

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 Axicabtagen-Ciloleucel

Vom 2. Mai 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Mai 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 21. Februar 2019 (BAnz AT 13.05.2019 B1), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel wie folgt ergänzt:**

Axicabtagen-Ciloleucel

Beschluss vom: 2. Mai 2019
In Kraft getreten am: 2. Mai 2019
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. August 2018):

YESCARTA wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Axicabtagen-Ciloleucel 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.

- a) Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

Ausmaß des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel:

Nicht quantifizierbar

- b) Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem primär mediastinalen großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

Ausmaß des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel:

Nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

a) Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

und

b) Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem primär mediastinalen großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

- Studie ZUMA-1: einarmige multizentrische Phase I/II-Studie (24-Monats-Datenschnitt: 11. August 2018)²
- Indirekter historischer Vergleich gegenüber SCHOLAR-1: internationale, retrospektive Studie bestehend aus Daten von zwei Beobachtungsstudien (MAYO und MDACC) und zwei randomisierten, kontrollierten Phase III-Studien (CORAL und LY12)

Mortalität

Endpunkt	ZUMA-1									
	Phase I ^{a)}		Phase II							
			DLBCL		TFL ³		PMBCL		Gesamt	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten ^{b)} [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten ^{b)} [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten ^{b)} [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten ^{b)} [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten ^{b)} [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Gesamtüberleben (OS)										
FAS-Population^{c)}										
	8	- ^{d)} 5 (63)	81	15,7 [11,1; n. b.] 46 (57)	21	n. e. [10,5; n. b.] 9 (43)	9	n. e. [2,9; n. b.] 3 (33)	111	17,4 [11,6; n. b.] 58 (52)
OS zu Monat	N	KM-Schätzer [95 %-KI]	N	KM-Schätzer [95 %-KI]	N	KM-Schätzer [95 %-KI]	N	KM-Schätzer [95 %-KI]	N	KM-Schätzer [95 %-KI]
6	8	- ^{d)}	81	81,5 [71,2; 88,4]	21	76,2 [51,9; 89,3]	9	88,9 [43,3; 98,4]	111	81,1 [72,5; 87,2]
12	8	- ^{d)}	81	56,8 [45,3; 66,7]	21	66,7 [42,5; 82,5]	9	66,7 [28,2; 87,8]	111	59,5 [49,7; 67,9]
18	8	- ^{d)}	81	45,7 [34,6; 56,1]	21	57,1 [33,8; 74,9]	9	66,7 [28,2; 87,8]	111	49,5 [40,0; 58,4]
24	8	- ^{d)}	81	43,2 [32,3; 53,6]	21	57,1 [33,8; 74,9]	9	66,7 [28,2; 87,8]	111	47,7 [38,2; 56,7]

¹ Daten aus dem Amendment des G-BA (veröffentlicht am 2. Mai 2019), sofern nicht anders angegeben.

² Soweit nicht anders angegeben.

³ Transformiertes folliculäres Lymphom

Mortalität: Indirekter historischer Vergleich gegenüber SCHOLAR-1

Endpunkt	ZUMA-1		SCHOLAR-1		ZUMA-1 vs. SCHOLAR-1
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten	Standardisierte Differenz [95%-KI]
Gesamtüberleben- FAS-Population^{c)}					
	116	n. e.	390	4,3	n. e. [n. e.; 17,0]
OS-Rate zu Monat	N	Überlebensrate	N	Überlebensrate	Standardisierte Differenz [95%-KI]
6	116	0,73	390	0,39	1,87 [1,60; 2,21]
12	116	0,58	390	0,21	2,82 [2,22; 3,64]
18	116	0,52	390	0,16	3,19 [2,42; 4,27]
24	116	0,50	390	0,14	3,73 [2,78; 5,14]
	N	Anzahl in die Analyse eingehender Patienten n (%)	N	Anzahl in die Analyse eingehender Patienten n (%)	Hazard Ratio ^{m)} [95%-KI] p-Wert
	116	112 (97)	390	340 (87)	0,30 [0,22; 0,41] <0,0001

Morbidität

Endpunkt	ZUMA-1					
	Kohorte 1 (DLBCL)		Kohorte 2 ^{e)} (TFL und PMBCL)		Gesamt	
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Progressionsfreies Überleben (PFS)- FAS-Population^{c)}						
Bewertet durch zentralen Gutachter^{f)}						
	81	7,3 [5,2; 14,6] 50 (62)	30	n. e. [3,0; n. e.] 13 (43)	111	9,5 [6,1; 15,4] 63 (57)

(Fortsetzung)

Endpunkt	ZUMA-1					
	Kohorte 1 (DLBCL)		Kohorte 2 ^{e)} (TFL und PMBCL)		Gesamt	
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
PFS zu Monat	N	KM-Schätzer [95 %-KI]	N	KM-Schätzer [95 %-KI]	N	KM-Schätzer [95 %-KI]
6	81	58,5 [46,8; 68,4]	30	66,5 [45,4; 81,0]	111	60,4 [50,4; 69,0]
12	81	42,9 [31,5; 53,7]	30	54,8 [34,2; 71,4]	111	45,9 [35,9; 55,2]
18	81	33,8 [23,2; 44,8]	30	50,9 [30,7; 67,9]	111	38,2 [28,6; 47,7]
24	81	33,8 [23,2; 44,8]	30	50,9 [30,7; 67,9]	111	38,2 [28,6; 47,7]

Endpunkt	ZUMA-1							
	DLBCL		TFL		PMBCL		Gesamt	
	N	Ansprechrate in % [95 %-KI] ^{g)} <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Ansprechrate in % [95 %-KI] ^{g)} <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Ansprechrate in % [95 %-KI] ^{g)} <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Ansprechrate in % [95 %-KI] ^{g)} <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Objektive Ansprechrate (ORR) – FAS-Population^{e)}								
Bewertet durch den Prüfarzt								
ORR	81	79 [69; 87] 64 (79)	21	76 [53; 92] 16 (76)	9	67 [30; 93] 6 (67)	111	77 [69; 85] 86 (77)
CR	81	- 41 (51)	21	- 14 (67)	9	- 6 (67)	111	- 61 (55)
PR	81	- 23 (28)	21	- 2 (10)	9	- 0 (0)	111	- 25 (23)

(Fortsetzung)

Endpunkt	ZUMA-1							
	DLBCL		TFL		PMBCL		Gesamt	
	N	Ansprechrates in % [95 %-KI] ^{g)} <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Ansprechrates in % [95 %-KI] ^{g)} <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Ansprechrates in % [95 %-KI] ^{g)} <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Ansprechrates in % [95 %-KI] ^{g)} <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Bewertet durch zentralen Gutachter								
ORR	81	67 [55; 77] 54 (67)	21	67 [43; 85] 14 (67)	9	78 [40; 97] 7 (78)	111	68 [58; 76] 75 (68)
CR	81	- 39 (48)	21	- 10 (48)	9	- 6 (67)	111	- 55 (50)
PR	81	- 15 (19)	21	- 4 (19)	9	- 1 (11)	111	- 20 (18)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

<i>Wurde nicht erhoben</i>

Nebenwirkungen

Endpunkt ^{h)}	Phase I ^{a)}		Phase II							
			DLBCL		TFL		PMBCL		Gesamt	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse (UE; Gesamtraten)										
UEs am Tag der Leukapherese und einen Tag danach										
UE (gesamt)	7	4 (57)	77	55 (71)	16	10 (63)	8	4 (50)	101	69 (68)
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	7	2 (29)	77	25 (32)	16	2 (13)	8	2 (25)	101	29 (29)
Schwerwiegen- de UE (SUE)	7	0 (0)	77	9 (12)	16	1 (6)	8	2 (25)	101	12 (12)
UEs ab Beginn der konditionierenden Chemotherapie bis zur Infusion von Axi-Cel										
UE (gesamt)	7	6 (86)	77	67 (87)	16	14 (88)	8	8 (100)	101	89 (88)
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	7	4 (57)	77	42 (55)	16	6 (38)	8	2 (25)	101	50 (50)
Schwerwiegen- de UE (SUE)	7	0 (0)	77	9 (12)	16	0 (0)	8	0 (0)	101	9 (9)

Endpunkt ^{h)}	Phase I ^{a)}		Phase II							
			DLBCL		TFL		PMBCL		Gesamt	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
UEs ab Beginn der Infusion von Axi-Cel bis 3 Monate nach Infusion										
UE (gesamt)	7	7 (100)	77	77 (100)	16	16 (100)	8	8 (100)	101	101 (100)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	7	7 (100)	77	75 (97)	16	15 (94)	8	7 (88)	101	97 (96)
Schwerwiegende UE (SUE)	7	3 (43)	77	33 (43)	16	9 (56)	8	3 (38)	101	45 (45)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Inzidenz $\geq 5\%$ und > 1 Ereignis auf SOC-Ebene										
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems										
	7	6 (86)	77	60 (78)	16	13 (81)	8	6 (75)	101	79 (78)
Herzerkrankungen										
	7	-	77	7 (9)	16	3 (19)	8	-	101	10 (10)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes										
	7	2 (29)	77	7 (9)	16	3 (19)	8	-	101	10 (10)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort										
	7	3 (43)	77	14 (18)	16	4 (25)	8	-	101	19 (19)
Infektionen und Infestationen										
	7	4 (57)	77	20 (26)	16	5 (31)	8	-	101	26 (26)
Untersuchungen										
	7	4 (57)	77	36 (47)	16	5 (31)	8	3 (38)	101	44 (44)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen										
	7	5 (71)	77	30 (39)	16	7 (44)	8	-	101	38 (38)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)										
	7	-	77	6 (8)	16	-	8	-	101	7 (7)
Erkrankungen des Nervensystems										
	7	4 (57)	77	20 (26)	16	7 (44)	8	2 (25)	101	29 (29)
Psychiatrische Erkrankungen										
	7	-	77	10 (13)	16	3 (19)	8	-	101	14 (14)
Erkrankungen der Niere und der Harnwege										
	7	-	77	5 (6)	16	2 (13)	8	-	101	7 (7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums										
	7	4 (57)	77	13 (17)	16	-	8	2 (25)	101	16 (16)

Endpunkt ^{h)}	Phase I ^{a)}		Phase II							
			DLBCL		TFL		PMBCL		Gesamt	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Gefäßerkrankungen										
	7	-	77	14 (18)	16	4 (25)	8	-	101	19 (19)
Schwerwiegende UE (SUE) mit Inzidenz ≥ 5% und > 1 Ereignis auf PT-Ebene										
Enzephalopathie										
	7	-	77	16 (21)	16	2 (13)	8	-	101	19 (19)
Pyrexie										
	7	-	77	7 (9)	16	-	8	-	101	8 (8)
Verwirrter Zustand										
	7	-	77	-	16	-	8	-	101	5 (5)
Febrile Neutropenie										
	7	-	77	5 (6)	16	-	8	-	101	5 (5)
Lungeninfektion										
	7	2 (29)	77	5 (6)	16	-	8	-	101	6 (6)
Pneumonie										
	7	-	77	4 (5)	16	-	8	-	101	6 (6)
Agitiertheit										
	7	-	77	-	16	2 (13)	8	-	101	-
Herzstillstand										
	7	-	77	-	16	2 (13)	8	-	101	-
UE von speziellem Interesse für identifizierte Risiken mit Inzidenz ≥ 5% und > 1 Ereignis										
Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)										
Jeglicher Schweregrad	7	6 (86)	77	73 (95)	16	13 (81)	8	8 (100)	101	94 (93)
Schweregrad ≥ 3 ⁱ⁾	7	-	77	10 (13)	16	-	8	-	101	11 (11)
Neurologische Ereignisse										
Jeglicher Schweregrad	7	6 (86)	77	50 (65)	16	12 (75)	8	4 (50)	101	66 (65)
CTCAE-Grad ≥ 3	7	4 (57)	77	22 (29)	16	6 (38)	8	3 (38)	101	31 (31)

Endpunkt ^{h)}	Phase I ^{a)}		Phase II							
			DLBCL		TFL		PMBCL		Gesamt	
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)
Thrombozytopenie ^{j)}										
Jeglicher Schweregrad	7	4 (57)	77	51 (66)	16	8 (50)	8	4 (50)	101	63 (62)
CTCAE-Grad ≥ 3	7	4 (57)	77	33 (43)	16	5 (31)	8	-	101	39 (39)
Anhaltende Thrombozytopenie ^{k)}										
Jeglicher Schweregrad	7	3 (43)	77	30 (39)	16	3 (19)	8	-	101	33 (33)
CTCAE-Grad ≥ 3	7	2 (29)	77	15 (19)	16	3 (19)	8	-	101	18 (18)
Neutropenie ^{l)}										
Jeglicher Schweregrad	7	6 (86)	77	68 (88)	16	13 (81)	8	6 (75)	101	87 (86)
CTCAE-Grad ≥ 3	7	6 (86)	77	64 (83)	16	10 (63)	8	6 (75)	101	80 (79)
Anhaltende Neutropenie ^{k)}										
Jeglicher Schweregrad	7	-	77	21 (27)	16	2 (13)	8	-	101	23 (23)
CTCAE-Grad ≥ 3	7	-	77	12 (16)	16	2 (13)	8	-	101	14 (14)
Anämie										
Jeglicher Schweregrad	7	4 (57)	77	56 (73)	16	10 (63)	8	3 (38)	101	69 (68)
CTCAE-Grad ≥ 3	7	4 (57)	77	36 (47)	16	7 (44)	8	2 (25)	101	45 (45)
Anhaltende Anämie ^{k)}										
Jeglicher Schweregrad	7	-	77	20 (26)	16	-	8	-	101	21 (21)
CTCAE-Grad ≥ 3	7	-	77	-	16	-	8	-	101	-
Infektionen										
Jeglicher Schweregrad	7	4 (57)	77	31 (40)	16	6 (38)	8	4 (50)	101	41 (41)
CTCAE-Grad ≥ 3	7	4 (57)	77	20 (26)	16	5 (31)	8	-	101	26 (26)

- a) In Phase I wurden nur Patienten mit DLBCL eingeschlossen.
- b) Bei Patienten, die nicht verstorben sind, wird die Überlebenszeit zum letzten bekannten Zeitpunkt zensiert.
- c) Die FAS-Population umfasst alle eingeschlossenen Studienteilnehmer. Ein Studienteilnehmer galt als eingeschlossen, wenn er die Einverständniserklärung unterzeichnet hat und die Leukapherese begonnen hatte.
- d) Für Phase I wurden die Todesfälle im Rahmen der Sicherheit erfasst. Die Analyse des Gesamtüberlebens war kein Ziel der Phase I, sodass KM-Schätzer nicht berichtet wurden.
- e) Eine separate Auswertung für Patienten mit TFL und PMBCL liegt nicht vor.
- f) Angaben aus dem Addendum zum Studienbericht der ZUMA-1-Studie zum Datenschnitt vom 11. August 2018. Für die Bewertung durch den zentralen Gutachter wurden Patienten, die eine Stammzelltransplantation vor der dokumentierten Progression erhalten haben, zensiert.
- g) Nach Clopper-Pearson-Methode.
- h) Die Erhebung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 21.0 (Datenschnitt 11. August 2018). Die Einstufung des Schweregrads von UE erfolgte nach den CTCAE Version 4.03. UE beziehen sich auf therapiebedingte UE definiert als alle UE, die nach Beginn der lymphozytendepletierenden Chemotherapie auftraten. Eine vollumfängliche Erfassung der UE erfolgte bis Monat 3 nach Infusion, danach wurden bis Monat 24 nur noch ausgewählte UE erfasst. Dazu gehörten: neurologische Ereignisse, hämatologische Ereignisse, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und sekundäre Malignitäten.
- i) Gemäß CRS Grading Scale nach Lee et al., 2014.
- j) Thrombozytopenie wurde mittels der SMQ hämatopoetische Thrombozytopenie identifiziert.
- k) Anhaltende Zytopenien wurden definiert als die längste konsekutive Periode der Zytopenie von ≥ 30 Tagen.
- l) Neutropenie schließt die PTs febrile Neutropenie, Neutropenie und Neutrophilenzahl vermindert ein.
- m) Stratifizierter Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Kovariaten Therapierefraktärität und Stammzelltransplantation.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CR = Komplette Remission; CRS= Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLBCL = diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; HR = Hazard Ratio; 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; SMQ = Standardised MedDRA Query; SOC = System Organ Class; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TFL = transformiertes folliculäres Lymphom; UE= unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

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

- a) Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien
ca. 440 – 700 Patienten
- b) Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem primär mediastinalen großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien
ca. 5 - 9 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 YESCARTA® (Wirkstoff: Axicabtagen-Ciloleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. März 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yescarta-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 Axicabtagen-Ciloleucel 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 Axicabtagen-Ciloleucel in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

B. Weitere Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Axicabtagen-Ciloleucel 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 Axicabtagen-Ciloleucel nach Maßgabe der nachfolgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung erfolgen kann. Danach darf Axicabtagen-Ciloleucel 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, C85.1 oder C85.2 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 Axicabtagen-Ciloleucel 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 Axicabtagen-Ciloleucel 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 Axicabtagen-Ciloleucel 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 Lymphompatienten hat und an der einrichtungsinternen Schulung für die Behandlung von Patienten mit Axicabtagen-Ciloleucel 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 (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 Axicabtagen-Ciloleucel 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 Axicabtagen-Ciloleucel 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 SOPs⁴ 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 SOPs⁴ für die klinische, apparative und laborchemische Überwachung zur Früherkennung von CRS⁵ und CRES⁶ 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 Axicabtagen-Ciloleucel 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.

2.7 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)

⁴ Standard Operating Procedure

⁵ Zytokin-Freisetzungssyndrom

⁶ CAR-T-bezogenes Enzephalopathie-Syndrom

- 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-Institutes⁷ 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 Axicabtagen-Ciloleucel 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 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

⁷ 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.

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 Axicabtagen-Ciloleucel. Die Geltung anderer Regelungen des G-BA bleibt unberührt, sofern diese den Mindestanforderungen nicht entgegenstehen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Axicabtagen-Ciloleucel ^{8,9,10}	389.130,00 € ¹¹
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	
Lymphozytendepletion	748,89 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 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 €

⁸ Angaben des Unternehmers zum Abgabepreis aus Modul 3 des Dossiers.

⁹ Da die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels gemäß §4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

¹⁰ Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel YESCARTA[®].

¹¹ Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wird das Arzneimittel YESCARTA[®] ab dem 1. April 2019 ohne Umsatzsteuer in Rechnung gestellt. Derzeit liegt jedoch keine rechtsverbindliche Auskunft einer Finanzbehörde zur Umsatzsteuerbefreiung von YESCARTA[®] vor.

b) Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem primär mediastinalen großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Axicabtagen-Ciloleuce ^{8,9,10}	389.130,00 € ¹¹
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	
Lymphozytendepletion	748,89 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 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 €

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. Mai 2019 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Mai 2022 befristet.

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

Berlin, den 2. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken