

**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, akute lymphatische B-Zell-Leukämie)**

**veröffentlicht am 1. Dezember 2023  
Vorgangsnummer 20203-09-01-D-976  
IQWiG Bericht Nr. 1680**

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. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
      - 4.3.2.2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
      - 4.3.2.3. Nebenwirkungen
    - 4.4. G-BA Bericht
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Das Verfahren zu Tisagenlecleucel (Kymriah®) für die Therapie der Akuten Lymphatischen Leukämie (ALL) wird nach Ablauf der im vorhergehenden Verfahren gesetzten Frist durchgeführt. Tisagenlecleucel ist zugelassen als Monotherapie für Patientinnen und Patienten (Pat.) im Alter bis zu 25 Jahre mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-ALL. 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 Ergebnisse der einarmigen Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X einschl. Daten zur Langzeitbeobachtung vor.
- Tisagenlecleucel führte bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit rezidivierter/refraktärer ALL zu Raten kompletter Remissionen zwischen 68 und 86%. MRD (Minimal Residual Disease) – Negativität wurde bei 41% - 67% der Pat. erreicht.
- Nach 48 bzw. 60 Monaten lagen die Langzeitüberlebensraten zwischen 43,8 und 60,6%. Im indirekten Vergleich zu ALL-Registerdaten aus dem deutschsprachigen Raum sind die Überlebensraten unter Tisagenlecleucel signifikant höher als mit anderen Therapieverfahren in dieser Indikation.
- 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 und eine substituionspflichtige Hypogammaglobulinämie auftreten.

Tisagenlecleucel ist fester Bestandteil der Therapie von Pat. mit rezidivierter/refraktärer ALL  $\leq 25$  Jahre, insbesondere nach einer allogenen Stammzelltransplantation (allo TX). Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist aufgrund des Fehlens von Daten aus direkten, randomisierten Vergleichen nicht möglich.

## 2. Einleitung

Die Akute Lymphoblastische Leukämie (ALL) ist eine seltene maligne, hämatologische Erkrankung. Die Gesamtinzidenz der ALL liegt bei 1,1/100.000 im Jahr. Der absolute Häufigkeitsgipfel liegt im Kindesalter. Hier ist die ALL mit einer Inzidenz von 3,3/100.000 Einwohner  $< 15$  Jahre die häufigste Krebserkrankung [1]. Bei über 50-jährigen Patienten steigt die Inzidenz erneut langsam an und erreicht einen zweiten Häufigkeitsgipfel im Alter über 80 Jahren (2,3/100.000) [2]. Man findet eine leichte Prädominanz des männlichen Geschlechts (1,2-1,4:1,0). B-Vorläufer-ALL sind etwa 4mal häufiger als T-Vorläufer-ALL.

Das klinische Bild der ALL ist charakterisiert durch die Proliferation und Akkumulation maligne entarteter, unreifer lymphatischer Blasten in Knochenmark, Blut, lymphatischem und nicht-lymphatischem Gewebe. Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb weniger Monate zum Tod.

Die Klassifikation erfolgt auf der Basis der aktuellen WHO Klassifikation [3] und/oder der International Consensus Classification [4] bzw. auf der Basis historisch entwickelter Studiengruppen-spezifischer Einteilungen.

Die ALL-Therapie bei Kindern wird risikoadaptiert mit geprüften Polychemotherapie-Elementen durchgeführt. Weltweit standardsetzend waren die Ergebnisse der deutschen BFM-Studiengruppe. Die Therapie hat das Ziel, durch frühe Therapieintensivierung einer Resistenzentwicklung vorzubeugen. Die Indikation zur allo TX besteht bei der ALL bei einer Subgruppe mit besonders schlechter Prognose, die sich aus primär genetisch definierten ALL -Subtypen, und aus Patienten mit schlechtem Therapieansprechen zusammensetzt. Die Überlebensraten betragen in Abhängigkeit von den initialen Risikofaktoren bei der ALL im Durchschnitt 85% [1].



ELIANA, Dossier	B-Zell-ALL <sup>7</sup> , ≤25 Jahre	-	Tisagen- lecleucel	96	67,7 <sup>8</sup>	28,7	50,2	47,6	56,0 <sup>9</sup>
ENSIGN, Dossier	B-Zell-ALL, lympho- blastisches Lymphom, 3-21 Jahre	-	Tisagen- lecleucel	64	81,3	15,6	47,8	29,9	43,8 <sup>9</sup>
B2001X, Dossier	B-Zell-ALL, <26 Jahre	-	Tisagen- lecleucel	69	85,5	15,1	n.b. <sup>10</sup>	15,1 <sup>11</sup>	60,6 <sup>11</sup>
ELIANA, ENSIGN, B2001X, A2205B	B-Zell-ALL, <26 Jahre	-	Tisagen- lecleucel	236				43,2	

<sup>1</sup> N – Anzahl Pat.; <sup>2</sup> CR/Cri – Rate kompletter Remissionen, Rate kompletter Remissionen mit unvollständiger Erholung des Blutbildes, in %; <sup>3</sup> EFÜ – ereignisfreies Überleben, Median in Monaten; <sup>4</sup> EFÜR – ereignisfreie Überlebensrate, in %; <sup>5</sup> ÜL – Gesamtüberleben, Median in Monaten; <sup>6</sup> ÜLR – Gesamtüberlebensrate, in %; <sup>7</sup> ALL – akute lymphoblastische Leukämie; <sup>8</sup> **Ergebnis für neue Therapie**; <sup>9</sup> Rate nach 60 Monaten; <sup>10</sup> n.b. – nicht bestimmt; <sup>11</sup> Rate nach 24 Monaten; <sup>12</sup> Rate nach 48 Monaten;

Tisagenlecleucel wurde im Juli 2017 von der FDA und im August 2018 von der European Medicines Agency (EMA) für die Behandlung von Kindern und Erwachsenen (bis 25 Jahre) mit ALL der B-Zellreihe zugelassen, beschränkt auf Pat. mit rezidivierter bzw. refraktärer Erkrankung nach Standardtherapien.

#### 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 ist eine Chemotherapie-Konsolidierung, entsprechend dem Kontrollarm der Zulassungsstudie.

Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Als Vergleich zur CAR-T-Therapie kommen individuell ausgewählte Kombinationen von Chemotherapie und/oder Immuntherapie in Frage, die u.a. die bis zu diesem Zeitpunkt durchgeführten Rezidivtherapien berücksichtigen.

##### 4. 2. Studien

Basis der Nutzenbewertung sind die einarmigen Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tisagenlecleucel. Die Daten zur Langzeitnachbeobachtung der in die ersten Studien eingeschlossenen Pat. sind formal in der eigenen Studie A2205B erfasst.

Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich der Daten zu Tisagenlecleucel mit Daten aus drei indikationsbezogenen Registern aus dem deutschsprachigen Raum vor:

- ALL Rezidiv (ALL-REZ) Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) Register (Charité Berlin): Kinder und Jugendliche < 18 Jahren, therapierefraktär oder mit einem zweiten oder späteren Rezidiv;
- German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL)- Register (Universitätsklinikum Frankfurt): Erwachsene ≥ 18 Jahre, therapierefraktär oder mit Rezidiv nach Stammzelltransplantation (SZT), oder zweites oder späteres Rezidiv (unabhängig von einer SZT);

- ALL-SCT BFM Register (Zentrum für Kinderkrebsforschung, St. Anna Kinderspital Wien): Kinder und Jugendliche < 18 Jahren mit einem Rezidiv nach SZT; Rekrutierung bis 2013 (letzter Patient eingeschlossen), mit längst möglicher Nachbeobachtungszeit.

Die Ergebnisse zu Tisagenlecleucel wurden in Peer-Review-Journals publiziert. Die Ergebnisse zu Tisagenlecleucel wurden in Peer-Review-Journals publiziert. Die gemeinsam mit Experten entwickelte Vergleichsstudie wurde ebenfalls in einem Peer-Review Journal publiziert [12].

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

##### **4. 3. 1. Mortalität**

Das klare Therapieziel in der Behandlung dieser jungen ALL-Patienten ist einzig das Überleben, d. h. die Heilung. In der formalen Auswertung ist die Verlängerung der medianen Überlebenszeit nur eingeschränkt relevant, von weitaus größerer Bedeutung ist die langfristige Überlebensrate mit Erreichen eines stabilen Plateaus in der Überlebenskurve. In ELIANA und ENSIGN liegt die Überlebensrate nach 60 Monaten über 56% bzw. 43,8%, in B2001X nach 48 Monaten bei 60,6%. Die Überlebenskurven erreichen in den Kaplan-Meier-Analysen nach 3-4 Jahren ein Plateau.

##### **4. 3. 2. Morbidität**

###### **4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben**

Das ereignisfreie Überleben bezieht nicht nur das Rezidiv, sondern auch das primäre Therapieversagen (das fehlende Erreichen einer hämatologischen kompletten Remission nach Standard-Chemotherapie) und den Tod z. B. aufgrund von Komplikationen, mit in die Berechnung ein. Sowohl Rezidiv als auch primäres Therapieversagen sind für Patienten sehr relevante Ereignisse. Die medianen ereignisfreien Überlebensdauern liegen zwischen 15,1 und 28,7 Monaten.

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

Die Raten kompletter Remissionen (CR und CRi) lagen unter Tisagenlecleucel in den einarmigen Studien zwischen 67,7 und 85,5%. Die Rate an Minimal Residual Disease negativen (MRD) Remissionen lag zwischen 40,5% und 67,3%.

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

Die Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in ELIANA mittels des EQ-5D-VAS-Fragebogens und der PedsQL-Skalen erhoben. Hierbei zeigte sich in der Analyse des Dossiers Verbesserungen in allen Subskalen (emotionale, soziale, schulische und physische Funktion) sowie für die Summenwerte zur psychosozialen und zur physischen Gesundheit.

###### **4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen**

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 liegt in ELIANA für die tatsächlich behandelten Pat. bei 91,3%, für ELIANA 92,2% und in B2001X bei 85,5%. Charakteristische Nebenwirkungen von Tisagenlecleucel sind Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS), Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS), Zytopenie und Hypogammaglobulinämie.

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

Der Bericht des G-BA ist ausführlich. Er differenziert zwischen der ITT-Population und den Pat., die Tisagenlecleucel erhalten haben. In der Zusammenfassung kommt der Bericht zu dem Schluss, dass eine Interpretation und Bewertung der Überlebenszeit aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich ist. Bei den unerwünschten Ereignissen diskutiert der Bericht Unterschiede zwischen den Zulassungsstudien, auch die Erfüllung der Vorgaben des Risk Management Plans und kommt auch hier zu dem Schluss, dass eine abschließende Bewertung zur Sicherheit, insbesondere im Hinblick auf Aussagen zur Langzeitsicherheit, nicht möglich ist.

## **5. Kombinationstherapie**

Die Gabe von Tisagenlecleucel erfolgt nach einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, in den Zulassungsstudien 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**

Seit Herbst 2018 steht in Deutschland mit Tisagenlecleucel nach Blinatumomab und Inotuzumab Ozogamicin das dritte neue Arzneimittel für die Therapie von Patienten mit rezidivierender/refraktärer ALL zur Verfügung. Im Unterschied zu Blinatumomab und Inotuzumab wurde Tisagenlecleucel vorrangig in einer pädiatrischen Patientenpopulation untersucht. Die Daten der Zulassungsstudien zu Tisagenlecleucel haben sich seit der ersten frühen Nutzenbewertung nicht wesentlich geändert. Im aktuellen Kontext der ALL-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 ist in den drei Zulassungsstudien etwas unterschiedlich, am ehesten durch Unterschiede in den jeweils behandelten Patientenpopulationen bedingt. Die Gesamtüberlebensraten liegen etwa bei 50%.

### 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 sind erhöhte Infektanfälligkeit auch nach >1 Jahr und substituionspflichtige Hypogammaglobulinämie. Letztere wurde nach >2 Jahren mit 16% beschrieben [9]. Detaillierte Daten hierzu scheinen im Dossier zu fehlen.

### Vergleich mit anderen Therapieoptionen – indirekte Vergleiche

Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers werden indirekte Vergleiche mit Daten der beiden deutschen ALL-Studiengruppe und des österreichischen ALL-Registers durchgeführt. Hier zeigen sich durchgehend signifikante Vorteile in der Mortalität zugunsten von Tisagenlecleucel. Unabhängig von der Formalkritik dieses Vergleichs ist festzuhalten, dass dieser nach einem gemeinsam mit Fachexperten vorab festgelegten Studienkonzept durchgeführt wurde, die wesentlichen Confounder berücksich-

tigte und in seiner wissenschaftlichen Qualität durch Peer-Review bestätigt wurde. Angesichts der komplexen Datenlage bei einer sehr seltenen Erkrankungsentität, stellt der Vergleich einen sinnvollen Ansatz dar, die Daten der klinischen Studien mit Tisagenlecleucel in einen Kontext zu stellen.

### Einsatz von Tisagenlecleucel in der Versorgung

In den aktuellen Leitlinien wird die Therapie mit Tisagenlecleucel im Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation (allo TX) empfohlen [10], wenn hierfür ein geeigneter Spender zur Verfügung steht. Aktuell publizierte Daten aus der BFM-Studiengruppe bestätigen, dass die Langzeitwirksamkeit von Tisagenlecleucel wesentlich von den individuellen Risikofaktoren der Pat. abhängt. In der Überlebensrate zeigte sich kein Unterschied zwischen Pat. nach allo TX oder Pat. ohne vorhergehende allo TX. Allerdings war die Zeit bis zum Rezidiv nach allo TX ein starker prädiktiver Faktor. Pat. mit Frührezidiv (<6 Monate) hatten eine ungünstige Prognose, während Pat. mit späterem Rezidiv eine geschätzte Überlebensrate nach 36 Monaten von 76% hatten. Perspektivisch muss die Therapie mit CAR-T-Zellen noch stärker in die qualifizierte Leukämitherapie integriert werden, um geeignete Patienten frühzeitig zu identifizieren und eher ungeeignete Patienten anderen Therapieformen zuzuführen.

Die CAR-T-Zellen sind in der Versorgung angekommen. Die Therapie mit Tisagenlecleucel führt bei einer klinisch relevanten Patientengruppe zu langfristigen und stabilen Remissionen, wahrscheinlich zur Heilung.

## **7. Literatur**

1. AWMF S1 Leitlinie Akute lymphoblastische (ALL) Leukämie im Kindesalter, Mai 2021. [Standards in der Onkologie und Hämatologie \(awmf.org\)](#)
2. Gökbuget N et al.: Akute Lymphatische Leukämie, Mai 2022. [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@\\_view/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@_view/html/index.html)
3. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36:1703-1719, 2022. DOI: [10.1038/s41375-022-01620-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2)
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP et al.: International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 140:1200-1228, 2022. DOI: [10.1182/blood.2022015850](https://doi.org/10.1182/blood.2022015850)
5. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M et al.: Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 375:740-753, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1509277](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509277)
6. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study. *Cancer* 125(14): 2474-2487, 2019. DOI: [10.1002/cncr.32116](https://doi.org/10.1002/cncr.32116)
7. Kantarjian HM, Stein A, Gökbuget N et al.: Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 376(9): 836-847, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1609783](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609783)
8. Dombret H, Topp MS, Schuh AC et al.: Blinatumomab versus chemotherapy in first salvage or in later salvage for B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 60:2214-2222, 2019. DOI: [10.1080/10428194.2019.1576872](https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1576872)

9. Bader P, Rossig C, Hutter M et al.: CD19 CAR T cells are an effective therapy for posttransplant relapse in patients with B-lineage ALL: real-world data from Germany. *Blood Adv* 7:2436-2448, 2023. DOI: [10.1182/bloodadvances.2022008981](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008981)
10. Hiramatsu H: Current status of CAR-T cell therapy for pediatric hematologic malignancies. *Int J Clin Oncol* 28:729-735, 2023. DOI: [10.1007/s10147-023-02346-6](https://doi.org/10.1007/s10147-023-02346-6)
11. Von Stackelberg A, Jäscke K, Jousseume E et al.: Tisagenlecleucel vs. historical standard of care in children and young adult patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 37:2346-2355, 2023. DOI: [10.1038/s41375-023-02042-4](https://doi.org/10.1038/s41375-023-02042-4)

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Peter Bader (Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Schwerpunkt Stammzelltransplantation und Immunologie, Frankfurt), Prof. Dr. Claudia Baldus (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Innere Medizin II, Hämatologie und Onkologie, Kiel), Dr. Nicola Göckbuget (Johann Wolfgang Goethe-Universität, Medizinische Klinik II, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Frankfurt), Prof. Dr. Claudia Rössig (Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Münster) und Prof. Dr. Martin Schrappe (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Universitätskinderklinik, Sektion Kinderonkologie – und -hämatologie, Kiel) erarbeitet.*