

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 (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, rezidiviert / refraktär, $0 \leq 25$ Jahre)

Vom 15. Februar 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2024 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 wie folgt geändert:

- 1. Die Angaben zu Tisagenlecleucel in der Fassung des Beschlusses vom 17. September 2020 (BAnz AT 27.10.2020 B2) werden aufgehoben.**
- 2. Der Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel gemäß dem Beschluss vom 1. Dezember 2022 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

Tisagenlecleucel

Beschluss vom: 15. Februar 2024
In Kraft getreten am: 15. Februar 2024
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

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).

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.

Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene 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 Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

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 ELIANA:** einarmige, multizentrische Phase II-Studie, Datenschnitt vom 17. November 2022
- **Studie ENSIGN:** einarmige, multizentrische Phase II-Studie, Datenschnitt vom 24. Mai 2019
- **Studie B2001X:** einarmige, multizentrische Phase IIIb-Studie, Datenschnitt vom 13. Oktober 2020
- **Langzeitnachbeobachtungsstudie (LTFU A2205B):** Alle Patientinnen und Patienten, die eine CAR-T-Therapie unter einem Behandlungsprotokoll des pharmazeutischen Unternehmers im Rahmen einer klinischen Studie oder eines Managed Access Programm erhalten haben (vorliegend Patientinnen und Patienten aus den Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X), Datenschnitt vom 3. Mai 2022

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Dezember 2023) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 26. Januar 2024, sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	ELIANA (+ LTFU)		ENSIGN (+ LTFU)		B2001X (+ LTFU) ^{b)}	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten ^{a)} [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten ^{a)} [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten ^{a)} [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Gesamtüberleben						
	98	47,6 [19,4; n. e.] 50 (51)	75	28,5 [10,2; n. e.] 41 (54,7)	74	54,7 [38,8; n. e.] 28 (37,8)
		Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]		Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]		Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]
zu Studienmonat 6	98	77,2 [67,5; 84,4]	75	78,7 [67,1; 86,5]	74	87,5 [77,3; 93,3]
zu Studienmonat 12	98	69,9 [59,6; 78,0]	75	59,9 [47,4; 70,3]	74	78,5 [66,9; 86,5]
zu Studienmonat 24	98	58,0 [47,4; 67,2]	75	55,8 [43,4; 66,5]	74	68,7 [56,0; 78,4]
zu Studienmonat 36	98	52,3 [41,7; 61,8]	75	43,5 [31,5; 54,8]	74	63,8 [50,9; 74,2]
zu Studienmonat 48	98	48,8 [38,2; 58,5]	75	40,2 [28,5; 51,6]	74	-
zu Studienmonat 60	98	46,3 [35,8; 56,1]	75	40,2 [28,5; 51,6]	74	-

Morbidität

Endpunkt	ELIANA		ENSIGN		B2001X	
	N	Remissionsrate [95 %-KI] ^{c)} <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n</i>	N	Remissionsrate [95 %-KI] ^{c)} <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n</i>	N	Remissionsrate [95 %-KI] ^{c)} <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n</i>
Ansprechen (CR/CRi; ergänzend dargestellt)^{d)}						
Gesamt	98	68,4 [58,2; 77,4] 67 (68,4)	75	60,0 [48,0; 71,1] 45 (60,0)	74	77,0 [65,8; 86] 57 (77,0)
CR	98	- 55 (56,1)	75	- 38 (50,7)	74	- 39 (52,7)
CRi	98	- 12 (12,2)	75	- 7 (9,3)	74	- 18 (24,3)

Endpunkt	ELIANA		ENSIGN		B2001X	
	N	Remissionsrate [95 %-KI] ^{c)} <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n</i>	N	Remissionsrate [95 %-KI] ^{c)} <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n</i>	N	Remissionsrate [95 %-KI] ^{c)} <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n</i>
MRD-Remission (ergänzend dargestellt)^{e)}						
	98	67,3 [57,1; 76,5] 66 (67,3)	75	57,3 [54,3; 78,4] 43 (57,3)	74	40,5 [29,3; 52,6] 30 (40,5)
	ELIANA (+ LTFU)		ENSIGN (+ LTFU)		B2001X (+ LTFU)	
	N	Mediane Zeit in Monaten ^{a)} [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten ^{a)} [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten ^{a)} [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Rezidivfreies Überleben^{f)}						
	80	46,8 [17,8; n. e.] 26 (38,8)	64	n. e. [14,8; n. e.] 16 (35,6)	69	51,4 [24,0; n. e.] 23 (40,4)
EQ-5D VAS^{g)}						
Keine verwertbaren Daten						

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

PedsQL^{g)}
Keine verwertbaren Daten

Nebenwirkungen

Endpunkt	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	
	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)						
ELIANA	78	62 (79,5)	80	79 (98,8)	75	69 (92,0)
ENSIGN	61	51 (83,6)	64	63 (98,4)	56	46 (82,1)
B2001X	63	45 (71,4)	69	69 (100)	60	48 (80,0)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)						
ELIANA	78	8 (10,3)	80	54 (67,5)	75	23 (30,7)

Endpunkt	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
ENSIGN	61	9 (14,8)	64	46 (71,9)	56	21 (37,5)
B2001X	63	10 (15,9)	69	39 (56,5)	60	19 (31,7)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)^{h)}						
ELIANA	78	30 (38,4)	80	67 (83,8)	75	36 (48,0)
ENSIGN	61	38 (62,3)	64	54 (84,4)	56	26 (46,4)
B2001X	63	27 (42,8)	69	50 (72,5)	60	27 (45,0)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen						
ELIANA	78	1 (1,2) ⁱ⁾	80	n. z.	75	n. z.
ENSIGN	61	0	64	n. z.	56	n. z.
B2001X	63	0	69	n. z.	60	n. z.
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA (Inzidenz ≥ 5 % auf SOC-Ebene)						
Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems						
ELIANA	78	11 (14,1)	80	39 (48,8)	75	10 (13,3)
ENSIGN	61	18 (29,5)	64	38 (59,4)	56	7 (12,5)
B2001X	63	11 (17,5)	69	22 (31,8)	60	7 (11,7)
Herzerkrankungen						
ELIANA	78	-	80	8 (10,0)	75	-
ENSIGN	61	-	64	-	56	-
B2001X	63	-	69	-	60	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
ELIANA	78	-	80	14 (17,6)	75	-
ENSIGN	61	-	64	11 (17,2)	56	4 (7,1)
B2001X	63	-	69	5 (7,2)	60	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
ELIANA	78	-	80	11 (13,8)	75	-
ENSIGN	61	-	64	10 (15,7)	56	-
B2001X	63	-	69	8 (11,5)	60	-
Leber- und Gallenerkrankungen						
ELIANA	78	-	80	6 (7,6)	75	-
ENSIGN	61	-	64	-	56	-

Endpunkt	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
B2001X	63	-	69	-	60	-
Erkrankungen des Immunsystems						
ELIANA	78	-	80	43 (53,8)	75	4 (5,3)
ENSIGN	61	-	64	22 (34,4)	56	-
B2001X	63	-	69	23 (33,3)	60	-
Infektionen und Infestationen						
ELIANA	78	5 (6,4)	80	19 (23,8)	75	20 (26,7)
ENSIGN	61	4 (6,5)	64	7 (10,9)	56	12 (21,5)
B2001X	63	5 (7,9)	69	11 (15,9)	60	14 (23,4)
Untersuchungen						
ELIANA	78	18 (23,0)	80	45 (56,3)	75	16 (21,4)
ENSIGN	61	26 (42,6)	64	44 (68,7)	56	12 (21,4)
B2001X	63	14 (22,2)	69	25 (36,2)	60	10 (16,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
ELIANA	78	4 (5,1)	80	29 (36,3)	75	7 (9,3)
ENSIGN	61	8 (13,1)	64	24 (37,5)	56	4 (7,1)
B2001X	63	-	69	11 (15,9)	60	-
Erkrankungen der Muskeln und des Bindegewebes						
ELIANA	78	-	80	5 (6,3)	75	-
ENSIGN	61	-	64	-	56	-
B2001X	63	-	69	-	60	-
Erkrankungen des Nervensystems						
ELIANA	78	-	80	10 (12,5)	75	-
ENSIGN	61	-	64	5 (7,9)	56	-
B2001X	63	-	69	7 (10,1)	60	-
Psychiatrische Erkrankungen						
ELIANA	78	-	80	6 (7,5)	75	-
ENSIGN	61	-	64	-	56	-
B2001X	63	-	69	-	60	-

Endpunkt	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
ELIANA	78	-	80	9 (11,3)	75	-
ENSIGN	61	-	64	7 (10,9)	56	-
B2001X	63	-	69	-	60	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinum						
ELIANA	78	-	80	23 (28,8)	75	6 (8,0)
ENSIGN	61	4 (6,6)	64	12 (18,8)	56	3 (5,4)
B2001X	63	-	69	6 (8,6)	60	-
Gefäßerkrankungen						
ELIANA	78	-	80	17 (21,3)	75	5 (6,7)
ENSIGN	61	4 (6,6)	64	16 (25,0)	56	-
B2001X	63	-	69	7 (10,1)	60	-
SUE nach MedDRA (Inzidenz ≥ 5 % auf SOC-Ebene)						
Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems						
ELIANA	78	-	80	16 (20,0)	75	4 (5,3)
ENSIGN	61	7 (11,5)	64	23 (35,9)	56	5 (8,9)
B2001X	63	-	69	-	60	-
Herzerkrankungen						
ELIANA	78	-	80	5 (6,3)	75	-
ENSIGN	61	-	64	-	56	-
B2001X	63	-	69	-	60	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
ELIANA	78	-	80	5 (6,3)	75	5 (6,7)
ENSIGN	61	-	64	5 (7,8)	56	-
B2001X	63	-	69	-	60	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
ELIANA	78	-	80	5 (6,3)	75	-
ENSIGN	61	-	64	4 (6,3)	56	5 (8,9)
B2001X	63	5 (7,9)	69	7 (10,1)	60	6 (10,0)

Endpunkt	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Erkrankungen des Immunsystems^{j)}						
ELIANA	78	-	80	50 (62,5)	75	-
ENSIGN	61	-	64	41 (64,1)	56	-
B2001X	63	-	69	28 (40,6)	60	-
Infektionen und Infestationen						
ELIANA	78	-	80	11 (13,8)	75	16 (21,3)
ENSIGN	61	-	64	9 (14,1)	56	12 (21,4)
B2001X	63	4 (6,3)	69	-	60	13 (21,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
ELIANA	78	-	80	4 (5,0)	75	-
ENSIGN	61	-	64	3 (4,7)	56	-
B2001X	63	-	69	-	60	-
Erkrankungen der Muskeln und des Bindegewebes						
ELIANA	78	-	80	-	75	-
ENSIGN	61	-	64	-	56	3 (5,4)
B2001X	63	-	69	-	60	-
Erkrankungen des Nervensystems						
ELIANA	78	-	80	5 (6,3)	75	-
ENSIGN	61	-	64	9 (14,1)	56	-
B2001X	63	-	69	-	60	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
ELIANA	78	-	80	5 (6,3)	75	-
ENSIGN	61	-	64	4 (6,3)	56	-
B2001X	63	-	69	-	60	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums						
ELIANA	78	-	80	10 (12,5)	75	6 (8,0)
ENSIGN	61	-	64	8 (12,5)	56	-
B2001X	63	-	69	-	60	-
Vaskuläre Erkrankungen						
ELIANA	78	-	80	8 (10,0)	75	-

Endpunkt	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12			
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
ENSIGN	61	-	64	8 (12,5)	56	-		
B2001X	63	-	69	-	60	-		
gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasmen (einschließlich Zysten und Polypen)								
B2001X	63	-	69	-	60	3 (5,0)		
Endpunkt	Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12		Studienmonat 12 bis Studienmonat 60		Ab Studienmonat 60 (LTFU)	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
UE von besonderem Interesse								
Zytokin-Freisetzungssyndrom								
ELIANA	80	61 (76,3)	75	0 (0)	50	1 (2,0)	30	0 (0)
ENSIGN	64	50 (78,1)	56	0 (0)	32	0 (0)	14	0 (0)
B2001X	69	46 (66,7)	60	1 (1,7)	40	0 (0)	40	0 (0)
Hämatopoetische Zytopenien								
ELIANA	80	53 (66,3)	75	26 (34,7)	50	7 (14,0)	30	0 (0)
ENSIGN	64	27 (42,2)	56	0 (0)	32	0 (0)	14	0 (0)
B2001X	69	0 (0)	60	0 (0)	40	0 (0)	40	0 (0)
Infektionen								
ELIANA	80	35 (43,8)	75	40 (53,3)	50	23 (46,0)	30	3 (10)
ENSIGN	64	26 (40,6)	56	33 (58,9)	32	11 (34,4)	14	2 (14,3)
B2001X	69	26 (37,7)	60	35 (58,3)	40	8 (16,0)	40	9 (22,5)
Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie								
ELIANA	80	37 (46,3)	75	15 (20,0)	50	4 (8,0)	30	0 (0)
ENSIGN	64	27 (42,2)	56	8 (14,3)	32	1 (3,1)	14	2 (14,3)
B2001X	69	21 (30,4)	60	7 (11,7)	40	3 (6,0)	40	0 (0)
Schwerwiegende neurologische Ereignisse								
ELIANA	80	31 (38,8)	75	5 (6,7)	50	2 (4,0)	30	0 (0)
ENSIGN	64	19 (29,7)	56	2 (3,6)	32	2 (6,3)	14	0 (0)

Endpunkt	Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12		Studienmonat 12 bis Studienmonat 60		Ab Studienmonat 60 (LTFU)	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
B2001X	69	17 (24,6)	60	2 (3,3)	40	2 (4,0)	40	0 (0)
Tumorlyse-Syndrom								
ELIANA	80	4 (5,0)	75	1 (1,3)	50	0 (0)	30	0 (0)
ENSIGN	64	1 (1,6)	56	1 (1,8)	32	0 (0)	14	0 (0)
B2001X	69	1 (1,4)	60	0 (0)	40	0 (0)	40	0 (0)
Neuaufreten oder Exazerbation einer Autoimmunerkrankung								
ELIANA	80	35 (43,8)	75	15 (20,0)	50	5 (10,0)	30	0 (0)
ENSIGN	64	1 (1,6)	56	3 (5,4)	32	1 (3,1)	14	0 (0)
B2001X	-							
Exazerbation der Graft-versus-Host-Reaktion								
ELIANA	80	0 (0)	75	2 (2,7)	50	2 (4,0)	30	0 (0)
ENSIGN	64	1 (1,6)	56	3 (5,4)	32	0 (0)	14	0 (0)
B2001X	-							
Sekundäre Malignitäten								
ELIANA	80	0 (0)	75	1 (1,3)	50	0 (0)	30	0 (0)
ENSIGN	64	0 (0)	56	2 (3,6)	32	1 (3,1)	14	0 (0)
B2001X	-							
Zerebrale Ödeme								
ELIANA	80	0 (0)	75	0 (0)	50	0 (0)	30	0 (0)
ENSIGN	64	1 (1,6)	56	0 (0)	32	0 (0)	14	0 (0)
B2001X	-							
<p>a. Perzentile mit 95%-KI wurden mittels PROC LIFETEST nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet.</p> <p>b. Da die primäre Nachbeobachtungsphase der Studie B2001X 12 Monate ab Infusion beträgt, wurde auf die Darstellung des Datenschnitts vom 13.10.2020 verzichtet. Es wird nur der Datenschnitt der LTFU vom 3. Mai 2022 dargestellt.</p> <p>c. Angabe gemäß exakter Methode nach Clopper-Pearson.</p> <p>d. primärer Endpunkt der Studien ELIANA und ENSIGN; Bewertung durch Independent Review Committee (IRC)</p> <p>e. Einschätzung der MRD-Remission erfolgte durch IRC. Bezugsgröße stellen alle Patientinnen und Patienten dar, die eine CR/CRi innerhalb von 6 Monaten laut IRC erreichten.</p> <p>f. Einschätzung des Ansprechens erfolgte durch IRC. Laut Studienbericht wurden alle Rezidive, die als Ereignis gewertet wurden, durch das IRC bestätigt. Bezugsgröße stellen alle Patientinnen und Patienten dar, die eine CR/CRi innerhalb von 6 Monaten laut IRC erreichten. Auswertungen mit Zensierung zum Zeitpunkt der</p>								

allogenen Stammzelltransplantation und mit Berücksichtigung der Daten der Langzeitnachbeobachtungsstudie A2205B. Die Ergebnissicherheit des Effektschätzers zur Studie B2001X ist aufgrund der geringen Personenzahl mit entsprechend langer Beobachtungszeit zum Zeitpunkt des Erreichens des Medians eingeschränkt.

- g. Rücklaufquote < 70 %
- h. Der pharmazeutische Unternehmer stellt unerwünschte Ereignisse für die CTCAE-Grade 3 und 4 separat dar. Die gemeinsame Darstellung der CTCAE-Grade 3/4 erfolgt durch eigene Berechnung.
- i. Enrolled Set
- j. PT Zytokinfreisetzungssyndrom

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CR = Komplette Remission; CRi = Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung; 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; n. z. = nicht zutreffend; MRD = Minimale Resterkrankung; vs. = versus

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

Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene 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. 40 – 90 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: 5. Januar 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/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 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 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).

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene 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/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tisagenlecleucel	239 000 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	<i>505,87 - 966,97 €</i>

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
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tisagenlecleucel: Lymphozytendepletion					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	2,0	200 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	4	4,0	400 €

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:

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

- 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 Unternehmen. 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 15. Februar 2024 in Kraft.

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

Berlin, den 15. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken