

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)

Tabelecleucel (Epstein-Barr-Virus positive
Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung)

Vom 5. Oktober 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Oktober 2023 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 T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tabelecleucel wie folgt ergänzt:

Tabelecleucel

Beschluss vom: 5. Oktober 2023
In Kraft getreten am: 5. Oktober 2023
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. Dezember 2022):

Ebvallo wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab 2 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer Epstein-Barr-Virus positiver Posttransplantations-lymphoproliferativer Erkrankung (EBV+ PTLD), die mindestens eine vorherige Behandlung erhalten haben. Bei Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. Oktober 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Tabelecleucel 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.

Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Epstein-Barr-Virus-positiven Posttransplantationslymphomen (EBV+ PTLD), die mindestens eine vorherige antineoplastische Therapie erhalten haben. Bei Patientinnen und Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Tabelecleucel:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Epstein-Barr-Virus-positiven Posttransplantationslymphomen (EBV+ PTLD), die mindestens eine vorherige antineoplastische Therapie erhalten haben. Bei Patientinnen und Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet

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 Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie ALLELE

- Einarmige Phase III Studie
- Ergebnisse des Datenschnitts vom 05.11.2021
- Patientinnen und Patienten mit EBV+ PTLD bei solider Organtransplantation (SOT) nach Rituximab plus Chemotherapie (SOT-R-Chemo-Kohorte) oder bei Stammzelltransplantation (HCT) nach Rituximab (HCT-Kohorte)

Mortalität

Endpunkt	Tabelecleucel			
	SOT-R-Chemo-Kohorte		HCT-Kohorte	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ^a <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ^a <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Gesamtüberleben	16	16,4 [3,5; n.e.] 7 (44)	14	n.e. [5,7; n.e.] 4 (29)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 17. Juli 2023) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 12. September 2023 sofern nicht anders indiziert.

<i>Rate Gesamtüberleben</i>	<i>Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]</i>	<i>Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]</i>
zu Monat 12	64,3 [33,8; 83,5]	70,1 [38,5; 87,6]

Morbidität

Endpunkt	Tabelecleucel			
	SOT-R-Chemo-Kohorte		HCT-Kohorte	
	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i> [95%-KI] ^b	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i> [95%-KI] ^b
Gesamtansprechen (ORR) bewertet durch zentrale Begutachtung (IORA) (ergänzend dargestellt) ^c				
Bestes Ansprechen Personen mit CR Personen mit PR Personen mit SD Personen mit PD nicht evaluierbar ^d	16	5 (31) 4 (25) 0 4 (25) 3 (19)	14	6 (43) 1 (7) 3 (21) 2 (14) 2 (14)
ORR (CR oder PR)	16	9 (56) [30; 80]	14	7 (50) [23; 77]
Gesamtansprechen (ORR) bewertet das Prüfpersonal (ergänzend dargestellt) ^c				
Bestes Ansprechen Personen mit CR Personen mit PR Personen mit SD Personen mit PD nicht evaluierbar ^d	16	4 (25) 3 (19) 2 (13) 4 (25) 3 (19)		6 (43) 1 (7) 2 (14) 4 (29) 1 (7)
ORR (CR oder PR)	16	7 (44) [20; 70]		7 (50) [23; 77]

Endpunkt	Tabelecleucel			
	SOT-R-Chemo-Kohorte		HCT-Kohorte	
	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Transplantat- verlust	11	0	14	n.a. ^e
Abstoßungs- reaktion	11	2 (18)	14	n.a. ^e
EQ-5D VAS	Es liegen keine verwertbaren Daten vor.			

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Tabelecleucel			
	SOT-R-Chemo-Kohorte		HCT-Kohorte	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
FACT-Lym	Es liegen keine verwertbaren Daten vor.			

Nebenwirkungen

Endpunkt	Tabelecleucel			
	SOT-R-Chemo-Kohorte		HCT-Kohorte	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	16	15 (94)	14	14 (100)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	16	8 (50)	14	7 (50)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)	16	10 (63)	14	8 (57)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	16	0	14	1 (7)

MedDRA-Systemorganklasse ² Preferred Terms	Tabelecleucel			
	SOT-R-Chemo-Kohorte		HCT-Kohorte	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA				
Pneumonie	16	-	14	2 (14)
Sepsis	16	-	14	3 (21)
Neutrophilenzahl erniedrigt	16	3 (19)	14	4 (29)
Leukozytenzahl verringert	16	-	14	1 (7)
Appetit vermindert	16	-	14	1 (7)
Hypoxie	16	-	14	1 (7)

² UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ bezogen auf die Gesamtauswertung der Studien ALLELE und EBV-CTL-201

MedDRA-Systemorganklasse ² Preferred Terms	Tabelleleucel			
	SOT-R-Chemo-Kohorte		HCT-Kohorte	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
SUEs nach MedDRA				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16	1 (6)	14	1 (7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16	2 (13)	14	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16	5 (31)	14	6 (43)
Pneumonie	16	-	14	2 (14)
Sepsis	16	-	14	3 (21)
<p>a. Bei Personen, die bis zum jeweiligen Datenschnitt nicht verstorben sind, wird die Überlebenszeit zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. 95%-KI der KM-Analyse mittels Log-Log-Transformation.</p> <p>b. 95%-KI berechnet anhand der exakten Binomialmethode.</p> <p>c. primärer Endpunkt der ALLELE</p> <p>d. Beinhaltet nicht evaluierbar, fehlende Werte und unbestimmtes Ansprechen bei Personen, die sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch in der Studie befinden.</p> <p>e. Transplantatverlust und Abstoßungsreaktionen sind nur für die SOT-Kohorte angegeben</p> <p>f. Ereignisse des High Level Terms „Abstoßungsreaktion“ oder „Transplantat“.</p> <p>g. Ergebnisse zur Abstoßung von Knochenmark oder Organen wurden bereits bei der Morbidität dargestellt.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: CR = komplette Remission; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HCT = Stammzelltransplantation; IORA = Independent Oncologic Response Adjudication; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.a. = nicht auswertbar; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PD = Krankheitsprogression; PR = partielle Remission; R-Chemo = Rituximab plus Chemotherapie; SD = stabile Erkrankung; SOT = Solide Organtransplantation; vs. = versus</p>				

Studie EBV-CTL-201

- Einarmige Phase Expanded-Access-Studie
- Ergebnisse der post-hoc Analyse vom 05.11.2021
- Patientinnen und Patienten mit EBV+ PTLD bei solider Organtransplantation (SOT) nach Rituximab plus Chemotherapie (SOT-R-Chemo-Kohorte) oder bei Stammzelltransplantation (HCT) nach Rituximab

Mortalität

Endpunkt	Tabelecleucel			
	SOT-R-Chemo-Kohorte		HCT-Kohorte	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ^a <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ^a <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Gesamtüberleben	6	n.e [2,6; n.e.] 1 (17)	14	n.e. [1,5; n.e.] 5 (36)
<i>Rate Gesamtüberleben</i>		<i>Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]</i>		<i>Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]</i>
zu Monat 12	6	83,3 [27,3; 97,5]	14	61,5 [30,8; 81,8]
zu Monat 24	6	83,3 [27,3; 97,5]	14	n. b.

Morbidität

Endpunkt	Tabelecleucel			
	SOT-R-Chemo-Kohorte		HCT-Kohorte	
	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i> [95%-KI] ^b	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i> [95%-KI] ^b
Gesamtansprechen (ORR) bewertet durch zentrale Begutachtung (IORA) (ergänzend dargestellt) ^c				
Bestes Ansprechen	6		14	
Personen mit CR		2 (33)		1 (7)
Personen mit PR		3 (50)		6 (43)
Personen mit SD		0		2 (14)
Personen mit PD		1 (17)		1 (7)
nicht evaluierbar ^d		0		4 (29)
ORR (CR oder PR)	6	5 (83) [36; 100]	14	7 (50) [23; 77]
Gesamtansprechen (ORR) bewertet das Prüfpersonal (ergänzend dargestellt) ^c				
Bestes Ansprechen	6			
Personen mit CR		3 (50)		4 (29)
Personen mit PR		2 (33)		3 (21)
Personen mit SD		0		2 (14)
Personen mit PD		1 (17)		4 (29)
nicht evaluierbar ^d		0		1 (7)
ORR (CR oder PR)	6	5 (83) [36; 100]		7 (50) [23; 77]

Endpunkt	Tabelecleucel			
	SOT-R-Chemo-Kohorte		HCT-Kohorte	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Transplantatverlust	6	0	14	n.a. ^e
Abstoßungsreaktion	6	0	14	n.a. ^e
EQ-5D VAS	Es liegen keine verwertbaren Daten vor.			

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Tabelecleucel			
	SOT-R-Chemo-Kohorte		HCT-Kohorte	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
FACT-Lym	Es liegen keine verwertbaren Daten vor.			

Nebenwirkungen

Endpunkt	Tabelecleucel			
	SOT-R-Chemo-Kohorte		HCT-Kohorte	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	6	6 (100)		14 (100)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	6	5 (83)	14	8 (57)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)	6	5 (83)	14	12 (86)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	6	0	14	0

MedDRA-Systemorganklasse ² Preferred Terms	Tabelleleucel			
	SOT-R-Chemo-Kohorte		HCT-Kohorte	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA				
Pneumonie	6	2 (33)	14	2 (14)
Neutrophilenzahl erniedrigt	6	-	14	1 (7)
Leukozytenzahl verringert	6	-	14	2 (14)
Appetit vermindert	6	-	14	2 (14)
Hypoxie	6	-	14	3 (21)
SUEs nach MedDRA				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6	1 (17)	14	2 (14)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6	3 (50)	14	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6	3 (50)	14	5 (36)
Pneumonie	6	2 (33)	14	1 (7)
<p>a. Bei Personen, die bis zum jeweiligen Datenschnitt nicht verstorben sind, wird die Überlebenszeit zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. 95%-KI der KM-Analyse mittels Log-Log-Transformation.</p> <p>b. 95%-KI berechnet anhand der exakten Binomialmethode.</p> <p>c. primärer Endpunkt der EBV-CTL-201</p> <p>d. Beinhaltet nicht evaluierbar, fehlende Werte und unbestimmtes Ansprechen bei Personen, die sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch in der Studie befinden.</p> <p>e. Transplantatverlust und Abstoßungsreaktionen sind nur für die SOT-Kohorte angegeben</p>				
<p>Verwendete Abkürzungen: CR = komplette Remission; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HCT = Stammzelltransplantation; IORA = Independent Oncologic Response Adjudication; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.a. = nicht auswertbar; n. b. = nicht berichtet; n. e. = nicht erreicht; PD = Krankheitsprogression; PR = partielle Remission; R-Chemo = Rituximab plus Chemotherapie; SD = stabile Erkrankung; SOT = Solide Organtransplantation; vs. = versus</p>				

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

Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Epstein-Barr-Virus-positiven Posttransplantationslymphomen (EBV+ PTLD), die mindestens eine vorherige antineoplastische Therapie erhalten haben. Bei Patientinnen und Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet

ca. 7-30 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 Ebvallo (Wirkstoff: Tabelecleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. September 2023):

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

Für die Anwendung des ATMP Tabelecleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden mit Beschluss vom 17. August 2023 „Erstfassung der Anlage III – Tabelecleucel bei EBV-positiven Posttransplantationslymphomen“ Maßnahmen zur qualitätsgesicherten Anwendung festgelegt. Sobald diese entsprechenden Regelungen gemäß ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie in Kraft treten, sind diese außerdem zu beachten.

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Tabelecleucel soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit EBV-positivem Posttransplantationslymphom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die EMA wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Epstein-Barr-Virus-positiven Posttransplantationslymphomen (EBV+ PTLD), die mindestens eine vorherige antineoplastische Therapie erhalten haben. Bei Patientinnen und Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tabelecleucel	535 500 € - 2 142 000 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennungen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tabelecleucel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Epstein-Barr-Virus-positiven Posttransplantationslymphomen (EBV+ PTLD), die mindestens eine vorherige antineoplastische Therapie erhalten haben. Bei Patientinnen und Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um ein in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 5. Oktober 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 5. Oktober 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken