen seitens der Bänke. – Frau Meidtner und dann Herr Jantschak. – Frau Meidtner, Sie haben die erste Frage, danach Herr Jantschak und Frau Göppel.

**Frau Meidtner:** Ich würde gerne zu Beginn mehr als eine Frage stellen, wenn das okay ist. – Sie hatten uns erklärt, dass der Datenschnitt von der EMA gefordert war. Ich habe in den Unterlagen, die Sie bei uns eingereicht haben, keinen Studienbericht oder ein ähnliches Dokument finden können. Ich wollte fragen, ob Sie für diesen Datenschnitt schon einen Studienbericht oder einen anderen Bericht über alle für den Datenschnitt durchgeführten Analysen vorliegen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. Das war Frage eins. Wer macht das? – Herr Finzsch.

**Herr Finzsch (Gilead Sciences):** Das ist zurzeit in der Erstellung und muss der EMA vorgelegt werden bzw. reichen wir das gerne nach, sobald es vorliegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke. – Frau Meidtner.

**Frau Meidtner:** Falls es noch nicht ganz finalisiert ist, würde ich gern noch fragen, ob für diese Daten, die Sie nachgereicht haben, die Datenbereinigung und Qualitätskontrollen der Datensätze und Analysen bereits abgeschlossen sind und ob Sie SAS-Outputs der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten nachliefern könnten und eventuell auch zusätzliche Angaben zum Patientenfluss. Da haben Sie bisher zwar viele Ergebnisse eingereicht, aber der Patientenfluss ist für uns nicht nachvollziehbar. Weiterhin würde ich gern fragen, warum keine Ergebnisse zu jeglichen UE nach SOC und PT vorgelegt wurden und warum die UE von besonderem Interesse, Immunogenität und sekundäre Malignität nicht betrachtet wurden.

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

**Herr Finzsch (Gilead Sciences):** Hinsichtlich des ersten Teils dieses Fragenkomplexes würden wir Ihnen die Daten nachliefern, sobald die für die EMA aufgearbeitet sind. Das sind

dann wirklich ganz frische Daten, die wir jetzt erhalten haben, die auch noch nicht weiter veröffentlicht sind, sondern erst im Laufe des Sommers in einem Peer-Review veröffentlicht werden. – Zu dem zweiten Teil der Fragen würde ich an die Medical-Kollegin übergeben.

**Frau Dambacher (Gilead Sciences):** Die Immunogenität und die Sekundärmalignome müssen natürlich reportet werden. Immunogenität wurde mittels ELISA bestimmt. Hier gab es keinerlei Fälle, die das bestätigt hätten. Sekundärmalignome müssen reportet werden, und hier haben wir aktuell keine Events, die wir erhalten haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dambacher. – Frau Meidtner.

**Frau Meidtner:** Dann habe ich noch eine Frage zu Daten, die Sie mit der Stellungnahme nachgereicht haben. Sie haben Angaben zur Anzahl an Personen und zur Dauer der Post-Treatment-Phase und der Langzeitnachbeobachtungsphase nachgereicht. Uns interessiert hier besonders die Dauer der Post-Treatment-Phase, da nur in dieser Zeit die unerwünschten Ereignisse wirklich vollständig nachbeobachtet wurden. In der Stellungnahme wird allerdings angegeben, dass 74 Personen während dieser Phase lebten, was nicht plausibel ist, da nur 68 Personen überhaupt diese Infusion erhalten haben und damit in die Post-Treatment-Phase eingetreten sein können. Außerdem ist die Operationalisierung für uns nicht nachvollziehbar, weil sie mit dem Start des Studieneinschlusses beginnt und nicht mit der Infusion, was für eine Post-Treatment-Phase eigentlich Voraussetzung wäre, dass sie erst nach der Behandlung beginnt. Daher möchte ich gern die Anmerkung aus der Nutzenbewertung wiederholen und fragen, ob Sie Angaben dazu nachreichen können, wie viele Personen zum Zeitpunkt der Datenschnitte in der Post-Treatment-Phase und in der Langzeitnachbeobachtungsphase unter Beobachtung waren, wie viele Personen diese Studienphase abgeschlossen oder abgebrochen haben und wie lange diese Beobachtung zum Zeitpunkt der Datenschnitte jeweils andauerte.

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

**Herr Finzsch (Gilead Sciences):** Wir geben diese 75 Patienten an und teilen das nach der primären Analyse auf, nach dem ersten Follow-up und nach dem zweiten Follow-up für das Full-Analysis-Set von 74 Patienten und können auch schauen, dass wir das – ich schaue jetzt mal durch; beim Inferential Analysis Set ist das auch angegeben – mit der jeweils medianen Beobachtungsdauer und sowohl diese Anzahl der Patienten in der Post-Treatment-Phase und in der Langzeitnachbeobachtungsphase. Ich entnehme das jetzt dem, was wir in der Stellungnahme eingereicht haben. Gerne können wir uns mit dem Kollegen aus der Biostatistik weiter unterhalten, um die von Ihnen gewünschten Daten nachzuliefern und eine weitere Erklärung und Plausibilisierung der gemachten Angaben an Sie zu übermitteln.

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

**Frau Meidtner:** Danke schön. – Wenn ich darf, würde ich gerne noch einen Fragekomplex zum indirekten Vergleich anschließen, den Sie auch nachgereicht hatten. Uns ist aufgefallen, dass Sie für diesen indirekten Vergleich die SCHOLAR-2-Studie herangezogen haben. Allerdings fehlen in den Unterlagen wichtige Informationen zur Studienbasis für diese SCHOLAR-2-Studie. Herr Dreyling hat gesagt, er war an irgendeinem Register beteiligt, aber aus den Unterlagen kann ich nicht entnehmen, welche Register an dieser Studie beteiligt waren. Wir wissen nicht, wie die Studienzentren ausgewählt, wie die Daten erhoben wurden, wie die Datengrundlage hinsichtlich Vollständigkeit und Vollzähligkeit aussieht, und wir können den

Daten auch nicht entnehmen, mit welchen Therapien die Patienten überhaupt behandelt wurden, gegen die Sie den Vergleich mit der ZUMA-2-Studie anstellen. Daher wollte ich fragen, ob Ihnen weitere Informationen zu der Studie SCHOLAR-2 vorliegen, vielleicht im Rahmen eines Studienprotokolls, im statistischen Analyseplan oder ein Ergebnisbericht, meinetwegen auch ein Manuskript einer Publikation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu etwas sagen, bevor ich dann vielleicht Herrn Dreyling zur Ergänzung noch das Wort gebe? Zuerst pU, Frau Thiele, bitte.

**Frau Thiele (Gilead Sciences):** Ich kann gerne etwas dazu sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, dann machen Sie das, Frau Thiele.

**Frau Thiele (Gilead Sciences):** Es gibt einen Bericht und auch einen SAP und ein Protokoll. Bei der SCHOLAR-2 handelt es sich um eine retrospektive beobachtende multizentrische Studie, in der die individuellen Patientendaten aus Krankenakten von Patienten mit MCL gesammelt wurden, also aus 24 Zentren in ganz Europa. Daher gibt es, wie gesagt, Protokoll, SAP und auch einen Bericht, den man ebenfalls noch an den G-BA nachreichen könnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dreyling, können Sie vielleicht noch etwas zu den Registern und den Zentren sagen?

**Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA):** Wir haben ein unabhängiges akademisches europäisches Register, das von Herrn Hess aus Mainz geleitet wird. Ich muss einschränkend sagen, ich kenne vor allem die Daten, die in dieses Register eingeflossen sind. Zur Vollständigkeit kann ich dazu sagen: Es wurde da eine höhere Granularität von den Daten gefordert. Wir haben ein relatives generelles Register, haben speziell nachgefragt, wo diese zusätzlichen Daten geliefert werden können; und diese Daten sind eingeflossen. Meines Wissens macht das zwei Drittel oder drei Viertel der Daten aus. Es sind zusätzlich noch Daten von Amerika dazugekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Dreyling. – Jetzt hat sich Frau Smith, ebenfalls aus der FB Med, zum indirekten Vergleich gemeldet, danach würde ich Ihnen wieder das Wort geben, Frau Meidtner. Ich weiß nicht, ob Sie durch waren. Aber jetzt Frau Smith aus der FB Med.

**Frau Smith:** Vielen Dank. – Eine methodische Frage: Sie haben für den indirekten Vergleich die Inverse probability Rating-Methode verwendet und den durchschnittlichen Behandlungseffekt der Behandelten, also den ATT, berechnet. Hier wäre meine Frage: Inwiefern bzw. in welcher Behandlungsgruppe wurden diejenigen, die in der ZUMA-2-Studie keine CAR-T-Zellen erhalten haben, aber Teil der ITT-Population sind, bei der Berechnung des gewichteten Hazard Ratios berücksichtigt, bzw. könnten Sie auch den durchschnittlichen Behandlungseffekt für die Zielpopulation, also den ATE, berechnen, oder was spricht dagegen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Smith. Wer macht das? – Frau Thiele.

**Frau Thiele (Gilead Sciences):** Dazu müssten wir noch einmal genauer in die Unterlagen schauen, aber ich denke schon, dass man den ATT berechnen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Thiele. – Dann noch einmal Frau Meidtner.

**Frau Meidtner:** Frau Smith hatte noch eine weitere Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ach so; Sie müssen sich dann nur absprechen und mir Bescheid geben. Frau Smith, dann nächste Frage.

**Frau Smith:** Eine Frage noch zu den fehlenden Werten: Sie hatten angegeben, dass Sie bei einem Anteil von < 25 Prozent mit dem jeweiligen Mittelwert ersetzt haben. Hier wäre die Frage, ob Sie auch bei kategorialen Ersetzungen fehlender Werte durchgeführt haben und wie das gemacht wurde und ob sich die Darstellung der Baselinecharakteristika auf die Daten bezieht, wo bereits inkludierte Daten enthalten sind.

**Frau Thiele (Gilead Sciences):** Die Baselinecharakteristika sind mit beobachteten Werten gemacht worden. Wenn weniger als 25 Prozent fehlende Werte haben, dann wurden die imputiert. Wie es mit kategorialen Variablen ist, müsste ich nachschauen. Das können wir Ihnen gerne nachliefern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Smith, weitere Fragen?

**Frau Smith:** Nein, vielen Dank.

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

**Frau Meidtner:** Eine letzte kurze Frage von meiner Seite: Sie sind in Ihrem Eingangsstatement auf den EQ-5D eingegangen. Bei den nachgereichten Unterlagen aus der Stellungnahme habe ich mich gefragt, auf welchem Datenschnitt diese Angaben zur Rücklaufquote beruhen und wodurch die Abweichungen in der Anzahl ausgefüllter Fragebogen zwischen Dossier und Stellungnahme zu erklären sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Meidtner. Wer möchte? – Frau Thiele.

**Frau Thiele (Gilead Sciences):** Der EQ-5D VAS wurde nur bis Monat 6 erhoben. Daher ist es sinnvoll, das in der primären Analyse auszuwerten. Die Fragebögen müssten bis dahin – – Also, bis zum primären Datenschnitt wurde das ausgewertet. Die Diskrepanz müsste man sich noch einmal anschauen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Thiele. – Haben Sie dazu etwas zu sagen, Herr Wörmann?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann bitte schön, Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich weiß nicht, ob es taktisch besonders klug ist, aber ich finde es schon schwierig, mit EQ-5D in so einem kritischen Feld zu arbeiten. Wir haben viel über Lebensqualität, Erhebung diskutiert. Grundsätzlich ist es gut, wenn auch in einer einarmigen Studie Lebensqualität erhoben wird. Aber EQ-5D ist nicht profund.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Dann gehen wir jetzt weiter mit Herrn Jantschak, Frau Göppel, Frau Müller.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage an Herrn Kandlbinder. Sie beschreiben das Tecartus als CAR-T-Zelle der zweiten Generation. Uns ist unklar, worin der Unterschied zum Axicabtagen tatsächlich besteht. Es scheint dasselbe Target zu sein, das CD19, es scheint dieselbe signalgebende Domäne zu sein, und es scheint auch dieselbe kostimulatorische Domäne zu sein. Im Modul haben Sie zur Beschreibung von Aufbau und Wirkmechanismus dieselbe Abbildung aus dem Altdossier verwendet. Also, worin besteht der Unterschied zum Axicabtagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Finzsch hat sich dazu gemeldet.

**Herr Finzsch (Gilead Sciences):** Die beiden Produkte unterscheiden sich im Herstellungsprozess. Wir haben für die Herstellung von Tecartus einen spezifischen Prozess gewählt. Da es sich bei Tecartus oder dem MCL um eine pansystemische Erkrankung handelt und es im Blut Blasten und freie Tumorzellen gibt, müssen die in der Herstellung herausgefiltert werden. Diese Herstellung passiert mit speziellen Beats, und in den Gesprächen mit der EMA und der amerikanischen FDA wurden wir darüber informiert, dass es sich, wenn es sich um unterschiedliche Herstellungsprozesse handelt, anschließend um unterschiedliche Produkte handelt. Also, es ist eine regulatorische Entscheidung.

**Herr Dr. Jantschak:** Aber das heißt, vom Aufbau her ist es Axicabtagen, es ist nur ein Aufreinigungsschritt, wie ich das jetzt verstehe.

**Herr Finzsch (Gilead Sciences):** Die Produkte haben eine gewisse molekularbiologische Ähnlichkeit, sind aber nicht austauschbar, nein.

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

**Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA):** Zu den Produkten kann ich nichts sagen, aber wie dargestellt, ist diese Aufreinigung ganz wichtig, weil das Mantelzelllymphom eigentlich Mantelzelleukämie heißen müsste. Da sind immer maligne Zellen im peripheren Blut und deshalb dieser zusätzliche Aufreinigungsschritt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Dreger, vielleicht Ergänzung, oder Herr Wörmann?

**Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT):** Da ist eigentlich nicht viel zu ergänzen. Herr Dreyling hat es auf den Punkt gebracht. Das Problem ist, dass die malignen B-Zellen, die da öfter mal sind, teilweise in großer Zahl sind, den Herstellungsprozess beeinträchtigen können. Deshalb ist es für die Anwendung beim Mantelzelllymphoms oder anderen leukämischen Erkrankungen, wie auch der CLL zum Beispiel, grundsätzlich bei CAR-T-Zellen nötig, dass man vorher aufreingt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann, Sie haben genickt, also nichts hinzuzufügen. – Dann noch mal zurück zu Herrn Jantschak. Frage beantwortet?

**Herr Dr. Jantschak:** Ja, die Frage wurde beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann bin ich bei Frau Göppel vom GKV-Spitzenverband, danach kommt Frau Müller von der KBV.

**Frau Göppel:** Ich habe eine Frage zu der Zeit zwischen der Leukapherese und der Verabreichung der CAR-T-Zellen. Da ist im Median eine Zeit von 27 Tagen angegeben, aber ein Höchstwert von 134 in der Studie. Da würde mich interessieren, wie es zu den 134 Tagen kommt und ob man sagen kann, wie viel Zeit in der Versorgung bis zur Infusion der CAR-T-Zellen vergeht.

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

**Frau Dambacher (Gilead Sciences):** Diese weite Zeitspanne zwischen Leukapherese und Dosierung kommt teilweise daher, dass Patienten – – Wir haben ganz klare Vorgaben, wann die Verabreichung erfolgen kann, und zum Beispiel dürfen die Patienten vorher keine Anzeichen von Fieber oder Sonstiges aufweisen und entsprechend kann es dazu kommen, dass die Dosierung erst später im Rahmen der Studie erfolgen konnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Ist das für Sie befriedigend, Frau Göppel?

**Frau Göppel:** Das heißt, diese 134 Tage haben nichts mit der Produktion oder der Herstellung der Car-T-Zellen zu tun, weil das ein sehr langer Zeitraum ist. Ist das nur allein auf die gesundheitliche Verfassung des Patienten zurückzuführen? Für mich ist das unklar.

**Frau Dambacher (Gilead Sciences):** Grundsätzlich konnten wir in der Studie bei drei Patienten die CAR-T-Zellen nicht herstellen, aber dieser Zeitraum bezieht sich tatsächlich darauf, dass zwischen Gabe und vor allem in Vorbereitung der Chemotherapie der Patient in einem guten Zustand sein musste.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das heißt, der Grund lag in der Person des Patienten für diese relativ große Spanne.

**Frau Dambacher (Gilead Sciences):** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Göppel, Frage beantwortet?

**Frau Göppel:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung, dann Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. – Ich habe eine Frage in eine andere Richtung, zur BTK-Vortherapie. Herr Professor Dreyling hat vorhin kurz ausgeführt, wenn ich das richtig verstanden habe, dass die im vorgelegten historischen Vergleich vertretenen Patienten, die BTK-naiv sind, eine eher bessere Prognose als die hier zugelassenen mit BTK-Vortherapie hatten, also eine Verzerrung in die andere Richtung, als sich das bei allen anderen prognostischen Faktoren zeigt, dass in der ZUMA-Studie eher die mit der günstigen Prognose waren. Jetzt habe ich eine Nachfrage zur BTK-Vortherapie, die insgesamt an die Fachgesellschaften geht. Welche Rolle spielt Acalabrutinib im Vergleich zu Ibrutinib als Therapieoption vor Vorrezidiv? In der Studie wurde beides vorher gegeben. Ich habe bei Ihnen nur Ibrutinib als die relevante Option gefunden. Wenn Sie dazu noch was sagen könnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Dreyling, bitte.

**Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA):** Ich kann kurz etwas zum Vergleich dieser Substanzen sagen. Es besteht Einigkeit, dass die bezüglich der Wirksamkeit alle vergleichbar sind, die der nächsten Generation vielleicht nicht, aber das gilt für Acalabrutinib, Zanubrutinib und Ibrutinib. Wo sich wahrscheinlich Unterschiede zeigen, ist in der Verträglichkeit. Das heißt, diese Substanzen Acalabrutinib und Zanubrutinib zeigen seltener, aber nicht nie die Nebenwirkungen von Ibrutinib, aus dem Bauch heraus ungefähr 50 Prozent seltener.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dreyling. – Herr Dreger, Herr Wörmann Ergänzung?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es gibt jetzt vom ASCO die erste vergleichende Studie von Acalabrutinib gegen Ibrutinib, allerdings nicht beim Mantelzelllymphom, sondern bei der chronischen lymphatischen Leukämie im Rezidiv. Da sieht man, dass sowohl die Zahlen für den Progress, das progressionsfreie Überleben als auch das Overall Survival exakt identisch sind. Beim PFS kommt ein Hazard Ratio von 1,0 heraus, also gleicher kann man nicht sein. Das, was Herr Dreyling gerade sagte, ist: Die Unterschiede sind deutlich, was die Nebenwirkungen angeht, allerdings von den Nebenwirkungen her wieder abhängig. Zum Beispiel ist das Vorhofflimmern bei Acalabrutinib deutlich seltener, während Diarrhö und Arthralgie auch bei Acalabrutinib öfter auftauchen. Ich glaube, das ist genau das, was Herr Dreyling sagte. Ich glaube, wir können das für die Wirksamkeit so übertragen. Wir entscheiden im Moment eher danach, wen wir mit etwas nicht behandeln dürfen, weil wir gerade eine Schwachstelle treffen würden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzungen? Herr Professor Dreger.

**Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT):** Nein, keine Ergänzungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Müller, Frage beantwortet?

**Frau Dr. Müller:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich Frau Holtkamp, Frau Göppel und Frau Pitura. – Frau Holtkamp, bitte.

**Frau Dr. Holtkamp:** Guten Tag! Ich habe eine Frage an die Fachgesellschaften bzw. die klinischen Experten. Sie hatten betont, dass hier angesichts der Nebenwirkungen ein strukturiertes Nebenwirkungsmanagement erforderlich ist und auch auf die qualitätssichernden Maßnahmen hingewiesen. Mir ist aus Ihrer Stellungnahme noch nicht ganz klar geworden, ob Sie für dieses Produkt und diese Indikation besondere Implikationen sehen, also, Mantelzelllymphom im Vergleich zu den bereits zugelassenen oder in der Praxis angewendeten Produkten und den anderen Indikationen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Holtkamp. – Jetzt habe ich Herrn Professor Dreger, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT):** Frau Holtkamp, ich denke, das Produkt ist, was die Nebenwirkungspotenziale und auch den Nachbetreuungsbedarf,

Qualitätssicherungsmaßnahmenbedarf angeht, ziemlich exakt vergleichbar mit Yescarta, das im Vergleich zu Kymriah ein aggressiveres Nebenwirkungsprofil hat, aber mit den beschlossenen Maßnahmen, angefangen von der Zentrumsselektion, über das Tumorboard und die Expertise, die einfließen muss, und die Disziplin, die vorhanden sein muss, um diese Therapien durchzuführen, einschließlich später der Nachbetreuung ist man da sehr gut aufgestellt. Da sehe ich jetzt keinen Bedarf für weitere Maßnahmen über das hinaus, was für Yescarta schon besteht.

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

**Frau Dr. Holtkamp:** Ja, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann Frau Göppel, GKV-SV, danach Frau Pitura, KBV.

**Frau Göppel:** Vielen Dank. – In der Studie gab es wiederholte Applikationen oder Infusionen der CAR-T-Zellen, in der Fachinformation ist das aber nicht vorgesehen. Da würde mich interessieren, welche Patienten mehrmals infundiert wurden.

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

**Frau Dambacher (Gilead Sciences):** Ja, das ist korrekt. In der Studie wurden zwei Patienten erneut mit der CAR-T-Zelltherapie behandelt. Hier gab es spezifische Voraussetzungen, damit das möglich war. Zum einen mussten die Patienten bei der Erstgabe mindestens drei Monate angesprochen haben, also ein PR oder CR mit der Erstgabe haben. Der zweite Punkt war, dass sie mit der Erstgabe keine schwerwiegenden Nebenwirkungen entwickelt haben, und der dritte Punkt, der hier unter anderem noch essenzieller war, ist, dass die CD19-positive Erkrankung immer noch vorhanden sein musste. Wie Sie gesagt haben, ist das in der Fachinformation nicht vorgesehen. Wir haben mit den zwei Patienten sehr wenige Daten. Die sind auch nicht in dem Gesamtanalyseset abgebildet, sondern werden separat analysiert. Der eine Patient hatte ein Ansprechen mit der Zweitgabe über 4,5 Monate, hatte eine CR erreicht und der andere Patient eine PR; aber die werden noch nachverfolgt. Ich denke, da muss es noch mehr Daten geben. Da sind wir noch sehr am Anfang.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dambacher. – Frau Göppel, ist Ihre Frage damit beantwortet?

**Frau Göppel:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Pitura, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

**Frau Pitura:** Ich hätte noch eine Frage an die klinischen Sachverständigen. Welche Bedeutung hat das Ansprechen in diesem Anwendungsgebiet? In Ihrer Stellungnahme schreiben Sie, dass für Patienten, die auf eine Rezidivtherapie ansprechen, die allogene Stammzelltransplantation eine potenziell kurative Therapie ist. Vorhin haben wir gehört, dass wir hier eigentlich in einem



nicht kurativen Bereich sind. Können Sie noch mal erläutern, welche Bedeutung das CR in diesem Patientenkollektiv hat?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Professor Dreger.

**Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT):** Das Ansprechen ist sicher für die allogene Stammzelltransplantation ganz entscheidend; ohne Ansprechen kein Langzeiterfolg. Das Problem bei den BTK-refraktären Patienten ist, dass das Ansprechen nur noch selten gelingt und wenn, dann nur mit Maßnahmen, die entweder experimentellen Charakter haben oder in der Regel nur zu sehr zu passagerem oder unvollständigem Ansprechen führen, sodass die Voraussetzungen für eine nachfolgende allogene Transplantation meist doch nicht optimiert werden können, davon abgesehen, dass dieses Verfahren jenseits der 65 Jahre sehr problematisch wird und nach den Ergebnissen, wie wir sie kennen – auch da gibt es keine vergleichenden Studien – von der allogenen Transplantation doch eher schlechter als das aussehen, was wir mit der ZUMA-2-Studie präsentiert bekommen haben. Es ist derzeit ein Vorhaben eines retrospektiven Post-hoc-Vergleichs der ZUMA-2-Daten mit entsprechend gematchten Patienten aus dem EBMT-Register in Vorbereitung, sodass uns zu diesem Punkt in näherer Zukunft hoffentlich weitere Informationen vorliegen werden. Auf der anderen Seite, so wie ich die Daten – ich war selber an der Studie nicht beteiligt, habe aber einige eigene Patienten mit diesem Produkt schon behandelt – verstehe und auch selbst erlebt habe, spielt das Ansprechen für das Outcome nach Tecartus keine signifikante Rolle. Dass es ganz unerheblich ist, ist nicht zu erwarten. Aber dass ein Bridging wie bei der allogenen Transplantation zwingend erforderlich ist – Bridging heißt also Überbrücken in eine Remission vor Anwendung der Therapie –, das scheint nicht der Fall zu sein.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht sollte ich das klarer machen. Ich glaube, nach unserem Empfinden im klinischen Bereich sind das nicht dieselben Patienten, die wir für eine allogene Transplantation und für Tecartus vorsehen würden. Martin Dreyling darf das korrigieren. Ich glaube, die Zahl der Patienten, die wir allogene transplantierten, ist klein. Das sind junge Patienten, die unter der ersten Therapie einen schlechten Verlauf haben, die sehr frühzeitig für eine allogene Transplantation mit Spendersuche vorbereitet werden. Das hier sind die älteren Patienten, die dafür nicht mehr infrage kommen. Deshalb ist es hier anders als bei der diffus großzelligen Lymphom-Diskussion, nicht ein Entweder/Oder, sondern das ist für mich eher eine nachgeschaltete Entscheidung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Pitura, ist damit Ihre Frage beantwortet?

**Frau Pitura:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich noch mal Frau Göppel.

**Frau Göppel:** Ich habe noch eine Frage an die Kliniker. In der Studie waren Patienten mit einem ECOG-Status  $\geq 2$  ausgeschlossen. Mich würde interessieren, wie die Kliniker das mit Blick auf die Versorgung beurteilen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, dann fangen wir mit Herrn Dreyling an.

**Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA):** Dazu sage ich gerne etwas. – Ich hatte am Anfang erwähnt, grundsätzlich ist es in diesen Studien immer so, dass das ausgewählte Patienten sind, bei allen Studien; das ist einfach so. Wie häufig ist ein deutlich reduzierter ECOG bei den Lymphomen? Das ist relativ selten, das heißt, das Gros unserer Patienten, auch beim Mantelzelllymphom, ist eigentlich ECOG 0 oder 1.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das heißt also, unbeschadet des möglicherweise nicht repräsentativen Einschlusses älterer Patienten sagen Sie, mit einem ECOG bis 2 ist man eigentlich in der klassischen Range?

**Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA):** Absolut, und hier zumindest die lymphombedingte ECOG-Situation. Ich sollte vielleicht noch etwas zu diesen Vergleichen mit SCHOLAR-2 sagen. Da ist versucht worden, zu adaptieren, auch bezüglich des Alters, und zumindest ist das mediane Alter nahezu identisch in beiden Serien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wunderbar. Danke schön. – Ergänzend dazu, Herr Wörmann oder Herr Dreger? – Herr Wörmann schüttelt den Kopf, Herr Dreger auch, also okay. – Frage damit beantwortet, Frau Göppel?

**Frau Göppel:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann frage ich: Gibt es weitere Fragen? FB Med noch irgendetwas? Nein, Kopfschütteln, Bänke auch Kopfschütteln. Frau Holtkamp, haben Sie noch was? Nicht?

**Frau Dr. Holtkamp:** Nein, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann sind wir durch. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, jetzt die wesentlichen Punkte der letzten Stunde aus seiner Sicht noch mal in den Fokus zu rücken; dann könnten wir die Anhörung beenden. Wer macht das? Machen Sie das wieder, Herr Kandlbinder? – Okay, bitte schön, Sie haben das Wort, Herr Kandlbinder.

**Herr Kandlbinder (Gilead Sciences):** Ja, das würde ich wieder machen. – Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Erst einmal vielen Dank an alle Diskutanten für die interessante Diskussion heute Mittag. Was mir aufgefallen ist: Ich hatte eingangs gesagt, dass man rein rechnerisch, wenn man die Vorgaben des Dossiers und des AMNOG-Prozesses anwendet, auf einen Zusatznutzen käme, den im beträchtlichen Bereich ableiten könnte. Für mich war diese Anhörung jetzt insofern sehr eindrücklich, da, glaube ich, auch ein solches Ergebnis ebenfalls aus dem Praxisumfeld, sage ich einmal, gesehen wurde. Ich habe Begriffe wie „breakthrough“, „erheblich“, „nie dagewesene Verbesserungen“, „kuratives Potenzial“ usw. gehört und das alles trotz der einarmigen Studie, die leider Gottes in dem Umfeld von Orphan Drug, wenige Patienten, tödlicher Ausgang der Erkrankung und keine Therapiestandards ein Grundproblem darstellt, hier die perfekten Daten zu liefern. Aber das, was wir gesehen haben, was scheinbar auch in der Praxis gesehen wird, scheint für sich zu sprechen. Insofern, glaube ich, würden wir als Hersteller bei der Aussage bleiben: Man könnte einen solchen Zusatznutzen im

beträchtlichen Bereich ableiten. Jetzt überlassen wir dem G-BA die weitere Überlegung hierzu.  
– Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Kandlbinder, herzlichen Dank an Sie und Ihr Team und vor allen Dingen auch herzlichen Dank an die drei klinischen Experten dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen. Wir haben jetzt eine Reihe von Dingen adressiert, die uns der pharmazeutische Unternehmer noch zur Verfügung stellen wollte, sollte, könnte. Ich möchte nur darauf aufmerksam machen: Wir sind in einem relativ engen Zeitkorsett. Wir haben an einer Stelle gehört, da wird noch eine Publikation vorbereitet, und das wird irgendwann im Sommer. Also, wir bräuchten die Daten, die noch bewertungsrelevant sein sollen, die nachgereicht werden sollen, bis zum Ende der Woche, glaube ich, oder spätestens Anfang nächster Woche; denn wenn die gesetzliche Frist abgelaufen und der Beschluss im BAnz abgedruckt ist, dann ist das Nachreichen von Unterlagen zu spät, nur damit wir einen gemeinsamen Zeithorizont haben, primär die Datenaufbereitung planen und uns dann der Sommerfrische zuwenden. Okay? Herr Kandlbinder.

**Herr Kandlbinder (Gilead Sciences):** Ja, Herr Professor Hecken, selbstverständlich. Wir sind in einem engen Austausch mit der Fachabteilung und werden in hoffentlich kürzester Zeit liefern, was geht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, das ist in Ihrem Interesse. Ich meine, wenn Sie nichts liefern, ist für uns die Arbeit einfach, die Bewertung vielleicht unbefriedigend. Da wir versuchen, gemeinsam zumindest befriedigende Arbeitsergebnisse hervorzubringen, wäre es ganz hübsch, wenn noch was käme. Aber wenn nichts kommt, machen wir es ohne. – Okay. Danke schön. Dann können wir diese Anhörung beenden. Noch einmal herzlichen Dank an alle, die uns ihre Zeit geopfert haben. Wir werden das einbeziehen. Damit ist die Anhörung geschlossen. – Wir machen im Unterausschuss Arzneimittel nach Plan weiter, wie es in der Tagesordnung entsprechend ausgedrückt ist. Herzlichen Dank. Ich schließe die Anhörung an dieser Stelle. Schönen Resttag noch. Bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 13:06 Uhr