

Beschluss



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

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell- Leukämie)

Vom 17. September 2020

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 TT. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX), wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden die Angaben zu der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tisagenlecleucel (akute lymphatische B-Zell-Leukämie) vom 7. März 2019 (BAnz AT 02.04.2019 B2) in der Fassung des Beschlusses vom 1. August 2019 (Banz AT 27.08.2019 B8) wie folgt gefasst:**

„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: Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL).

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.

Kinder, Jugendliche und junge erwachsene Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL)

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

Kinder, Jugendliche und junge erwachsene Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL)

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

Studie ENSIGN: einarmige, multizentrische Phase II-Studie (Datenschnitt 24. Mai 2019, ITT-Population)

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

Mortalität

Endpunkt	ELIANA		ENSIGN	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Gesamtüberleben				
	97	n.b. [19,4; n.b.] 44 (45,6)	75	25,9 [10,2; 37,7] 36 (48,0)
		Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]
Studienmonat 3	97	87,5 [79,0; 92,7]	75	88,7 [78,6; 94,2]
Studienmonat 6	97	77,0 [67,1; 84,2]	75	78,7 [67,1; 86,5]
Studienmonat 9	97	73,8 [63,7; 81,5]	75	68,6 [56,3; 78,1]
Studienmonat 12	97	69,5 [59,2; 77,7]	75	59,9 [47,4; 70,3]
Studienmonat 18	97	60,9 [50,3; 69,9]	75	..a
Studienmonat 24	97	57,5 [46,9; 66,8]	75	..a

Morbidität

	ELIANA		ENSIGN	
	N	Ansprechrate in % [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Ansprechrate in % [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Ansprechen (CR/CRi) innerhalb von 6 Monaten^b				
Gesamt	97	68,0 [57,8; 77,1] 66 (68)	75	60,0 [48,0; 71,1] 45 (60,0)
CR	97	- 55 (56,7)	75	- 38 (50,7)
CRi	97	- 11 (11,3)	75	- 7 (9,3)

	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Rezidivfreies Überleben^c				
	66	n.b. [17,8; n.b.] 24 (36,4)	45	n.b. [13,6; n.b.] 13 (28,9)
		Anteil Patienten mit MRD-negativem Status [95 %-KI] (%)		Anteil Patienten mit MRD-negativem Status [95 %-KI] (%)
MRD-Negativität^d				
	97	65 [56,7; 76,2] (67,0)	79	45 [54,3; 78,4] (57,3)
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
EQ-5D VAS^e				
<i>Keine verwertbaren Daten</i>				

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
PedsQL^f				
<i>Keine verwertbaren Daten</i>				

Nebenwirkungen

Endpunkt	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt						
ELIANA	77	61 (79,2)	79	78 (98,7)	74	69 (93,2)
ENSIGN	61	51 (83,6)	64	63 (98,4)	56	46 (82,1)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)						
ELIANA	77	8 (10,4)	79	54 (68,4)	74	23 (31,1)
ENSIGN	61	9 (14,8)	64	46 (71,9)	56	21 (37,5)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)^g						
ELIANA	77	30 (39,9)	79	66 (83,5)	74	36 (48,7)
ENSIGN	61	38 (62,3)	64	54 (84,4)	56	26 (46,4)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen						
ELIANA	77	0	79	n.z.	74	n.z.
ENSIGN	61	0	64	n.z.	56	n.z.
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4) mit Inzidenz ≥5% auf SOC-Ebene^g						
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems						
ELIANA	77	11 (14,3)	79	39 (49,4)	74	10 (13,5)
ENSIGN	61	18 (29,5)	64	38 (59,4)	56	7 (12,5)
Herzerkrankungen						
ELIANA	77	-	79	8 (10,1)	74	-
ENSIGN	61	-	64	-	56	--
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes						
ELIANA	77	-	79	14 (17,7)	74	-
ENSIGN	61	-	64	11 (17,2)	56	4 (7,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
ELIANA	77	-	79	11 (13,9)	74	-
ENSIGN	61	-	64	10 (15,6)	56	-
Leber- und Gallenerkrankungen						
ELIANA	77	-	79	6 (7,6)	74	-
ENSIGN	61	-	64	-	56	-
Erkrankungen des Immunsystems						
ELIANA	77	-	79	42 (53,2)	74	4 (5,4)
ENSIGN	61	-	64	22 (34,4)	56	-
Infektionen und Infestationen						
ELIANA	77	5 (6,5)	79	19 (24,1)	74	20 (27,0)
ENSIGN	61	4 (6,6)	64	7 (10,9)	56	12 (21,4)
Untersuchungen						
ELIANA	77	18 (23,4)	79	44 (55,7)	74	16 (21,6)
ENSIGN	61	26 (42,6)	64	44 (68,8)	56	12 (21,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
ELIANA	77	4 (5,2)	79	29 (36,7)	74	7 (9,5)

ENSIGN	61	8 (13,1)	64	24 (37,5)	56	4 (7,1)
Erkrankungen der Muskeln und des Bindegewebes						
ELIANA	77	-	79	5 (6,3)	74	-
ENSIGN	61	-	64	-	56	-
Erkrankungen des Nervensystems						
ELIANA	77	-	79	10 (12,7)	74	-
ENSIGN	61	-	64	5 (7,8)	56	-
Psychiatrische Erkrankungen						
ELIANA	77	-	79	6 (7,6)	74	-
ENSIGN	61	-	64	-	56	-
Erkrankungen der Niere und Harnwege						
ELIANA	77	-	79	9 (11,4)	74	-
ENSIGN	61	-	64	7 (10,9)	56	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums						
ELIANA	77	-	79	23 (29,1)	74	6 (8,1)
ENSIGN	61	4 (6,6)	64	12 (18,8)	56	3 (5,4)
Gefäßerkrankungen						
ELIANA	77	-	79	17 (21,5)	74	5 (6,8)
ENSIGN	61	4 (6,6)	64	16 (25,0)	56	-
Schwerwiegende UE (SUE) mit Inzidenz \geq 5%						
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (SOC)						
ELIANA	77	-	79	16 (20,3)	70	4 (5,4)
ENSIGN	61	-	64	23 (35,9)	56	5 (8,9)
<i>Febrile Neutropenie (PT)</i>						
ELIANA	77	-	79	13 (16,5)	70	-
ENSIGN	61	-	64	21 (32,8)	56	3 (5,4)
Herzerkrankungen (SOC)						
ELIANA	77	-	79	5 (6,3)	70	-
ENSIGN	61	-	64	-	56	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)						
ELIANA	77	-	79	5 (6,3)	70	-
ENSIGN	61	-	64	5 (7,8)	56	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)						
ELIANA	77	-	79	5 (6,3)	70	5 (6,8)
ENSIGN	61	-	64	4 (6,3)	56	5 (8,9)
<i>Pyrexie (PT)</i>						

ELIANA	77	-	79	-	70	4 (5,4)
ENSIGN	61	-	64	-	56	5 (8,9)
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)						
<i>Zytokin-Freisetzungssyndrom (PT)</i>						
ELIANA	77	-	79	50 (63,3)	70	-
ENSIGN	61	-	64	41 (64,1)	56	-
Infektionen und Infestationen (SOC)						
ELIANA	77	-	79	11 (13,9)	70	16 (21,6)
ENSIGN	61	-	64	9 (14,1)	56	12 (21,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)						
ELIANA	77	-	79	4 (5,1)	70	-
ENSIGN	61	-	64	3 (4,7)	56	-
Erkrankungen der Muskeln und des Bindegewebes (SOC)						
ENSIGN	61	-	64	-	56	3 (5,4)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)						
ELIANA	77	-	79	5 (6,3)	70	-
ENSIGN	61	-	64	9 (14,1)	56	-
<i>Krampfanfall (PT)</i>						
ENSIGN	61	-	64	3 (4,7)	56	-
<i>Enzephalopathie (PT)</i>						
ENSIGN	61	-	64	4 (6,3)	56	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)						
ELIANA	77	-	79	5 (6,3)	70	-
ENSIGN	61	-	64	4 (6,3)	56	-
<i>Akute Nierenverletzung (PT)</i>						
ELIANA	77	-	79	4 (5,1)	70	-
ENSIGN	61	-	64	3 (4,7)	56	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC)						
ELIANA	77	-	79	10 (12,7)	70	6 (8,1)
ENSIGN	61	-	64	8 (12,5)	56	-
<i>Hypoxie</i>						
ENSIGN	61	-	64	4 (6,3)	56	-
<i>Atemstillstand</i>						
ENSIGN	61	-	64	3 (4,7)	56	-
Vaskuläre Erkrankungen (SOC)						
ELIANA	77	-	79	8 (10,1)	70	-

ENSIGN	61	-	64	8 (12,5)	56	-
<i>Hypotonie (PT)</i>						
ELIANA	77	-	79	8 (10,1)	70	-
ENSIGN	61	-	64	7 (10,9)	56	-

	Tisagenlecleucel-Infusion bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienwoche 12	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
UE von besonderem Interesse (Group Term)				
Zytokinfreisetzungssyndrom				
ELIANA	79	61 (77,2)	74	k.A. ^h
ENSIGN	64	50 (78,1)	56	k.A. ^h
Hämatopoetische Zytopenien mit Fortbestehen an Tag 28				
ELIANA	79	33 (41,8)	74	k.A. ⁱ
ENSIGN	64	27 (42,2)	56	k.A. ⁱ
Infektionen				
ELIANA	79	34 (43,0)	74	40 (54,1)
ENSIGN	64	26 (40,6)	56	33 (58,9)
Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie				
ELIANA	79	35 (44,3)	74	15 (20,3)
ENSIGN	64	27 (42,2)	56	8 (14,3)
Schwerwiegende neurologische Ereignisse^j				
ELIANA	79	31 (39,2)	74	5 (6,8)
ENSIGN	64	19 (29,7)	56	2 (3,6)
Tumor-Lyse-Syndrom				
ELIANA	79	4 (5,1)	74	1 (1,4)
ENSIGN	64	1 (1,6)	56	1 (1,8)
^a Darstellung der Schätzer für das Gesamtüberleben erfolgt nur bis zur Dauer der medianen Beobachtungszeit ^b Bewertung durch IRC ^c Einschätzung des Ansprechens erfolgte durch IRC. Laut Studienbericht wurden alle Rezidive, die als Ereignis gewertet wurden, durch das IRC bestätigt. Bezugsgröße stellen alle Patienten dar, die CR/CRi innerhalb von 6 Monaten laut IRC erreichten. ^d Bezugsgröße stellen alle Patienten dar, die CR/CRi innerhalb von 6 Monaten laut IRC erreichten. ^e Der Rücklauf der Fragebögen betrug nur beim Screening > 70 %. ^f Der Rücklauf der Fragebögen betrug < 70 %.				

^g 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.

^h Keine Angaben in primären Ergebnistabellen im Studienbericht verfügbar.

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

^j Laut herstellerdossier wurde die Benennung schwerwiegender neurologischer Ereignisse als UE von besonderem Interesse in enger Abstimmung mit der EMA (European Medicines Agency) geplant. Diese UE orientieren sich am EU-RMP.

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D VAS = Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensions; PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; KI = Konfidenzintervall; IRC = Independent Review Committee (unabhängiges Reviewkomitee) N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; n.z.: nicht zutreffend; vs. = versus

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

Kinder, Jugendliche und junge erwachsene Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL)

ca. 50 – 65 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation und des im Rahmen der Zulassung vereinbarten Risk Management Plans (RMP) sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation sowie die im

Rahmen der Zulassung vereinbarten Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung von Kymriah® (Wirkstoff: Tisagenlecleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. 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:

Kinder, Jugendliche und junge erwachsene Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Tisagenlecleucel ^{2,3}	275.000,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	
Lymphozytendepletion	471,70 € - 919,88 €

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
Lymphotoxendepression					
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	4	324 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	2	162 €

”

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