

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10623 Berlin

22. Dezember 2023

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V**

**Tisagenlecleucel
(Neubewertung nach Fristablauf, diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom)**

veröffentlicht am 1. Dezember 2023
Vorgangsnummer 20203-09-01-D-977
IQWiG Bericht Nr. 1681

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Tisagenlecleucel (Kymriah®)
 - 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 - 4.2. Studien
 - 4.3. Endpunkte
 - 4.3.1. Überlebenszeit
 - 4.3.2. Morbidität
 - 4.3.2.1. Remissionsrate
 - 4.3.2.2. Progressionsfreies Überleben
 - 4.3.2.3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 - 4.3.2.4. Nebenwirkungen
 - 4.4. G-BA Bericht
 5. Kombinationstherapie
 6. Diskussion
 7. Literatur

1. Zusammenfassung

Das Verfahren zu Tisagenlecleucel (Kymriah®) für das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) wird nach Ablauf der im vorhergehenden Verfahren gesetzten Frist durchgeführt. Tisagenlecleucel gehört zu den ersten, in Deutschland eingeführten Arzneimitteln aus der Gruppe der CAR-T Zellen (Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen). Tisagenlecleucel ist zugelassen als Monotherapie für Patientinnen und Patienten (Pat.) mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens zwei Vortherapien. Das Verfahren wird im Rahmen seines Status als Medikament für seltene Erkrankungen (Orphan Drug Status) durchgeführt. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt wiederum die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens. Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Kategorisierung des Zusatznutzens. Unsere Anmerkungen sind:

- Für die frühe Nutzenbewertung liegen Daten einer einarmigen Studie vor, jetzt mit längerer Nachbeobachtungszeit.
- Tisagenlecleucel führt ebei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL nach mindestens zwei Vortherapien zu Remissionsraten >50% sowie zu einer Gesamtüberlebensrate nach 60 Monaten von etwa 32%.
- Der bei den Ansprechern im intraindividuellen Vergleich gemessene, positive Einfluss auf die Lebensqualität ist nachhaltig.
- Die Raten schwerer unerwünschter Ereignisse sind hoch. Von besonderer Bedeutung sind das Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine-Release-Syndrom) und das Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS). Hier liegen inzwischen Leitlinien und weitere Handlungsempfehlungen zur frühen Diagnose, zur Prophylaxe und zur gezielten Therapie vor. Als länger anhaltende Nebenwirkungen können Zytopenien, eine substituionspflichtige Hypogammaglobulinämie und vermehrte Infekte auftreten.
- Der Bericht des G-BA weicht inhaltlich nicht wesentlich vom Bericht im vorherigen Verfahren ab.

Die Therapie mit Tisagenlecleucel führt im zweiten Rezidiv zu langfristigen und stabilen Remissionen. Allerdings entspricht die Vortherapie in der Zulassungsstudie nicht mehr dem aktuellen Standard der Therapie im ersten Rezidiv eines DLBCL. Aufgrund des Fehlens von Daten vergleichender Studien ist ein Zusatznutzen weder nachweis- noch quantifizierbar.

2. Einleitung

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt rasch zum Tode. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik). Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden.

Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Erstlinientherapie erfolgt mit 6 Zyklen des R-CHOP-Protokolls oder R-CHOP ähnlichen Protokolle wie Pola-R-CHP. In frühen Stadien ist eine Reduktion der Therapiezyklen möglich. Der Stellenwert der Bestrahlung ist nicht endgültig geklärt. Weitere ungeklärte Fragen wie Prognose- oder Response-gesteuerte Therapie, der Wert intensiverer Therapieprotokolle oder die Wirksamkeit neuer Substanzen sind Gegenstand prospektiver klinischer Studien.

Die Heilungsrate von Patienten mit neu diagnostiziertem DLBCL liegt bei 60 - 70% [1, 2].

3. Stand des Wissens

Standard bei Pat. im Rezidiv oder bei Refraktärität nach zwei oder mehr Vortherapien ist eine patientenindividuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Sie richtet sich vor allem nach Allgemeinzustand und Komorbidität, bisherigem Ansprechen auf die Therapie, Biologie der Erkrankung und Patientenwunsch.

Formal unterscheiden wir traditionell in Therapieoptionen in kurativer und nicht-kurativer Intention.

Zelltherapeutische Optionen sind (falls diese nicht bereits vorher eingesetzt wurden) [1, 2]

- CAR-T-Zellen
- Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation
- Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation

Außerdem eignen sich unter Umständen:

- Bispezifische Antikörper
- Immunchemotherapie
- Antikörper-Drug-Konjugate
- Chemotherapie

Aktuell sind von der EMA (European Medicines Agency) die CAR T-Zell-Produkte Axicabtagen Ciloleucel, Lisocabtagen Maraleucel und Tisagenlecleucel für Pat. mit mindestens 2 Vortherapien zugelassen [1, 2]. Die Indikation besteht entsprechend den Zulassungsstudien für Pat. mit einem rezidierten/refraktären diffusen großzelligen B-Zell Lymphom, einem primären mediastinalen B-Zell Lymphom bzw. einem transformierten follikulären Lymphom.

Tisagenlecleucel ist ein Anti-CD19-CAR-T-Zellprodukt. Daten zur Wirksamkeit beim DLBCL sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Tisagenlecleucel bei Pat. mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL)

Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴	ÜLR ⁵
JULIET [3, 4], Dossier	DLBCL	-	Tisagenlecleucel	115	53,0 ⁶	2,9	11,1	31,7

¹ N – Anzahl Patienten; ² CR – Rate kompletter Remissionen, in %, gesamte Beobachtungsdauer; ³ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁴ ÜL – Gesamtüberleben, Median in Monaten; ⁵ ÜLR – Gesamtüberlebensrate, in %; ⁶ **Ergebnis für neue Therapie**; ⁷ nach 60 Monaten;

Tisagenlecleucel wurde im Juli 2017 von der FDA und am 22. August 2018 von der European Medicines Agency (EMA) für die Behandlung von Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Tisagenlecleucel

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Geeignet zum Vergleich ist eine patientenindividuelle Therapie, die vor allem die bisher durchgeführten Therapien und das Ansprechen berücksichtigt. Zu den etablierten Therapieoptionen im wiederholten Rezidiv bzw. bei Refraktärität gehören inzwischen andere CAR-T-Zellprodukte, Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation, bispezifische Antikörper, Immunchemotherapie, Antikörper-Drug-Konjugate und Chemotherapie.

4. 2. Studien

Basis der Nutzenbewertung ist die einarmige Zulassungsstudie JULIET. Die Studie wurde in den USA durchgeführt. Primärer Endpunkt war die Gesamtansprechrate. Die Daten werden ergänzt durch die Studie A2205B zur Langzeitnachbeobachtung.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [3, 4].

Datenschnitt ist der 22. Dezember 2022.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Heilung und lange Überlebenszeit sind die entscheidenden, patientenrelevanten Endpunkte bei Patienten mit DLBCL. Die Verlängerung der medianen Überlebenszeit ist nur eingeschränkt relevant, von weitaus größerer Bedeutung ist die langfristige Überlebensrate mit Erreichen eines stabilen Plateaus in der Überlebenskurve.

Die Überlebensrate nach 60 und auch nach 72 Monaten lag unter Tisagenlecleucel bei 31,7%. Die Überlebenskurve zeigt ein Plateau.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Remissionsrate/Remissionsdauer

Die Rate kompletter Remissionen lag unter Tisagenlecleucel in JULIET bei 39,1%, die gesamte Remissionsrate unter Einbeziehung der partiellen Remissionen bei 53,0%.

4. 3. 2. 2. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben lag bei 2,9 Monaten.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Die Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in JULIET mittels des FACT-Lym- und des SF-36-Fragebogens erhoben. Nach 12 Monaten zeigte sich im intraindividuellen Vergleich eine Verbesserung in 5 von 8 Subskalen. Die Verbesserung der Lebensqualität war nachhaltig.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag in JULIET bei 91,3%. Charakteristische Nebenwirkungen von Tisagenlecleucel sind Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS), Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS), Zytopenie und Hypogammaglobulinämie. Erhöhte Infektanfälligkeit und eine substitutionspflichtige Hypogammaglobulinämie wurde auch nach >1 Jahr beobachtet.

4. 4. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA weicht inhaltlich nicht wesentlich vom Bericht im vorherigen Verfahren ab.

5. Kombinationstherapie

Die Gabe von Tisagenlecleucel erfolgt nach einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, in der Zulassungsstudie in Form von Fludarabin und Cyclophosphamid. Beide Arzneimittel erfüllen nicht die Kriterien der „neuen Wirkstoffe“ nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Daten der Zulassungsstudie JULIET zu Tisagenlecleucel haben sich seit den beiden vorhergehenden Verfahren der frühen Nutzenbewertung nicht wesentlich geändert. Im aktuellen Kontext der DLBCL-Therapie sind insbesondere diese Punkte zu diskutieren:

Mortalität

Entscheidendes Kriterium bei einer Therapie in kurativer Absicht ist die Langzeitüberlebensrate. Hier deutete sich in den zuerst publizierten Daten ein Plateau an, das wird jetzt auch mit Verlaufsbeobachtungsdaten nach >60 Monaten bestätigt. Die Höhe des Plateaus liegt etwas über 30%.

Lebensqualität und Langzeittoxizität

Zur Heilung gehört eine Lebensqualität, die sich von der bei Gesunden nicht unterscheiden sollte. Auch dies deutete sich in den frühen Analysen an. Im Dossier fehlen systematisch erhobene Daten. In der klinischen Versorgung sind die Pat. nach erfolgreicher Therapie mit Tisagenlecleucel regelhaft in ein normales Leben integriert.

Die längere Nachbeobachtung hat keine neuen Sicherheitsaspekte ergeben. Inzwischen wurden Empfehlungen zum Management der Nebenwirkungen von CAR-T-Zellen publiziert. Belastende Langzeitnebenwirkungen von Tisagenlecleucel, wie auch bei den anderen CAR-T-Zellprodukten, sind erhöhte Infektanfälligkeit auch nach >1 Jahr und substituionspflichtige Hypogammaglobulinämie. Detaillierte Daten hierzu scheinen im Dossier zu fehlen.

Einsatz von Tisagenlecleucel in der Versorgung

Seit der Zulassungsstudie JULIET hat sich die Versorgung von Pat. mit rezidiviertem/refrakärem DLBCL grundlegend geändert. Standard im ersten Rezidiv ist jetzt die Therapie mit einem dieser CAR-T-Zellprodukte

- Axicabtagen Ciloleucel oder Lisocabtagen-Maraleucel.

Ob Tisagenlecleucel im Rezidiv nach einer vorhergehenden CAR-T-Zelltherapie effektiv ist, ist unklar. Auch ist unklar, wie sich Tisagenlecleucel mit anderen, neuen Therapieformen wie den bispezifischen Antikörpern vergleicht.

Die Therapie mit Tisagenlecleucel führt im zweiten Rezidiv bei einem Teil der Pat. zu langfristigen und stabilen Remissionen. Wirksamkeit und Sicherheit sind aufgrund der inzwischen geänderten Empfehlungen zur Vortherapie im ersten Rezidiv unklar. Der Zusatznutzen gegenüber anderen Therapieformen ist mangels direkt vergleichender Studien nicht quantifizierbar. Im indirekten Vergleich zeigt sich kein signifikanter Unterschied gegenüber den anderen zugelassenen CAR-T-Produkten ab.

7. Literatur

1. Lenz G et al.: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Juni 2022. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@_@view/html/index.html

2. Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. Oktober 2022. https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLI_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf
3. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA et al.: Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. N Engl J Med 377:2545-2554, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1708566](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708566)
4. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS et al.: Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-Cell lymphoma. N Engl J Med 380:45-56, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1804980](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804980)

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Peter Dreger (Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Sektion Stammzelltransplantation, Heidelberg) und Prof. Dr. Georg Lenz (Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik A, Münster) erarbeitet.