

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 (akute lymphatische B-Zell- Leukämie)

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 werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel in der Fassung des Beschlusses vom 7. März 2019 zu dem Anwendungsgebiet „Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie“ nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

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 Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierender (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL).

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.

Kinder, Jugendliche und junge erwachsene Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierender (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL)

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 Endpunkten:¹

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

Studie ELIANA: einarmige, multizentrische Phase II-Studie
(Datenschnitt 25. April 2017)

Studie ENSIGN: einarmige, multizentrische Phase II-Studie
(Datenschnitt 1. Februar 2016)

Mortalität

Endpunkt	ELIANA		ENSIGN	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten ^{a)} [95 %-KI] ^{c)} <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten ^{b)} [95 %-KI] ^{c)} <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Gesamtüberleben (OS)				
ITT-Population	92	k. A. 33 (35,9) ^{d)}	35	k. A. 14-16 (40,0 - 45,7) ^{e)}
FAS-Population	75	19,1 [15,2; n. b.] 19 (25,3)	29	n. b. [6,9; n. b.] 10 (34,5)

Morbidität

Endpunkt	ELIANA		ENSIGN	
	N	Ansprechrate in % ^{f)} [95 %-KI] ^{h)i)} <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Ansprechrate in % ^{g)} [98,95 %-KI] ^{h)i)} <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Ansprechen (CR/CRi) – ITT-Population				
Gesamt	92	k. A.	35	k. A.
CR	92	k. A.	35	k. A.
CRi	92	k. A.	35	k. A.

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

Morbidität

Endpunkt	ELIANA		ENSIGN	
	N	Ansprechrates in % ^{f)} [95 %-KI] ^{h)i)} <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Ansprechrates in % ^{g)} [98,95 %-KI] ^{h)i)} <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Ansprechen (CR/CRi) – FAS-Population				
Gesamt	75	81,3 [70,7; 89,4] 61 (81,3)	29	69,0 [43,6; 88,1] 20 (69,0)
CR	75	- 45 (60,0)	29	- 18 (62,1)
CRi	75	- 16 (21,3)	29	- 2 (6,9)
Endpunkt	ELIANA		ENSIGN	
	N	Median in Monaten ^{k)} [95 %-KI] ^{c)} <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten ^{l)} [95 %-KI] ^{c)} <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Rezidivfreies Überleben				
FAS-Population	61 ^{m)}	n. b. [8,6; n. b.] 17 (27,9) ^{o)}	20 ⁿ⁾	n. b. [5,4; n. b.] 8 (40,0) ^{o)}
Endpunkt	ELIANA		ENSIGN	
	N	Anteil Patienten mit MRD-negativem Status [95 %-KI] ^{h)} (%)	N	Anteil Patienten mit MRD-negativem Status [95 %-KI] ^{h)} (%)
MRD-negativ-Status ^{p)}				
FAS-Population	75	61 [70,7; 89,4] (81,3)	29	18 [42,3; 79,3] (62,1)
Endpunkt	ELIANA		ENSIGN	
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
EQ-5D VAS				
<i>Keine verwertbaren Daten^{q)}</i>				

Lebensqualität

Endpunkt	ELIANA		ENSIGN	
	N	Median in Monate [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
PedsQL				
<i>Keine verwertbaren Daten^{q)}</i>				

Nebenwirkungen

Endpunkt ^{r)}	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)						
ELIANA	73	58 (79,5)	75	74 (98,7)	70	65 (92,9)
ENSIGN	28	23 (82,1)	29	28 (96,6)	21	19 (90,5)
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4)						
ELIANA	73	30 (41,1)	75	62 (82,7)	70	31 (44,3)
ENSIGN	28	13 (46,4)	29	24 (82,8)	21	10 (47,6)
Schwerwiegende UE (SUE)						
ELIANA	73	8 (11,0)	75	51 (68,0)	70	22 (31,4)
ENSIGN	28	4 (14,3)	29	23 (79,3)	21	7 (33,3)
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4) mit Inzidenz \geq 5% auf SOC-Ebene						
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems						
ELIANA	73	11 (15,1)	75	37 (49,3)	70	4 (5,7)
ENSIGN	28	8 (28,6)	29	20 (69,0)	21	-
Herzerkrankungen						
ELIANA	73	-	75	8 (10,7)	70	-
ENSIGN	28	-	29	3 (10,3)	21	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes						
ELIANA	73	-	75	14 (18,7)	70	-
ENSIGN	28	-	29	7 (24,1)	21	2 (9,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
ELIANA	73	-	75	11 (14,7)	70	-
ENSIGN	28	-	29	5 (17,2)	21	-

Endpunkt ¹⁾	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 (%)
Leber- und Gallenerkrankungen						
ELIANA	73	-	75	4 (5,3)	70	-
ENSIGN	28	-	29	2 (6,9)	21	-
Erkrankungen des Immunsystems						
ELIANA	73	-	75	35 (50,7)	70	-
ENSIGN	28	-	29	12 (41,4)	21	-
Infektionen und Infestationen						
ELIANA	73	5 (6,8)	75	18 (24,0)	70	19 (27,1)
ENSIGN	28	3 (10,7)	29	3 (10,3)	21	5 (23,8)
Untersuchungen						
ELIANA	73	18 (24,7)	75	41 (54,7)	70	14 (20,0)
ENSIGN	28	8 (28,6)	29	18 (62,1)	21	6 (28,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
ELIANA	73	4 (5,5)	75	28 (37,3)	70	5 (7,1)
ENSIGN	28	6 (21,4)	29	14 (48,3)	21	2 (9,5)
Erkrankungen der Muskeln und des Bindegewebes						
ELIANA	73	-	75	5 (6,7)	70	-
Erkrankungen des Nervensystems						
ELIANA	73	-	75	10 (13,3)	70	-
Psychiatrische Erkrankungen						
ELIANA	73	-	75	6 (8,0)	70	-
Erkrankungen der Niere und Harnwege						
ELIANA	73	-	75	8 (10,7)	70	-
ENSIGN	28	-	29	5 (17,2)	21	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums						
ELIANA	73	-	75	21 (28,0)	70	6 (8,6)
ENSIGN	28	3 (10,7)	29	9 (31,0)	21	-
Gefäßkrankungen						
ELIANA	73	-	75	17 (22,7)	70	-
ENSIGN	28	3 (10,7)	29	9 (31,0)	21	-

Endpunkt ¹⁾	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 (%)
Schwerwiegende UE (SUE) mit Inzidenz \geq 5%						
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (SOC)						
ELIANA	73	-	75	17 (22,7)	70	-
ENSIGN	28	3 (10,7)	29	11 (37,9)	21	-
<i>Febrile Neutropenie (PT)</i>						
ELIANA	73	-	75	13 (17,3)	70	-
ENSIGN	28	3 (10,7)	29	10 (34,5)	21	-
Herzerkrankungen (SOC)						
ELIANA	73	-	75	5 (6,7)	70	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)						
ELIANA	73	-	75	5 (6,7)	70	-
ENSIGN	28	-	29	2 (6,9)	21	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)						
ELIANA	73	-	75	5 (6,7)	70	5 (7,1)
ENSIGN	28	-	29	2 (6,9)	21	-
<i>Pyrexie (PT)</i>						
ELIANA	73	-	75	-	70	4 (5,7)
ENSIGN	28	-	29	2 (6,9)	21	-
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)						
<i>Zytokin-Freisetzungssyndrom (PT)</i>						
ELIANA	73	-	75	47 (62,7)	70	-
ENSIGN	28	-	29	20 (69,0)	21	-
Infektionen und Infestationen (SOC)						
ELIANA	73	-	75	10 (13,3)	70	15 (21,4)
ENSIGN	28	3 (10,7)	29	5 (17,2)	21	5 (23,8)
<i>Clostridium-difficile-Kolitis (PT)</i>						
ENSIGN	28	-	29	2 (6,9)	21	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)						
ELIANA	73	-	75	4 (4,5)	70	-

Endpunkt ¹⁾	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 (%)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)						
ELIANA	73	-	75	5 (6,7)	70	-
ENSIGN	28	-	29	5 (17,2)	21	-
<i>Krampfanfall (PT)</i>						
ENSIGN	28	-	29	2 (6,9)	21	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)						
ELIANA	73	-	75	5 (6,7)	70	-
ENSIGN	28	-	29	2 (6,9)	21	-
<i>Akute Nierenverletzung (PT)</i>						
ELIANA	73	-	75	4 (5,3)	70	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums						
ELIANA	73	-	75	10 (13,3)	70	6 (8,6)
ENSIGN	28	-	29	4 (13,8)	21	-
<i>Hypoxie (PT)</i>						
ENSIGN	28	-	29	2 (6,9)	21	-
Vaskuläre Erkrankungen (SOC)						
<i>Hypotonie (PT)</i>						
ELIANA	73	-	75	8 (10,7)	70	-
ENSIGN	28	-	29	4 (13,8)	21	-

Endpunkt ¹⁾	Tisagenlecleucel-Infusion bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienwoche 12	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
UE von besonderem Interesse (Group Term)				
Zytokin-Freisetzungssyndrom				
ELIANA	75	58 (77,3)	70	k. A.
ENSIGN	29	26 (89,7)	21	k. A.
Febrile Neutropenie				
ELIANA	75	26 (34,7)	70	3 (4,3)
ENSIGN	29	10 (34,5)	21	k. A.

Endpunkt ^{a)}	Tisagenlecleucel-Infusion bis Studienwoche 8		Studienwoche 9 bis Studienwoche 12	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
UE von besonderem Interesse (Group Term)				
Hämatopoetische Zytopenien, mit Fortbestehen an Tag 28				
ELIANA	75	28 (37,3)	70	-s)
ENSIGN	29	9 (31,0)	21	-s)
Infektionen				
ELIANA	75	32 (42,7)	70	35 (50,0)
ENSIGN	29	14 (48,3)	21	k. A.
Transientes neurologisches Ereignis				
ELIANA	75	30 (40,0)	70	4 (5,7)
ENSIGN	29	9 (31,0)	21	k. A.
Tumor-Lyse-Syndrom				
ELIANA	75	3 (4,0)	70	1 (1,4)
ENSIGN	29	0 (0,0)	21	k. A.
<p>a) Die mediane Beobachtungszeit der FAS-Population beträgt 10,48 Monate. Es liegen keine Angaben für die ITT-Population vor.</p> <p>b) Die mediane Beobachtungszeit der FAS-Population beträgt 7,29 Monate. Es liegen keine Angaben für die ITT-Population vor.</p> <p>c) PROC LIFETEST nach der Methode von Brookmeyer and Crowley (1982).</p> <p>d) Todesfälle für Patienten, die keine Infusion mit Tisagenlecleucel erhielten, wurden im Rahmen der Sicherheit berichtet: Insgesamt verstarben 14 der 17 Patienten, die kein Tisagenlecleucel erhielten. Angaben zur Mortalität berechnet aus Anzahl der Todesfälle vor Infusion (N=14) und Anzahl der Todesfälle in der FAS (N=19).</p> <p>e) Eine genaue Angabe der Todesfälle in der ITT-Population ist aufgrund der fehlenden Angaben zu Todesfällen im Rahmen der Sicherheit nicht möglich. Berechnung anhand der Anzahl der Todesfälle in der FAS (n=10) sowie den Angaben zu Todesfällen im Studienverlauf (n=4) innerhalb der Patienten, die keine Infusion mit Tisagenlecleucel erhielten und der Differenz zwischen ITT- und FAS-Population (n=6).</p> <p>f) Ansprechen innerhalb von 3 Monaten nach Tisagenlecleucel-Infusion</p> <p>g) Ansprechen innerhalb von 6 Monaten nach Tisagenlecleucel-Infusion</p> <p>h) exakte Methode nach Clopper-Pearson</p> <p>i) gemäß Präspezifikationen im SAP sollte das Signifikanzniveau nach dem O'Brien-Fleming alpha-spending Ansatz von LanDeMet bestimmt werden. Es ist unklar, ob diese Anpassung des Signifikanzniveaus vorgenommen wurde.</p> <p>j) Das Signifikanzniveau wurde nach dem O'Brien-Fleming alpha-spending Ansatz von LanDeMet bestimmt, was jedoch im SAP der Studie ENSIGN (B2205J), der zu dem betrachteten Datenschnitt gültig war, nicht prä-spezifiziert war.</p> <p>k) Die mediane Beobachtungszeit beträgt 7,49 Monate. Laut Studienbericht wurden alle Rezidive, die als Ereignis gewertet wurden, durch das IRC bestätigt.</p> <p>l) Die mediane Beobachtungszeit beträgt 6,41 Monate. Laut Studienbericht der Studie ENSIGN handelte es sich bei allen Ereignissen um Rezidive. Bei keinem Patienten trat das Ereignis Tod vor dem Rezidiv auf.</p> <p>m) Alle Patienten die innerhalb von 3 Monaten ein Ansprechen (CR/CRi) hatten.</p> <p>n) Alle Patienten die innerhalb von 6 Monaten ein Ansprechen (CR/CRi) hatten.</p> <p>o) Angaben zur Anzahl der Zensurierungen und der Zensierungsgrund waren in den vorgelegten Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers nicht verfügbar.</p> <p>p) Der MRD-Status wurde bei Patienten bestimmt, die ein Ansprechen (CR/CRi) nach Infusion mit Tisagenlecleucel zeigten (ELIANA n= 61; ENSIGN n= 20). Sofern ein Ansprechen zu Tag 28 vorlag, wurde der MRD-Status zu Tag 28 bestimmt. Falls zu diesem Zeitpunkt kein Ansprechen vorlag (CR/CRi), wurde der MRD-Status zum Zeitpunkt des Ansprechens, empfohlen zu Studienmonat 3 oder 6 bestimmt.</p> <p>q) Die Bestimmung der Rücklaufquoten in der ITT-Population ist weder zu Baseline noch zu den einzelnen Erhebungen während der Nachbeobachtung möglich. Es ist daher unklar, ob die Rücklaufquoten $\geq 70\%$ sind. Daher sind die Daten für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.</p> <p>r) Erhebung der UE erfolgte in der ENSIGN-Studie gemäß MedDRA Version 19.0 und in der ELIANA-Studie</p>				

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.

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

CR = Komplette Remission; CRi = komplette Remission mit inkompletter hämatologischer Regeneration; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D VAS = European Quality of Life-5 Dimensions visual analogue scale; 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 ELIANA bzw. ENSIGN eingeschlossen wurden); k. A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; MRD = minimale Resterkrankung; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; PT = Preferred Term; SAP = statistischer Analyseplan; SOC = System Organ Class; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE= unerwünschtes Ereignis

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

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

ca. 50 – 65 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 berücksichtigen. 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 Erwachsenen dokumentiert durch die Behandlung von > 20 Fällen mit dieser Diagnose (C91.0 nach ICD-10-GM-2018) in der Behandlungseinrichtung innerhalb von 3 Jahren und die Teilnahme an Studien der German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) oder einer vergleichbaren multizentrischen Studiengruppe.
- 1.1.2 Bei Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr: Erfüllung der Anforderungen der Richtlinie zur Kinderonkologie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA).

1.2 Umfangreiche Erfahrung in der Zelltherapie

- 1.2.1 Bei Erwachsenen dokumentiert durch Meldung von > 120 allogenen Ersttransplantationen an das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen / European Bone Marrow Transplantation Registry (DRST/EBMTR) innerhalb der 3 letzten ausgewerteten Jahre.
- 1.2.2 Bei Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr dokumentiert durch Nachweis von allogenen Transplantationen in dieser Altersgruppe durch Meldung an 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 Bei Behandlung von Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr müssen die für die Behandlungen mit Tisagenlecleucel ärztlich verantwortliche Leitung und ihre Stellvertretung Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie sein.
- 1.3.3 Anforderungen an die Qualifikation des Pflegedienstes:
 - 1.3.3.1 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.
 - 1.3.3.2 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 einrichtungsinternen 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.
- 1.3.4 Ein ausreichendes Training und dokumentierte Erfahrung des beteiligten medizinischen Personals (Ärzeschaft, 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 Bei Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr nehmen anstelle der Internisten Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie an der Tumorkonferenz teil.

2.1.3 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 einschl. 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 bzw. Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Pädiatrische 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 bzw. bei Patienten bis zum vollendeten 18. Lebensjahr durch einen Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Pädiatrische 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 Intensivstation abzusprechen.

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

² Standard Operating Procedure

³ Zytokin-Freisetzungssyndrom

⁴ CAR-T-bezogenes Enzephalopathie-Syndrom

- 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 bzw. Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Pädiatrische 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 die pharmazeutischen Unternehmer. Die 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.

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Tisagenlecleucel ^{6,7,8}	320.000,00 € ⁹
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	
Lymphozytendepletion	484,42 € - 944,62 €

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 €	4	4	324 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	2	162 €

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