



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM- RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tisagenlecleucel (diffus großzelliges B-Zell- Lymphom)

Vom 7. März 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. März 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am TT. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tisagenlecleucel wie folgt ergänzt:**

Beschluss wurde aufgehoben

Tisagenlecleucel

Beschluss vom: 7. März 2019

In Kraft getreten am: 7. März 2019

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

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.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

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. Halbs. 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) 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 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel:

Der G-BA stuft das Ausmaß des allein aus rechtlicher Sicht nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbsatz 1 SGB V zu unterstellenden Zusatznutzens von Tisagenlecleucel auf Basis der Kriterien in § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein.

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

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

Studie JULIET: einarmige, multizentrische Phase II-Studie
(Datenschnitt 8. März 2017)

Mortalität

Endpunkt	JULIET	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten ^{a)} [95 %-KI] ^{b)} <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Gesamtüberleben (OS)		
ITT-Population	147	k. A. 58 (39,4) ^{c)}
FAS-Population	99	n. b. [6,5; n. b.] 29 (29,3)

Morbidität

Endpunkt	JULIET	
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] ^{b)} <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Progressionsfreies Überleben (PFS) ^{d)}		
ITT-Population	147	k. A.
FAS-Population	99	2,9 [2,2; 6,2] 47 (47,5)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 17. Dezember 2018), sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	JULIET	
	N	Ansprechrate in % [95 %-KI] ^{e)} <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Bestes Gesamtansprechen (ORR) - Patienten aus der Hauptkohorte des Efficacy Analysis Sets (EAS) und Patienten der Hauptkohorte, die eingeschlossen, aber nicht infundiert wurden ^{f)}		
ORR	125	34,4 [26,1; 43,4] 43 (34,4)
CR	125	- 32 (25,6)
PR	125	- 11 (8,8)
Bestes Gesamtansprechen (ORR) - Patienten aus der Hauptkohorte des Efficacy Analysis Sets (EAS)		
ORR	81	53,1 [41,7; 64,3] 43 (53,1)
CR	81	- 32 (39,5)
PR	81	- 11 (13,6)

Lebensqualität

Endpunkt	JULIET	
	N	MW (SD) <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
FACT-Lym		
<i>Keine verwertbaren Daten^{g)}</i>		
SF-36		
<i>Keine verwertbaren Daten^{g)}</i>		

Nebenwirkungen

Endpunkt ^{h)}	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Tisagenlecleucel- Infusion bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienwoche 12	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
UE (Gesamt)						
	95	76 (80,0)	99	98 (99,0)	78	53 (67,9)
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4)						
	95	41 (43,2)	99	82 (82,8)	78	30 (38,5)
Schwerwiegende UE (SUE)						
	95	7 (7,4)	99	50 (50,5)	78	18 (23,1)
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4) mit Inzidenz ≥ 5% auf SOC-Ebene						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
	95	21 (22,1)	99	51 (51,5)	78	11 (14,1)
Herzerkrankungen						
	95	-	99	6 (6,1)	78	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes						
	95	-	99	9 (9,1)	78	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
	95	-	99	11 (11,1)	78	-
Erkrankungen des Immunsystems						
	95	-	99	24 (24,2)	78	-
Infektionen und Infestationen						
	95	-	99	20 (20,2)	78	10 (12,8)
Untersuchungen						
	95	22 (23,2)	99	50 (50,5)	78	11 (14,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
	95	6 (6,3)	99	24 (24,2)	78	-
Erkrankungen des Nervensystems						
	95	-	99	11 (11,1)	78	-
Psychiatrische Erkrankungen						
	95	-	99	8 (8,1)	78	-
Erkrankungen der Niere und Harnwege						
	95	-	99	6 (6,1)	78	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums						
	95	-	99	11 (11,1)	78	-

Endpunkt ^{h)}	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Tisagenlecleucel- Infusion bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienwoche 12	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Vaskuläre Erkrankungen						
	95	-	99	9 (9,1)	78	-

Endpunkt ^{h)}	Chemotherapie Lymphozytendepletion		Tisagenlecleucel- Infusion bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienwoche 12	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
SOC PT						
Schwerwiegende UE (SUE) mit Inzidenz ≥ 5%						
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (SOC)						
	95	-	99	11 (11,1)	78	-
<i>Febrile Neutropenie (PT)</i>						
	95	-	99	7 (7,1)	78	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)						
	95	-	99	8 (8,1)	78	4 (5,1)
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)						
<i>Zytokin-Freisetzungssyndrom (PT)</i>						
	95	-	99	29 (29,3)	78	-
Infektionen und Infestationen (SOC)						
	95	-	99	6 (6,1)	78	8 (10,3)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)						
	95	-	99	5 (5,1)	78	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)						
	95	-	99	5 (5,1)	78	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums						
	95	-	99	5 (5,1)	78	-

Endpunkt ^{h)}	Tisagenlecleucel-Infusion bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienwoche 12 ⁱ⁾	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
UE von besonderem Interesse (Group Term)				
Zytokin-Freisetzungssyndrom				
	99	57 (57,6)	78	0 (0,0)
Febrile Neutropenie				
	99	13 (13,1)	78	k. A.
Hämatopoetische Zytopenien, mit Fortbestehen an Tag 28				
	99	36 (36,4)	78	.)
Infektionen				
	99	34 (34,3)	78	26 (33,3)
Neurologische Ereignisse				
	99	21 (21,2)	78	3 (3,8)
Tumor-Lyse-Syndrom				
	99	1 (1,0)	78	k. A.
Abfall der kardialen Ejektionsfraktion				
	99	k. A.	78	k. A.
Hepatische Ereignisse				
	99	k. A.	78	k. A.
<p>a) Die mediane Beobachtungszeit für die FAS-Population beträgt 3,58 Monate. Für die ITT-Population liegen keine Angaben vor.</p> <p>b) PROC LIFETEST nach der Methode von Brookmeyer and Crowley (1982).</p> <p>c) Todesfälle für Patienten, die keine Infusion mit Tisagenlecleucel erhielten, wurden im Rahmen der Sicherheit berichtet: Insgesamt verstarben 29 der 43 Patienten, die kein Tisagenlecleucel erhielten. Angaben zur Mortalität berechnet aus Anzahl der Todesfälle vor Infusion (N = 29) und Anzahl der Todesfälle in der FAS-Population (N = 29).</p> <p>d) Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und aus dem Studienbericht zur Studie JULIET. Die mediane Beobachtungszeit beträgt 2,14 Monate. Zum Datenschnitt vom 8. März 2017 hatte kein Patient der FAS-Population eine Stammzelltransplantation nach Infusion und vor dem Progressionsereignis erhalten.</p> <p>e) exakte Methode nach Clopper-Pearson</p> <p>f) Das Efficacy Analysis Set (EAS) beinhaltet alle Patienten, die die Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten haben und für die zwischen Infusion und Datenschnitt mindestens 3 Monate (90 Tage) lagen. Die Patientenzahl von N = 125 für diese Analyse ist nicht nachvollziehbar. Diese sollte sich aus den 81 Patienten der Hauptkohorte des EAS und maximal 43 Patienten, welche vor der Infusion ausgeschieden sind, zusammensetzen. Dies würde N = 124 ergeben. Daten für die ITT-Population lagen nicht vor. Die herangezogene Analyse entspricht am ehesten dem ITT-Prinzip.</p> <p>g) Aufgrund der geringen Rücklaufquoten (< 70 %) sind die Daten nicht verwertbar.</p> <p>h) Die Erhebung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 20.0. Die Einteilung des Schweregrades wurde gemäß CTCAE Version 4.03 vorgenommen mit Ausnahme des Ereignisses Zytokin-Freisetzungssyndrom, welches gemäß PGS-CRS (Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrom) klassifiziert wurde. Gemäß der vorliegenden Operationalisierung wurde nur das Neuauftreten von oder die Verschlechterung von bereits bestehenden unerwünschten Ereignissen erfasst. Daher können UE, die bis Studienwoche 8 aufgetreten sind, auch nach Studienwoche 8 weiterbestehen. Angaben zur Nachbeobachtungsdauer der UE liegen nicht vor.</p> <p>i) Laut Protokoll war die Auswertung nur für den Zeitraum bis Woche 8 geplant. Im Studienbericht liegen Angaben für das Zytokin-Freisetzungssyndrom, Infektionen und neurologische Ereignisse für den Studienabschnitt ab Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 vor.</p>				

- j) UE war definiert als hämatopoetische Zytopenien mit einem Fortbestehen an Studientag 28 nach Tisagenlecleucel-Gabe, sodass der Endpunkt nur in der Nachbeobachtungsphase innerhalb der ersten 8 Wochen nach Behandlung berichtet wird.

CR = Komplette Remission; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-Lym = Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphom; FAS = Full Analysis Set (alle Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben); IRC = unabhängiges Bewertungskomitee; ITT = Intention-to-treat (alle Patienten, die in die Studie JULIET eingeschlossen wurden); k. A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PR = Partielle Remission; PT = Preferred Term; SF-36 = Short-Form 36; SOC = System Organ Class; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE= unerwünschtes Ereignis

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

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

ca. 440 - 700 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

A. Zulassungsrechtliche Anforderungen

Die Vorgaben der Fachinformation und des im Rahmen der Zulassung vereinbarten Risk Management Plans (RMP) sind zu beachten. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation sowie die im Rahmen der Zulassung vereinbarten Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung von Kymriah® (Wirkstoff: Tisagenlecleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. Januar 2019):

https://www.ema.europa.eu/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 4 Dosen 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.

B. Weitere Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Tisagenlecleucel in qualifizierten Behandlungseinrichtungen

Unter Berücksichtigung der übereinstimmenden Empfehlungen der sachverständigen Organisationen und Personen der medizinischen Wissenschaft und Praxis im Rahmen der Nutzenbewertung geht der G-BA davon aus, dass eine qualitätsgesicherte Versorgung mit dem Arzneimittel Tisagenlecleucel nach Maßgabe der nachfolgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung erfolgen kann. Danach darf Tisagenlecleucel nur an einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden, welche mindestens folgende Kriterien erfüllen muss:

1. Anforderungen an die Qualifikation der Behandlungseinrichtung

1.1 Umfangreiche Erfahrung in der Behandlung der jeweiligen malignen Grunderkrankung

1.1.1 Bei großzelligen B-Zell-Lymphomen der Erwachsenen dokumentiert durch die Behandlung von ≥ 50 Fällen mit dieser Diagnose (C83.3 oder C85.1 nach ICD-10-GM-2018) in der Behandlungseinrichtung innerhalb von 3 Jahren, und die Teilnahme an Studien der German Lymphoma Alliance (GLA) oder einer vergleichbaren Studiengruppe.

1.2 Umfangreiche Erfahrung in der Zelltherapie

1.2.1 Dokumentiert durch die Meldung von > 120 allogenen Ersttransplantationen an das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen / European Bone Marrow Transplantation Registry (DRST/EBMTR) innerhalb der 3 letzten ausgewerteten Jahre.

1.3 Personelle und fachliche Anforderungen

1.3.1 Die für die Behandlungen von Erwachsenen mit Tisagenlecleucel ärztlich verantwortliche Leitung und ihre Stellvertretung müssen Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sein. Die ärztlich verantwortliche Leitung oder ihre Stellvertretung muss über eine mindestens zweijährige Berufserfahrung in einer Behandlungseinrichtung verfügen, in der allogene Stammzelltransplantationen nach den hier aufgeführten Kriterien unter Punkt 1.1 und 1.2 durchgeführt werden. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die auf der Station durchgeführten allogenen Stammzelltransplantationen anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.

1.3.2 Anforderungen an die Qualifikation des Pflegedienstes:

1.3.2.1 Die Leitung und ihre Vertretung auf der Station für die Versorgung von Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt werden, sind Gesundheits- und Krankenpfleger mit onkologischer Fachweiterbildung oder sind mindestens 36 Monate in Vollzeit auf einer Station mit hämatologisch-onkologischem Schwerpunkt tätig gewesen, und haben an der einrichtungsinternen Schulung für die Behandlung von Patienten mit Tisagenlecleucel teilgenommen. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die entsprechenden Arbeitszeiten anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.

1.3.2.2 Jede Schicht wird geleitet von Gesundheits- und Krankenpflegern, die oder der mindestens 12 Monate in Vollzeit auf einer Station mit hämatologisch-onkologischem Schwerpunkt tätig gewesen ist, Erfahrungen in der intensiven Chemotherapie von Leukämie-/Lymphompatienten hat und an der

einrichtung-internen Schulung für die Behandlung von Patienten mit Tisagenlecleucel teilgenommen hat. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die entsprechenden Arbeitszeiten anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.

- 1.3.3 Ein ausreichendes Training und dokumentierte Erfahrung des beteiligten medizinischen Personals (Ärztenschaft, Pflegende) in der Behandlung mit zytotoxischen und immunsuppressiven Substanzen sowie kryokonservierten Zellen sind nachzuweisen.

2. Anforderungen an Infrastruktur und Organisation

2.1 Einrichtung eines Tumorboards:

- 2.1.1 Die Indikation für die Behandlung mit Tisagenlecleucel bei Erwachsenen muss im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz gestellt werden, an der mindestens Ärzte mit folgenden Qualifikationen teilnehmen:

- Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie
- Strahlentherapie
- Pathologie
- diagnostische Radiologie

- 2.1.2 Datum, Teilnehmer und Beratungsergebnisse der Tumorkonferenz sind schriftlich zu dokumentieren.

- 2.2 Die zuständige Apotheke muss in die Behandlungseinrichtung durch verbindliche Regelungen zur zeitgerechten Erfüllung der behördlichen Auflagen integriert sein.

- 2.3 Die Räumlichkeiten für die Behandlung von Patienten mit Tisagenlecleucel befinden sich in räumlicher Nachbarschaft zur Intensivstation. Die Behandlungseinrichtung verfügt über die erforderliche Ausstattung mit der jederzeitigen Möglichkeit zur Endoskopie einschließlich Bronchoskopie, invasiven Beatmung und Nierenersatztherapie, und über spezifische SOPs² zum Umgang mit Komplikationen der CAR-T-Zelltherapie einschließlich des Einsatzes und der jederzeit ausreichenden Verfügbarkeit von Tocilizumab vor Ort entsprechend der Fachinformation, und über eine verbindlich geregelte Festlegung der raschen und ungehinderten Aufnahme von intensivpflichtigen Patienten auf die Intensivstation.

- 2.4 Es bestehen SOPs² für die klinische, apparative und laborchemische Überwachung zur Früherkennung von CRS³ und CRES⁴ sowie für den Ablauf zur Verlegung des Patienten auf die Intensivstation (Entscheidungsbefugnis, beteiligte Personen u.a.).

- 2.5 Eine ärztliche Betreuung gemäß Facharztstandard (Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie) muss ununterbrochen für die stationäre Betreuung der Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, verfügbar sein, außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten ist mindestens eine Rufbereitschaft vorzuhalten.

- 2.6 Bei der Verlegung auf die Intensivstation muss sichergestellt sein, dass täglich eine Visite durch einen Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie auf der Intensivstation durchgeführt wird. Dieser Arzt muss über eigene Erfahrung in der Behandlung mit CAR-T-Zellen verfügen. Mit diesem Arzt ist das Behandlungskonzept auf der Intensivstation abzusprechen.

² Standard Operating Procedure

³ Zytokin-Freisetzungssyndrom

⁴ CAR-T-bezogenes Enzephalopathie-Syndrom

2.7 Zusätzlich müssen folgende Fachdisziplinen gemäß Facharztstandard ständig verfügbar sein, wobei die erforderlichen Untersuchungen und Behandlungen ohne Transport der Patienten möglich sein sollten (in alphabetischer Reihenfolge):

- Augenheilkunde
- Gastroenterologie (Endoskopie des Gastrointestinaltraktes)
- Gefäßchirurgie
- HNO-Heilkunde
- Kardiologie
- Labormedizin
- Mikrobiologie (Verfügbarkeit innerhalb von 24 Stunden ausreichend)
- Nephrologie (Dialyse)
- Neurochirurgie
- Neurologie (mit Nachweis der Teilnahme am einrichtungsinternen Schulungsprogramm)
- Pneumologie (Bronchoskopie)
- Psychiatrie
- Radiologie (mit CT und MRT)
- Thoraxchirurgie
- Urologie

Außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten ist mindestens eine Rufbereitschaft vorzuhalten.

2.8 Eine Unterbringung in spezifischen Räumlichkeiten für Patienten der Risikogruppen 2 oder 3 entsprechend den Richtlinien des Robert Koch-Institutes⁵ ist in der Regel nicht erforderlich. Allerdings muss gewährleistet sein, dass eine solche Unterbringung jederzeit möglich ist.

2.9 Ambulante Nachsorge

2.9.1 Eine ärztliche Betreuung gemäß Facharztstandard (Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie) muss jederzeit für die ambulante Nachsorge der Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, verfügbar sein.

2.9.2 Die räumliche Ausstattung muss die ambulante Versorgung immunsupprimierter Patienten ermöglichen.

2.9.3 Die räumliche Ausstattung muss es ermöglichen, Patienten mit ansteckenden Infektionen getrennt zu untersuchen und zu behandeln. Eine geeignete Infrastruktur für die Behandlung mit Infusionen und die Transfusion von Blutprodukten muss verfügbar sein.

2.10 Weitere Maßnahmen zur Qualitätssicherung

Die Behandlungseinrichtung nimmt an einrichtungsübergreifenden Maßnahmen zur Qualitätssicherung und wissensgenerierenden Versorgung (Register, Qualitätszirkel, Analyse von Qualitätsindikatoren) teil, die von Fachorganisationen, pharmazeutischer Industrie und Aufsichtsbehörden national oder international angeboten werden.

2.11 Dokumentation

Die Dokumentation ist Bestandteil der Auflagen der europäischen Zulassungsbehörde an den pharmazeutischen Unternehmer. Die

⁵ Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut (RKI). Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten. Bundesgesundheitsbl 2010 53:357-388.

Behandlungseinrichtung muss die personellen und strukturellen Voraussetzungen für den Anschluss an die geplanten Registermodule für CAR-T-Zellen im Deutschen Register für Stammzelltransplantation (DRST), im Pädiatrischen Register für Stammzelltransplantation (PRST) oder im Register der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) und für die zeitnahe Dokumentation vorhalten. Insbesondere sind zu dokumentieren:

- Vortherapien
 - Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
 - Art und Dauer des Ansprechens
 - Folgetherapien
 - Gesamtüberleben
3. Die Feststellungen nach Ziffer 1. und 2. regeln Mindestanforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Tisagenlecleucel. Die Geltung anderer Regelungen des G-BA bleibt unberührt, sofern diese den Mindestanforderungen nicht entgegenstehen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Tisagenlecleucel ^{6,7,8}	320.000,00 € ⁹
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	
Lymphozytendepletion	392,61 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2019

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Lymphozytendepletion					
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	3	243 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	3	243 €

⁶ Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zu seinem Abgabepreis aus Modul 3 des Dossiers.

⁷ Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel Kymriah®.

⁸ 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.

⁹ Entsprechend den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers in seiner Stellungnahme auf Basis einer Auskunft des Zentralfinanzamtes Nürnberg gem. § 89 Abs.2 der Abgabenordnung an den pharmazeutischen Unternehmer wird die Lieferung von Tisagenlecleucel (Kymriah®) gem. Art. 132 Abs. 1 lit. d) der europäischen Mehrwertsteuersystemrichtlinie bzw. gem. § 4 Nr. 17 lit. a) Umsatzsteuergesetz als umsatzsteuerfrei qualifiziert.

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 7. März 2019 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. März 2020 befristet.

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

Berlin, den 7. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss wurde aufgehoben