

Beschluss

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)

Tisagenlecleucel (Neues Anwendungsgebiet: Follikuläres
Lymphom, vorbehandelte Patienten)

Vom 1. Dezember 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 8. November 2022 (BAnz AT 02.01.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel gemäß dem Beschluss vom 17. September 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Tisagenlecleucel

Beschluss vom: 1. Dezember 2022
In Kraft getreten am: 1. Dezember 2022
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 29. April 2022):

Kymriah wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. Dezember 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

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.

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) 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 Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Studie ELARA: Nicht-kontrollierte Phase-II-Studie, Datenschnitt vom 03.08.2021

Mortalität

Endpunkt	Enrolled Set N = 98
	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Gesamtüberleben	
Datenschnitt 03.08.2021	10 (10,2)
Gesamtüberleben zu Monat	KM-Schätzer [95%-KI]
18	93,2 [85,5; 96,9]

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. September 2022) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Enrolled Set N = 98	
Komplettremissionsrate (ergänzend dargestellt)	IRC	Ärztliches Prüfpersonal ^a
n (%) [95%-KI]	67 68,3 [58; 77]	70 71,4 [61; 80]
EQ 5D-VAS		
<i>Es liegen keine verwertbaren Daten vor.</i>		

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt
FACT-Lym
<i>Es liegen keine verwertbaren Daten vor.</i>
SF-36
<i>Es liegen keine verwertbaren Daten vor.</i>

Nebenwirkungen

Endpunkt	Leuk- apherese ^b N = 119	Vor LDC ^c N = 98	LDC ^c N = 97	TL- Infusion bis W8 N = 96	W8 bis 1 Jahr nach TL- Infusion N = 97	Später als 1 Jahr nach TL- Infusion ^d N = 85
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
UE	n. b.	76 (77,6)	75 (77,3)	94 (96,9)	81 (84,4)	28 (32,9)
UE CTCAE-Grad ≥ 3^e	n. b.	33 (33,7)	37 (38,1)	69 (71,1)	43 (44,8)	13 (15,3)
SUE	n. b.	16 (16,3)	7 (7,2)	27 (27,8)	20 (20,8)	10 (11,8)
UE, das zum Abbruch der Studien- medikation führte^f	n. b.	1	–	–	–	–

UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz ≥ 5 %	Studien- einschluss bis LDC (Enrolled-Set)^h N = 98	LDC bis TL-Infusion (Enrolled- Set)^h N = 97	TL-Infusion bis W8 (TL-Infusion- Set) N = 97	> W8 bis 1 Jahr nach TL-Infusion (TL-Infusion- Set) N = 96	1 Jahr oder später nach TL-Infusion (TL-Infusion- Set) N = 85ⁱ
SOC PT	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems^g	14 (14,3)	18 (18,6)	51 (52,6)	27 (28,1)	8 (9,4)
<i>Neutropenie</i>	7 (7,1)	6 (6,2)	32 (33)	18 (18,8)	5 (5,9)
<i>Anämie</i>	8 (8,2)	8 (8,2)	13 (13,4)	5 (5,2)	–
<i>Thrombozytopenie</i>	–	–	9 (9,3)	5 (5,2)	–
<i>Febrile Neutropenie</i>	–	–	10 (10,3)	–	–
<i>Lymphopenie</i>	–	6 (6,2)	6 (6,2)	–	–
<i>Leukopenie</i>	–	–	7 (7,2)	–	–
Infektionen und parasitäre Erkrankungen^g	–	–	–	5 (5,2)	–
<i>Pneumonie</i>	–	–	–	5 (5,2)	–
Untersuchungen	5 (5,1)	11 (11,3)	24 (24,7)	10 (10,4)	–
<i>Leukozytenzahl vermindert</i>	–	5 (5,2)	12 (12,4)	7 (7,3)	–
<i>Neutrophilenzahl vermindert</i>	–	–	15 (15,5)	6 (6,3)	–
<i>Thrombozytenzahl vermindert</i>	5 (5,1)	–	–	–	–
<i>Lymphozytenzahl vermindert</i>	–	8 (8,2)	8 (8,2)	–	–
SUE mit Inzidenz ≥ 5 %	Studien- einschluss bis LDC (Enrolled-Set)^h N = 98	LDC bis TL-Infusion (Enrolled- Set)^h N = 97	TL-Infusion bis W8 (TL-Infusions- Set) N = 97	> W8 bis 1 Jahr nach TL-Infusion (TL-Infusion- Set) N = 96	1 Jahr oder später nach TL-Infusion (TL-Infusion- Set) N = 85ⁱ
SOC PT	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems^g	–	–	5 (5,2)	–	–
<i>Febrile Neutropenie</i>	–	–	5 (5,2)	–	–

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	–	–	–	6 (6,3)	–
<i>Pneumonie</i>	–	–	–	6 (6,3)	–
Erkrankungen des Immunsystems	–	–	17 (17,5)	–	–
<i>Zytokin-Freisetzungssyndrom</i>	–	–	17 (17,5)	–	–
UE von besonderem Interesse	Studien- einschluss bis LDC (Enrolled-Set) N = 98	LDC bis TL-Infusion (Enrolled- Set) N = 97	TL-Infusion bis W8 (TL-Infusion- Set) N = 97	> W8 bis 1 Jahr nach TL-Infusion (TL-Infusion- Set) N = 96	1 Jahr oder später nach TL-Infusion (TL-Infusion- Set) N = 85
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Personen mit mindestens einem AESI unabhängig vom Schweregrad	54 (55,1)	39 (40,2)	88 (90,7)	70 (72,9)	18 (21,2)
Personen ≥ 1 schwerwiegendes AESI (identifiziert / potentiell)	8 (8,2)	4 (4,1)	25 (25,8)	16 (16,7)	7 (8,2)
Wichtige identifizierte Risiken					
Personen ≥ 1 schweres AESI ≥ Grad 3	28 (28,6)	34 (35,1)	68 (70,1)	41 (42,7)	11 (12,9)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	–	–	47 (48,5)	1 (1,0)	1 (1,2)
Hämatologische Erkrankungen inklusive Zytopenien	34 (34,7)	35 (36,1)	73 (75,3)	42 (43,8)	12 (14,1)
Infektionen	27 (27,6)	8 (8,2)	20 (20,6)	37 (38,5)	9 (10,6)
Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie	2 (2,0)	1 (1,0)	10 (10,3)	8 (8,3)	–
Schwerwiegende neurologische Ereignisse	2 (2,0)	2 (2,1)	10 (10,3)	2 (2,1)	–
Tumorlyse-Syndrom	2 (2,0)	2 (2,1)	1 (1,0)	1 (1,0)	–

Wichtige potentielle Risiken					
Personen \geq 1 schweres AESI \geq Grad 3	–	1 (1,0)	–	3 (3,1)	1 (1,2)
Zerebrales Ödem	–	–	–	–	–
Sekundäre böartige Erkran- kungen (einschl. Oligo-/ Monoklonalität der Vektor- insertionsstelle)	–	–	–	4 (4,2)	2 (2,4)
Neuaufreten oder Verschlechterung einer Autoimmun- erkrankung	3 (3,1)	2 (2,1)	12 (12,4)	10 (10,4)	1 (1,2)
Verschlechterung der Graft-versus- Host-Reaktion	–	–	–	1 (1,0)	–
<p>^a Die Bewertung der Komplettremissionsrate durch ärztliches Prüfpersonal wurde als Sensitivitätsanalyse durchgeführt.</p> <p>^b Erhebung und Darstellung der UE während der Leukapherese wurde im SAP präspezifiziert.</p> <p>^c Es wurden nicht alle (schweren) UE erfasst.</p> <p>^d Der Fokus der Datenerhebung ab Monat 12 lag auf den AESI.</p> <p>^e Der Schweregrad des CRS 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) bzw. falls ein UE nach CTCAE eingestuft werden konnte entsprechend der Schwere nach mild (Grad 1), moderat (Grad 2), schwer (Grad 3), lebensbedrohlich (Grad 4) oder tödlich (Grad 5).</p> <p>^f Da es sich bei einer CAR-T-Zell-Therapie um eine Einmalgabe handelt, kann diese Therapie nach Infusion nicht abgebrochen werden.</p> <p>^g Bei diesen UE handelt es sich um UE von besonderem Interesse.</p> <p>^h In diesem Studienzeitraum wurden nur spezifische UE (alle Infektionen, alle klinischen UE Grad \geq 3 und alle UE, die in Verbindung zu der Studienprozedur stehen oder zu ihrem Abbruch führen) erhoben. Es sollten nur spezifische SUE erhoben werden.</p> <p>ⁱ Nach Monat 12 wurden nur noch spezifische UE erhoben, die im Zusammenhang zur Studienmedikation gesehen werden.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AESI = Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); IRC = unabhängiges Bewertungskomitee; KI = Konfidenzintervall; KM = Kaplan Meier; LDC = Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berichtet; n. e. = nicht erreicht; PT = Preferred Term; SAP = statistischer Analyseplan; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TL = Tisagenlecleucel</p>					

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

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

ca. 650 – 690 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kymriah (Wirkstoff: Tisagenlecleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Juli 2022):

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

Gemäß den Vorgaben der 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 Patientinnen und Patienten und zur vollständigen und angemessenen Berichterstattung von Nebenwirkungen.

Das Schulungsprogramm für Patientinnen und Patienten soll über die Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen aufklären sowie die Notwendigkeit erklären, die Symptome sofort der behandelnden Ärztin bzw. 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.

Tisagenlecleucel muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum angewendet werden. Für die Infusion von Tisagenlecleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet finden die Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien Anwendung (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie, Anlage 1).

Patientinnen und Patienten mit folliculärem Lymphom vom Grad 3b wurden in der Studie ELARA nicht untersucht. Das folliculäre Lymphom vom Grad 3b wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse analog dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) behandelt. Tisagenlecleucel weist eine separate Zulassung für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie auf.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Tisagenlecleucel ^{2,3}	265 000,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	
Lymphozytendepletion	395,40 €
Prämedikation	Nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. November 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Tisagenlecleucel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem

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.

Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie eingesetzt werden können:

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

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

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 1. Dezember 2022 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. September 2028 befristet.

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

Berlin, den 1. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken