

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 TT. MM JJJJ Bx

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:¹

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>
Gesamtüberleben	
Datenschnitt 31.12.2020	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]

¹ 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 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]
Personen mit CR gemäß Bewertung durch das ärztlich Prüfungspersonal		
Datenschnitt 31.12.2020	74	46 (62) [50,1; 73,2]
Progressionsfreies Überleben^a		
	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)
EQ 5D-VAS^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^c

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 ≥ 3)^d	68	67 (99)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	68	- ^e
SUE mit Inzidenz ≥ 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)
Gefäßerkrankungen	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)
Verwirrtheit	68	5 (7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	68	6 (9)
Akute Nierenschädigung	68	5 (7)
Herzerkrankungen	68	4 (6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	68	5 (7)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	68	5 (7)
Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz ≥ 5 % nach SOC und PT^d		
SOC		
PT		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden 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)
Gefäßerkrankungen	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)
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 spezifizierte 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, Neutropenie, Anämie)	68	65 (96)
Infektionen	68	36 (53)
Hypogammaglobulinämie	68	14 (21)
Potentielle Risiken		
Immunogenität ^f	68	k. A.
Sekundäre Malignitäten ^f	68	k. A.
Replikationskompetente Retroviren	68	0
Tumorlyse-Syndrom	68	1 (1)
^a Daten aus Stellungnahme ^b Datenschnitt 24.7.2019 ^c 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.		

^d 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).

^e UE, die zum Studienabbruch führen, sind nach Verabreichung der CAR-T-Zellinfusion nicht mehr möglich

^f 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 – 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

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 ²
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen ^{3,4,5}	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	81 €	3	3	243 €

² Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen wird einmalig angewendet.

³ Angaben des Unternehmers zum Abgabepreis aus Modul 3 des Dossiers.

⁴ Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel.

⁵ 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.

	zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung				
--	--	--	--	--	--

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 veröffentlicht.

Berlin, den 5. August 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken