



Beschluss

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

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

Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)

Vom 17. September 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. September 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. August 2020 (BAnz AT 14.10.2020 B1), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden die Angaben zu der Nutzenbewertung des Wirkstoffes Tisagenlecleucel (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) in der Fassung des Beschlusses vom 7. März 2019 (BAnz AT 02.04.2019 B3) wie folgt gefasst:**

Beschluss wurde aufgehoben

„Tisagenlecleucel

Beschluss vom: 17. September 2020
In Kraft getreten am: 17. September 2020
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. August 2018):

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

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Tisagenlecleucel:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Studie JULIET: einarmige, multizentrische Phase II-Studie (Datenschnitt 1. Juli 2019, ITT-Population)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 01. Juli 2020), sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	JULIET	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Gesamtüberleben		
	167	8,2 [5,8; 11,7] 99 (59,3)
		Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]
Studienmonat 3	167	79,0 [71,6; 84,6]
Studienmonat 6	167	56,8 [48,4; 64,4]
Studienmonat 9	167	46,2 [37,9; 54,0]
Studienmonat 12	167	41,0 [32,9; 48,9]
Studienmonat 18	167	36,3 [28,4; 44,2]
Studienmonat 24	167	33,0 [25,2; 40,9]
Studienmonat 30	167	32,1 [24,4; 40,0]

Morbidität

Endpunkt	JULIET	
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Progressionsfreies Überleben^a		
	167	4,8 [3,7; 5,3] 97 (58,1)
Endpunkt	JULIET	
	N	Ansprechrate in % [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Bestes Gesamtansprechen (ORR)		
Bewertung durch IRC		
Bestes Ansprechen (CR/PR)	167	35,9 [28,7; 43,7] 60 (35,9)
CR	167	-

		44 (26,3)
PR	167	- 16 (9,6)
Bewertung durch ärztliches Prüfpersonal^b		
Bestes Ansprechen (CR/PR)	167	k.A. 55 (32,9)
CR	167	- 39 (23,4)
PR	167	- 16 (9,6)

Lebensqualität

Endpunkt	JULIET
FACT-Lym	
<i>Keine verwertbaren Daten^c</i>	
SF-36	
<i>Keine verwertbaren Daten^c</i>	

Nebenwirkungen

Endpunkt	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Tisagenlecleucel- Infusion bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienwoche 12	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
UE (Gesamt)						
	109	90 (82,6)	115	115 (100)	100	71 (71,0)
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4)^d						
	109	50 (45,9)	115	98 (85,2)	100	50 (50,0)
Schwerwiegende UE (SUE)						
	109	8 (7,3)	115	56 (48,7)	100	30 (30,0)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen						
	109	1 (0,9)	115	n.z. ^e	100	n.z. ^e
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4) mit Inzidenz \geq 5% auf SOC-Ebene^d						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
	109	24 (22,0)	115	62 (53,9)	100	18 (18,0)

Herzerkrankungen						
	109	-	115	8 (7,0)	100	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes						
	109	-	115	10 (8,7)	100	6 (6,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
	109	-	115	12 (10,4)	100	5 (5,0)
Erkrankungen des Immunsystems						
	109	-	115	28 (24,4)	100	-
Infektionen und Infestationen						
	109	-	115	22 (19,1)	100	18 (18,0)
Untersuchungen						
	109	32 (29,4)	115	61 (53,1)	100	22 (22,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
	109	7 (6,4)	115	29 (25,2)	100	7 (7,0)
Erkrankungen des Nervensystems						
	109	-	115	12 (10,4)	100	5 (5,0)
Psychiatrische Erkrankungen						
	109	-	115	8 (7,0)	100	-
Erkrankungen der Niere und Harnwege						
	109	-	115	7 (6,1)	100	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums						
	109	-	115	13 (11,3)	100	-
Vaskuläre Erkrankungen						
	109	-	115	10 (8,7)	100	-

Endpunkt	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Tisagenlecleucel- Infusion bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienwoche 12	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Schwerwiegende UE (SUE) mit Inzidenz \geq 5%						
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (SOC)						
	109	-	115	12 (10,4)	100	-
<i>Febrile Neutropenie (PT)</i>						
	109	-	115	7 (6,1)	100	-

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)						
	109	-	115	9 (7,8)	100	6 (6,0)
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)						
<i>Zytokin-Freisetzungssyndrom (PT)</i>						
	109	-	115	31 (27,0)	100	-
Infektionen und Infestationen (SOC)						
	109	-	115	7 (6,1)	100	13 (13,0)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)						
	109	-	115	7 (6,1)	100	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)						
	109	-	115	-	100	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums						
	109	-	115	8 (7,0)	100	-

Endpunkt	Tisagenlecleucel-Infusion bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienwoche 12 ^h	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
UE von besonderem Interesse (Group Term)^g				
Zytokin-Freisetzungssyndrom				
	115	66 (57,4)	100	0
Tumor-Lyse-Syndrom				
	115	2 (1,7)	100	k. A.
Infektionen				
	115	43 (37,4)	100	40 (40,0)
Hämatopoetische Zytopenien, mit Fortbestehen an Tag 28 ⁱ				
	115	52 (45,2)	100	-
Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie				
	115	7 (6,1)	100	12 (12,0)
Schwerwiegende neurologische Ereignisse				
	115	23 (20,0)	100	5 (5,0)
^a Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ^b Angaben zum Ansprechen laut ärztlichem Prüfpersonal lagen lediglich für die FAS-Population vor. Wie für die ITT-Population wird angenommen, dass Personen, welche ohne Infusion aus der Studie ausschieden, kein Ansprechen zeigten. Der prozentuale Anteil wurde unter dieser Annahme berechnet. ^c Der Rücklauf der Fragebögen betrug < 70 %. ^d Der pU stellt UE für die CTCAE-Grade 3 und 4 separat dar. Die gemeinsame Darstellung der CTCAE-Grade 3/4 erfolgt durch eigene Berechnung. Die Graduierung des CRS erfolgte anhand der PGS-CRS. ^e Ein Therapieabbruch aufgrund von UE ist nicht möglich, da Tisagenlecleucel durch eine einmalige Gabe verabreicht wird. ^f Bei mehreren Ereignissen eines Studienteilnehmenden in einer bestimmten SOC wurde dies als einmaliges Ereignis in der SOC gezählt.				

^g Personen mit mehreren UE werden nur einmal pro UE-Kategorie gezählt. UE von besonderem Interesse wurden nur ab Infusion mit Tisagenlecleucel erhoben.

^h Laut Protokoll war die Auswertung nur für den Zeitraum bis Woche 8 geplant.

ⁱ Zytopenien mit Fortbestehen an Tag 28 können gemäß Operationalisierung nicht von Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 auftreten.

CR = Komplette Remission; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-Lym = Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphom; IRC = unabhängiges Bewertungskomitee; k. A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PR = Partielle Remission; PT = Preferred Term; SF-36 = Short-Form 36; SOC = System Organ Class; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	nicht bewertbar
Morbidität	n.b.	nicht bewertbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	nicht bewertbar
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 verwertbare Daten vor.
 n.b.: nicht bewertbar

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

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

ca. 450 – 720 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 Kymriah® (Wirkstoff: Tisagenlecleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. August 2020):

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

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

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

Der Beschluss vom 17. September 2020 über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien regelt das Nähere.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Tisagenlecleucel ^{2,3}	275.000,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	
Lymphozytendepletion	382,29 €

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2020

² Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel Kymriah®.

³ 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.

Sonstige GKV-Leistungen:

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

”

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. September 2020 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. September 2023 befristet.**

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

Berlin, den 17. September 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss wurde aufgehoben