

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

23. Januar 2023

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

**Brexucabtagen Autoleucel**

veröffentlicht am 2. Januar 2023

Vorgangsnummer 2022-10-01-D-875

**IQWiG Bericht Nr. 1477**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Brexucabtagen Autoleucel (Tecartus®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Mortalität
    4. 3. 2. Morbidität
      4. 3. 2. 1. Remissionsrate
      4. 3. 2. 2. Lebensqualität
    4. 3. 3. Nebenwirkungen
  4. 4. Bericht des G-BA
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Brexucabtagen Autoleucl (Tecartus®) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel in der Therapie der Akute Lymphatischen Leukämie (ALL). Brexucabtagen Autoleucl Tecartus ist zugelassen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL. Die Bewertungsvorschläge des pharmazeutischen Unternehmers sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Brexucabtagen Autoleucl**

Subgruppe	ZVT	pU		G-BA	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
B-Zell-Vorläufer ALL, rezidiert/refraktär	-	beträchtlich	Anhaltspunkt	-	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Mit Brexucabtagen Autoleucl ist zum ersten Mal ein CART T-Zellprodukt für erwachsene Pat. mit rezidivierender oder refraktärer (r/r) ALL ab 26 Jahre zugelassen. Brexucabtagen Autoleucl ist ein weiteres, gegen CD19 gerichtetes CAR-T-Zell-Produkt.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist ZUMA-3, eine offene Phase I/II-Studie mit insgesamt 81 eingeschlossenen Pat. In die Studie wurden Pat. mit intensiv vorbehandelter ALL und prognostisch ungünstigen, fortgeschrittenen Rezidiven eingeschlossen. 63 Pat. erhielten eine CAR-T-Infusion.
- Primärer Endpunkt war das Erreichen einer kompletten Remission, dieser Endpunkt wurde in der Phase-II-Studie bei 53,4% der eingeschlossenen Pat. erreicht.
- Die mediane Gesamtüberlebenszeit lag bei 23,1 Monaten, die Überlebensrate nach 24 Monaten bei 48,2%. In einer Propensity-Score-gematchten, historischen Vergleichspopulation (SCHOLAR-3) lag die mediane Überlebenszeit bei 5,5 Monaten.
- Parameter der Lebensqualität wurden nicht erhoben.
- Schwere unerwünschte Ereignisse traten häufig auf. Im Vordergrund standen Zytokinfreisetzungssyndrom, neurologische Ereignisse und Zytopenien.

Brexucabtagen Autoleucl ist ein hochwirksames CAR-T-Zellprodukt zur Behandlung von erwachsenen Pat. mit rezidivierender/refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL. Es füllt die bisherige Lücke bei Pat.  $\geq 26$  Jahre.

## 2. Einleitung

Die Akute Lymphatische Leukämie (ALL) ist eine seltene maligne, hämatologische Erkrankung [1]. Der Häufigkeitsspitzen liegt im Kindesalter. Diese Nutzenbewertung bezieht sich auf die ALL im Erwachsenenalter. In der Versorgung wird nicht zwischen Pat. im Alter unter oder über 26 Jahren differenziert. Relevant ist die Abgrenzung zur kindlichen ALL (<18 Jahre) und ‚älteren‘ Pat. (>55 Jahre). Das klinische Bild der ALL ist charakterisiert durch die Proliferation und Akkumulation maligner entarteter, unreifer lymphatischer Blasten in Knochenmark, Blut, lymphatischem und nicht-lymphatischem Gewebe. Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb weniger Monate zum Tod.

Biologisch ist die ALL heterogen. Genetische und immunphänotypische Marker haben prognostische Bedeutung und sind inzwischen auch prädiktiv für eine Subgruppen-spezifische Therapie. Der Therapieanspruch ist kurativ. Der Standard wird durch die Studien und Expertenempfehlungen der GMALL

(German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia) etabliert. Die Langzeitüberlebensraten bei Erwachsenen haben sich in den letzten Jahrzehnten verbessert und liegen mit dem aktuellen Konzept für Patient\*innen bis zum Alter von 55 Jahren bei etwa 60-80% mit großer Variationsbreite je nach Alters- und Risikogruppe.

### 3. Stand des Wissens

Hauptziel beim Management von erwachsenen Pat. mit rezidivierter oder refraktärer akuter lymphatischer Leukämie (r/r ALL) ist das Erreichen einer kompletten Remission, möglichst mit negativem MRD-Status, und die anschließende allogene Stammzelltransplantation, sofern die Pat. individuell dafür geeignet sind [2, 3] Das Erreichen einer kompletten Remission (CR) ist Voraussetzung für die Stabilisierung des Pat. mit hämatologischer Remission. Das Gesamtüberleben nach Rezidiv hängt im Wesentlichen von der nachfolgenden Durchführung einer Stammzelltransplantation ab.

Standard ist eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes, wobei Expertenempfehlungen hinzugezogen werden. Zur Therapie für das Erreichen einer kompletten Remission stehen bei B-Vorläufer-ALL neben der Chemotherapie gezielte Arzneimittel zur Verfügung. Hierzu gehören die Antikörper Blinatumomab und Inotuzumab Ozogamicin bei der B-Vorläufer-ALL, CAR-T-Zellen bei Patienten <25 Jahre, Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Dasatinib und Ponatinib bei der Ph+ ALL zur Verfügung.

Insgesamt wird angestrebt, die Zweitlinienbehandlung bereits bei einem molekularen Rezidiv oder Therapieversagen zu initiieren, bevor das manifeste Rezidiv auftritt.

Im Rezidiv nach einer allogenen Stammzelltransplantation sind die Heilungschancen geringer, eine Heilung ist aber nicht auszuschließen. Eingesetzt werden Arzneimittel, die entweder bisher nicht eingesetzt wurden, oder die in einer vorherigen Therapiesituation ein gutes Ansprechen mit einem akzeptablen Sicherheitsprofil gezeigt haben [1-3].

Brexucabtagen Autoleucel ist ein auf genetisch modifizierten autologen Zellen basierendes Arzneimittel. Es besteht aus autologen T-Zellen, die *ex vivo* mit einem retroviralen Vektor transduziert wurden. Der Vektor enthält ein variables Maus-Anti-CD19-Einzelkettenfragment (scFv), verbunden mit der kostimulatorischen Domäne CD28 und der Signaldomäne CD3-zeta.

Daten klinischer Studien zur Wirksamkeit von Brexucabtagen Autoleucel bei der r/r ALL sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

**Tabelle 2: Brexucabtagen Autoleucel bei r/r ALL**

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	OCR <sup>2</sup>	RFÜ <sup>3</sup>	ÜL <sup>4</sup>
ZUMA-3 [4], Dossier	Erwachsene, ab 26 Jahre	-	Brexucabtagen Autoleucel	81	53,4 <sup>5,6</sup>	3,4 <sup>5,6</sup>	23,1

<sup>1</sup> N – Anzahl Pat.; <sup>2</sup> Overall Complete Remission - Rate kompletter hämatologischer Remissionen und kompletter Remissionen mit unvollständiger hämatologischer Erholung; <sup>3</sup> RFÜ – hämatologisches rezidivfreies Überleben in Monaten; <sup>4</sup> ÜL – Gesamtüberlebenszeit in Monaten; <sup>5</sup> Ergebnis für neue Therapie; <sup>6</sup> bezogen auf die 58 Pat. der Phase-2-Studie mit zentraler Beurteilung;

## 4. Dossier und Bewertung von Brexucabtagen Autoleucel

### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, entsprechend dem Orphan-Drug-Status von Brexucabtagen Autoleucel. Standard ist eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes, die sich an verfügbaren Daten und Expertenempfehlungen orientiert. Zum Standard der Therapie für das Erreichen einer kompletten Remission stehen bei B-Vorläufer-ALL gezielte Arzneimittel zur Verfügung. Hierzu gehören die Antikörper Blinatumomab und Inotuzumab Ozogamicin sowie Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Dasatinib und Ponatinib bei der Ph+ ALL sowie Chemotherapie.

#### **4. 2. Studien**

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist ZUMA-3, eine multizentrische, offene Phase-I/II-Studie. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Zulassungsdaten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [4].

Der pharmazeutische Unternehmer vergleicht die Daten mit einer retrospektiven, historischen Kontrolle. Aus dieser SCHOLAR-3-Studie wurden mittels Propensity Score Matching geeignete Pat. für einen Vergleich identifiziert. Auch diese Daten sind publiziert [5].

#### **4. 3. Endpunkte**

##### **4. 3. 1. Mortalität**

Überlebenszeit und Überlebensrate sind die entscheidenden Endpunkte bei Pat. mit r/r ALL. Die Überlebensrate der Gesamtkohorte lag nach 24 Monaten bei 48,2%, die mediane Überlebenszeit bei 23,1 Monaten. Insgesamt erhielten 11 Pat. (14%) eine allogene Stammzelltransplantation.

In der historischen Kontrolle von SCHOLAR-3 lag die mediane Überlebenszeit bei 5,5 Monaten.

##### **4. 3. 2. Morbidität**

###### **4. 3. 2. 1. Remissionsrate**

Die Rate kompletter Remissionen mit oder ohne vollständige hämatologische Regeneration wurde aus der Phase-2-Studie berechnet, da hier eine zentrale Beurteilung vorgesehen war. Die Remissionsrate in dieser Kohorte von 58 Pat. lag bei 53,4%.

###### **4. 3. 2. 2. Rezidivfreies Überleben**

Die mediane Dauer des Rezidivfreien Überlebens wurde ebenfalls aus der Phase-2-Studie berechnet, in der eine zentrale Beurteilung vorgesehen war. Hier lag die mediane Dauer bei 3,4 Monaten.

###### **4. 3. 2. 3. Lebensqualität**

Im Dossier werden keine Daten zu Endpunkten der Lebensqualität präsentiert.

##### **4. 3. 3. Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen sind häufig. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten unter Brexucabtagen Autoleucel bei 95% der Pat. auf. Von besonderem Interesse sind Zytopenie (41%), neurologische Ereignisse (29%), Zytokinfreisetzungssyndrom (25%) und Infektionen (27%).

#### **4. 4. Bericht des G-BA**

Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie „Rate kompletter Remissionen“ wird nicht als Parameter in der Zusammenfassung bewertet, ist allerdings die Voraussetzung für eine Heilung.

## 5. Ausmaß des Zusatznutzens

Mit Brexucabtagen Autoleucler ist ein CAR-T-Zell-Produkt für die r/r ALL des Erwachsenen zugelassen. Die Zulassung für Erwachsene >26 Jahre schließt die bisherige Lücke, die aufgrund der Zulassung des CAR-T-Zell-Produktes Tisagenlecleucel nur für Pat. ≤25 Jahre entstanden war [6]. Da Pat. in der Altersgruppe unter 25 Jahren eine günstige Prognose haben und eher seltener Rezidiv entwickeln, stellt die Verfügbarkeit von CAR-T-Zellen für die größere Erwachsenen-Kohorte einen wesentlichen Fortschritt dar.

Brexucabtagen Autoleucler führte bei mehr als der Hälfte der Pat. zu einer kompletten Remission. Etwa die Hälfte der Pat. lebte nach 2 Jahren. Diese Quote liegt weit oberhalb der bisherigen Erfahrungen für die in der Studie ausgewählte Patientenpopulation und auch weit oberhalb der Ergebnisse aus der historischen Kontrollpopulation SCHOLAR-3. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung ist zu diskutieren:

### Kontrollarm der Zulassungsstudie - Zweckmäßige Vergleichstherapie

Wie auch bei der bisherigen Zulassung von CAR-T-Zellen bei der r/r ALL fehlen Daten aus einer randomisierten Studie. Das Propensity Matching ist methodisch kein gleichwertiger Vergleich.

### Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist hoch. Das Muster entspricht den bisherigen Erfahrungen mit Anti-CD19-CAR-T-Zell-Produkten. Häufig treten Fieber, Zytokinfreisetzungssyndrom und neurologische Symptome auf. Das in den Zentren inzwischen etablierte, differenzierte Management ermöglicht Interventionen bei leichten Symptomen und verhindert eine Eskalation der Komplikationen.

Brexucabtagen Autoleucler ist eine hoch wirksame Therapie bei der r/r B-Zell-Vorläufer-ALL.

## 6. Literatur

1. Gökbuget N et al.: Akute Lymphatische Leukämie, Mai 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@/@view/html/index.html>
2. Fielding AK, Richards SM, Chopra Ret al.: Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. Blood 109:944-950, 2007. DOI: [10.1182/blood-2006-05-018192](https://doi.org/10.1182/blood-2006-05-018192)
3. Gökbuget N, Stanze D, Beck J et al.: Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. Blood 120:2032-2041, 2012. DOI: [10.1182/blood-2011-12-399287](https://doi.org/10.1182/blood-2011-12-399287)
4. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. Lancet 398:491–502, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)01222-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01222-8)
5. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO et al.: Two-year follow-up of KTE-X19 in patients with relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukemia in ZUMA-3 and its contextualization with SCHOLAR-3, an external historical control study. J Hematol Oncol 15:170, 2022. DOI: [10.1186/s13045-022-01379-0](https://doi.org/10.1186/s13045-022-01379-0)

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Dr. Nicola Gökbüget (Johann Wolfgang Goethe-Universität, Medizinische Klinik II, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Frankfurt), Prof. Dr. Marion Subklewe (Klinikum der Universität München, Med. Klinik und Poliklinik III, Großhadern, München) und Prof. Dr. Max Topp (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg) erarbeitet.*