

Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: (B-Zell-Lymphom, diffus großzelliges (DLBCL))

Beschluss vom: 15. Februar 2024
In Kraft getreten am: 15. Februar 2024
BAnz AT 27.03.2024 B2

gültig bis: unbefristet

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. August 2018):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Februar 2024):

Siehe 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 diffus großzelligem 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 Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene 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 22.12.2022

LTFU: Langzeitnachbeobachtungsstudie, Datenschnitt 03.05.2022

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		

Mortalität

Endpunkt	Studie JULIET mit Ergänzung der LTFU	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ^a <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Gesamtüberleben		
ITT-Population	167	8,2 [5,8; 11,7] 108 (64,7)
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI] ^b		
zu Studienmonat 3	167	79,0 [71,6; 84,6]
zu Studienmonat 6	167	56,8 [48,4; 64,4]
zu Studienmonat 9	167	46,2 [37,9; 54,0]
zu Studienmonat 12	167	41,0 [32,9; 48,9]
zu Studienmonat 24	167	33,3 [25,6; 41,2]

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Dezember 2023) sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Studie JULIET mit Ergänzung der LTFU	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ^a <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
zu Studienmonat 36	167	29,4 [22,1; 37,2]
zu Studienmonat 48	167	27,9 [20,7; 35,6]
zu Studienmonat 60	167	25,5 [18,5; 33,1]

Morbidität

Endpunkt	Studie JULIET		
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Progressionsfreies Überleben (PFS)^c - ergänzend dargestellt			
	167	4,8 [3,7; 5,3] 102 (61,1)	
Bestes Gesamtansprechen (ORR) - ergänzend dargestellt			
		gemäß Bewertung durch IRC	gemäß Bewertung ärztliches Prüfpersonal ^d
Ansprechrate (CR + PR)	167	36,5 [29,2; 44,3]	32,9 [k. A.]
CR	167	45 (26,9)	39 (23,4)
PR	167	16 (9,6)	16 (9,6)

Lebensqualität^e

Endpunkt	Studie JULIET	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
FACT-Lym		
Keine verwertbaren Daten		
SF-36		
Keine verwertbaren Daten		

Nebenwirkungen

Endpunkt	Chemotherapie Lymphozytendepletion	Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8	Studienwoche 9 bis Studienmonat 12
	N = 109	N = 115 ^f	N = 100 ^f
	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	90 (82,6)	115 (100)	71 (71)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	8 (7,3)	56 (48,7)	30 (30)
unerwünschte Ereignisse CTCAE- Grad ≥ 3	50 (45,9)	98 (85,2)	51 (51)
unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	1 (0,9)	<i>-^g</i>	<i>-^g</i>
SUE mit Inzidenz ≥ 5 % nach MedDRA-Systemorganklasse^h			
Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems ⁱ	-	12 (10,4)	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	-	9 (7,8)	6 (6,0)
Erkrankungen des Immunsystems	-	31 (27,0)	-
Infektionen und Infestationen ⁱ	-	7 (6,1)	13 (13,0)
Erkrankungen des Nervensystems ⁱ	-	7 (6,1)	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	-	-	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	-	8 (7,0)	-

Endpunkt	Studie JULIET					
	Chemotherapie Lymphozyten- depletion		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	
	N = 109		N = 115 ^f		N = 100 ^f	
	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>		<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>		<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
	Gesamt	Grad 3/4 ^j	Gesamt	Grad 3/4 ^j	Gesamt	Grad 3/4 ^j
UE nach MedDRA-Systemorganklasse^h (Inzidenz ≥ 10 % und UE CTCAE-Grad 3/4 mit Inzidenz ≥ 5 %)						
Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems	32 (29,4)	24 (22,0)	72 (62,6)	62 (53,9)	21 (21,0)	18 (18,0)
Herzerkrankungen	-	-	24 (20,9)	8 (7,0)	-	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	38 (34,9)	-	65 (56,5)	10 (8,7)	31 (31,0)	6 (6,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	27 (24,8)	-	76 (66,1)	12 (10,4)	24 (24,0)	5 (5,0)
Erkrankungen des Immunsystems	-	-	68 (59,1)	28 (24,4)	-	-
Infektionen und Infestationen ⁱ	15 (13,8)	-	43 (37,4)	22 (19,1)	41 (41,0)	18 (18,0)
Untersuchungen ⁱ	40 (36,7)	32 (29,4)	75 (65,2)	61 (53,0)	34 (34,0)	22 (22,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	16 (14,7)	7 (6,4)	52 (45,2)	29 (25,2)	15 (15,0)	7 (7,0)
Erkrankungen der Muskeln und des Bindegewebes	-	-	34 (29,6)	-	23 (23,0)	-
Erkrankungen des Nervensystems	-	-	46 (40,0)	12 (10,4)	16 (16,0)	5 (5,0)
Psychiatrische Erkrankungen	-	-	29 (25,2)	8 (7,0)	-	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	-	-	18 (15,7)	7 (6,1)	-	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	12 (11,0)	-	39 (33,9)	13 (11,3)	18 (18,0)	-
Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes	-	-	32 (27,8)	-	12 (12,0)	-
Vaskuläre Erkrankungen	-	-	33 (28,7)	10 (8,7)	-	-

Endpunkt	Studie JULIET								LTFU	
	Chemotherapie Lymphozyten- depletion		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12		Ab Studienmonat 13		N = 20 ^l	
	N = 109		N = 115 ^f		N = 100 ^f		N = 47 ^f			
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamt	Grad 3/4 ^j	Gesamt	Grad 3/4 ^j	Gesamt	Grad 3/4 ^j	Gesamt	Grad 3/4 ^j	Gesamt	Grad 3/4 ^j	
UE von besonderem Interesse										
Wichtige identifizierte Risiken										
Zytokin- Freisetzung- syndrom	0 ^c	0 ^c	66 (57,4)	26 (22,6)	0 ^c	0 ^c	0 ^c	0 ^c	k. A.	k. A.
Tumorlyse- Syndrom	0 ^c	0 ^c	2 (1,7)	2 (1,7)	0 ^c	0 ^c	0 ^c	0 ^c	k. A.	k. A.
Infektionen	15 (13,8)	3 (2,8)	43 (37,4)	22 (19,1)	41 (41,0)	18 (18,0)	22 (46,8)	10 (21,3)	3 (15,0)	1 (5,0)
Hämatologische Störungen einschließlich Zytopenien ^k	48 (44,0)	44 (40,4)	88 (76,5)	85 (73,9)	32 (32,0)	29 (29,0)	11 (23,4)	8 (17,0)	k. A.	k. A.
Verlängerte B- Zell-Depletion oder Agamma- globulinämie	0	0	7 (6,1)	4 (3,5)	13 (13,0)	4 (4,0)	3 (6,4)	0	2 (10,0)	1 (5,0)
Schwerwiegende neurologische Ereignisse	3 (2,8)	1 (0,9)	23 (20,0)	13 (11,3)	5 (5,0)	3 (3,0)	1 (2,1)	1 (2,1)	k. A.	k. A.
Wichtige potentielle Risiken ^l										
Zerebrale Ödeme	0 ^c	0 ^c	1 (0,9)	0	0 ^c	0 ^c	0 ^c	0 ^c	k. A.	k. A.
Neuaufreten oder Exazerbation von Autoimmun- erkrankung	2 (1,8)	1 (0,9)	17 (14,8)	10 (8,7)	8 (8)	2 (2)	5 (10,6)	0	k. A.	k. A.
Sekundäre Malignitäten	1 (0,9)	1 (0,9)	1 (0,9)	-	4 (4)	3 (3)	8 (17)	6 (12,8)	k. A.	k. A.

Endpunkt	Studie JULIET								LTFU	
	Chemotherapie Lymphozyten- depletion		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12		Ab Studienmonat 13			
	N = 109		N = 115 ^f		N = 100 ^f		N = 47 ^f		N = 20 ^l	
	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>		<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>		<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>		<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>		<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Gesamt	Grad 3/4 ^j	Gesamt	Grad 3/4 ^j	Gesamt	Grad 3/4 ^j	Gesamt	Grad 3/4 ^j	Gesamt	Grad 3/4 ^j	

- Die mediane Überlebensdauer umfasst in der ITT-Population die Zeit von Studieneintritt bis zum Tod oder Zensierung.
- Die Schätzer für 72, 78 und 84 Monate werden nicht berichtet, da die Anzahl an Personen unter Risiko (ITT: N = 7 bei 72 Monaten, N = 1 bei 78 Monaten) zu gering ist.
- Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers
- 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.
- Die Rücklaufquoten liegen zu allen Post-Baselinerwerten bei < 70 % bezogen auf die Population mit Infusion (entspricht nicht der ITT). Informationen zu den Ursachen der geringen Rückläufe gibt der pharmazeutische Unternehmer nicht an. Die Daten werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.
- Angaben bezogen auf die FAS-Population: n = 115 in der Zeit von Infusion bis Studienwoche 8, n = 100 in der Zeit ab Studienwoche 9 bis Studienmonat 12. Personen, die im ersten Jahr nach Infusion einen Progress hatten, gingen in die sekundäre Nachbeobachtungsphase über, in der keine vollständige Erfassung der UE erfolgte.
- Ein Therapieabbruch aufgrund von UE nach der Infusion ist nicht möglich, da Tisagenlecleucel durch eine einmalige Gabe verabreicht wird.
- Bei mehreren Ereignissen einer/eines Studienteilnehmenden in einer bestimmten Systemorganklasse wurde dies als einmaliges Ereignis in der Systemorganklasse gezählt.
- Es handelt sich um ein AESI oder um ein SOC, welches AESI enthält.
- Der pharmazeutische Unternehmer stellt UE für die CTCAE-Grade 3 und 4 separat dar. Die gemeinsame Darstellung von UE der CTCAE-Grade 3/4 erfolgte durch eigene Berechnungen basierend auf Angaben des pharmazeutische Unternehmers.
- Der pharmazeutische Unternehmer gibt an, dass die Rubrik „hämatologische Störungen einschließlich Zytopenien“ aus den wichtigen potentiellen Risiken identisch ist mit der früher verwendeten Rubrik aus den potentiellen Risiken „Hämatologische Erkrankungen (inkl. Aplastischer Anämie und Knochenmarksversagen)“.
- Wichtige potentielle Risiken „Entstehung von replikationskompetenten Lentiviren“, „Verschlechterung der Graft-versus-Host-Reaktion“, „Übertragung von Infektionserregern“, „Abnahme der Zellviabilität“ wurden für die Studie JULIET nicht berichtet. Es ist unklar, ob sie nicht erhoben wurden oder ob keine Ereignisse aufgetreten sind. Für die LTFU wurden keine wichtigen potentiellen Risiken berichtet.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CR = Komplette Remission; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; IRC = Unabhängiges Review-Komitee; KI = Konfidenzintervall; KM = Kaplan-Meier; LTFU = Langzeitnachbeobachtung; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus

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

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

ca. 530 – 1 200 Patientinnen und Patienten²

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: 16. November 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/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.

Tisagenlecleucel muss in einer qualifizierten Behandlungseinrichtung 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).

² Es wird sich auf die relevante Patientenpopulation bezogen, welche für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tisagenlecleucel ^{3,4}	239 000,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	412,45 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2024)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Lymphozytendepletion					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	3,0	300 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	3,0	300 €

³ Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel Kymriah.

⁴ 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.

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel 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:

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

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

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.