



zum 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels.....	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel (Kymriah®) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens	4
2.1.3	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses	10
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	12
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	13
2.4	Therapiekosten	22
3.	Bürokratiekosten	24
4.	Verfahrensablauf	24

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Tisagenlecleucel ist der 15. September 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 14. September 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Tisagenlecleucel zur Behandlung des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Dezember 2018 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G18-11) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel (Kymriah®) gemäß Fachinformation

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.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel wie folgt bewertet:

Der G-BA stuft das Ausmaß des allein aus rechtlicher Sicht nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V zu unterstellenden Zusatznutzens von Tisagenlecleucel als Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies derzeit nicht zulässt.

Begründung:

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie liegen die Ergebnisse der einarmigen pivotalen Phase II-Studie JULIET, die supportive Fall-Serie von Schuster et al. von 2017² sowie indirekte Vergleiche gegenüber historischen Kontrollen vor.

Fall-Serie von Schuster et al. (2017)

In der Fall-Serie von Schuster et al. (2017) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Tisagenlecleucel in 23 Patienten mit DLBCL untersucht. Für diese Fall-Serie fehlen relevante Informationen bezüglich der Studienmethodik (z.B. Operationalisierung der Endpunkte) und der Studiencharakteristika (z.B. Studienverlauf, Protokollverletzungen). Darüber hinaus ist unklar, wie groß der Anteil der Patienten mit nachweisbarer Erkrankung nach Primärtherapie ist. Diese Patienten sind nicht von dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel umfasst. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten wird die Fall-Serie von Schuster et al. von 2017 für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Studie JULIET

Bei der Studie JULIET handelt es sich um eine einarmige, multizentrische Phase II-Studie zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tisagenlecleucel bei erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL.

Die JULIET-Studie enthält zwei Patientenkohorten. In die Hauptkohorte wurden Patienten eingeschlossen, welche Tisagenlecleucel aus der amerikanischen Produktionsstätte erhielten, wogegen Kohorte A aus Patienten besteht, für die Tisagenlecleucel in der europäischen

² Schuster et al. (NCT02030834): „Phase IIa study of redirected autologous T cells engineered to contain ANTI-CD19 attached to TCRζ and 4-1BB signalling domains in patients with chemotherapy relapsed or refractory CD19+ Lymphomas“

Produktionsstätte hergestellt wurde. Da es sich bei der vorliegenden Studie zu Tisagenlecleucel um eine offene und nicht-randomisierte Phase II-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential für alle Endpunkte ausgegangen.

Die Studie wird an 27 Studienzentren in Amerika, Australien, Asien und Europa durchgeführt und ist derzeit noch laufend. Tisagenlecleucel wurde im Rahmen einer einmaligen intravenösen Infusion appliziert. Eine wiederholte Gabe von Tisagenlecleucel war in der Studie nicht vorgesehen. Die Patienten wurden nach Erhalt der Tisagenlecleucel-Infusion im Rahmen der primären, sekundären oder Überlebens-Nachbeobachtung monitoriert.

Der pharmazeutische Unternehmer legt insgesamt vier Datenschnitte der JULIET-Studie vor (8. März 2017, 6. September 2017, 8. Dezember 2017, 21. Mai 2018). Mit Ausnahme der primären Analyse vom 8. März 2017 waren diese nicht a priori geplant. Nach Auskunft des pharmazeutischen Unternehmers erfolgten die Datenschnitte vom 6. September und 8. Dezember 2017 nach Absprache mit der europäischen Zulassungsbehörde und der Datenschnitt vom 21. Mai 2018 für das japanische Zulassungsverfahren. Der Einschluss der Patienten in die JULIET-Studie und die Verabreichung der ausstehenden Infusionen für bereits eingeschlossene Patienten war erst zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes vom 21. Mai 2018 abgeschlossen. In seinem Dossier berichtet der pharmazeutische Unternehmer die drei aktuelleren Datenschnitte als Zusatzanalysen. Jedoch fehlen für diese Datenschnitte wichtige Angaben zum Verlauf und zur Durchführung der JULIET-Studie zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnittes. So war anhand der vorgelegten Zusatzanalysen kein ganzheitlicher Überblick über den Studienverlauf und den Patientenfluss zum jeweiligen Datenschnitt möglich. Darüber hinaus fehlen Angaben zur verabreichten Begleitmedikation (z.B. Brückenchemotherapie, Chemotherapie zur Lymphozytendepletion), Angaben zur Nachbeobachtungszeit der unerwünschten Ereignisse sowie eine Übersicht der Protokollverletzungen und Protokolländerungen zum jeweiligen Datenschnitt.

Im Rahmen seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer Angaben zum Patientenfluss der Studie vor Verabreichung der Tisagenlecleucel-Infusion für alle Datenschnitte nach. Es sind allerdings für die Datenschnitte vom 6. September 2017, 8. Dezember 2017 und 21. Mai 2018 weiterhin keine Angaben zu Protokolländerungen und Protokollverletzungen, zum Studienverlauf nach Verabreichung von Tisagenlecleucel, zu verabreichten Begleitmedikationen, zur medianen Beobachtungsdauer der verschiedenen Nachbeobachtungsphasen der Studie und zur medianen Beobachtungsdauer der Nachbeobachtung für unerwünschte Ereignisse vorhanden.

Im Nachgang zur mündlichen Anhörung legt der pharmazeutische Unternehmer weitere Angaben zum Datenschnitt vom 21. Mai 2018 vor (Protokolländerungen, Protokollverletzungen, mediane Dauer der Nachbeobachtung für unerwünschte Ereignisse). Zum Patientenfluss nach Tisagenlecleucel-Infusion reicht der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich Angaben zur Anzahl der Patienten, die die Nachbeobachtung abgebrochen haben, sowie die Gründe für den Abbruch der Nachbeobachtung ein. Es geht aus den Unterlagen nicht hervor, ob sich die Angaben auf die Gesamtnachbeobachtung oder eine bestimmte Nachbeobachtungsphase (z.B. primär, sekundär) beziehen. Es bleibt somit unklar in welcher Nachbeobachtungsphase sich die Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnittes befanden, wie viele Patienten die jeweilige Nachbeobachtungsphase abgebrochen haben und was die jeweiligen Abbruchgründe waren. Darüber hinaus fehlen weiterhin konkrete Angaben zu verabreichten Begleitmedikationen, zur medianen Zeit zwischen Screening und Tisagenlecleucel-Infusion bzw. zwischen Studieneinschluss und Tisagenlecleucel-Infusion, zur medianen Dauer der Nachbeobachtung ab dem Zeitpunkt der Tisagenlecleucel-Infusion und zur medianen Dauer der verschiedenen Nachbeobachtungsphasen. Zu dem primären

Datenschnitt vom 8. März 2017 wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine weiteren Unterlagen nach der mündlichen Anhörung nachgereicht.

Da der Studienverlauf und die Studiendurchführung der JULIET-Studie zu den Datenschnitten vom 6. September 2017, 8. Dezember 2017 und 21. Mai 2018 nicht vollständig nachvollzogen werden können, sind diese Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Für den Datenschnitt vom 8. März 2017 liegt ein Studienbericht vor. Es fehlen Angaben zur medianen Dauer der sekundären Nachbeobachtungsphase und der Überlebensnachbeobachtung sowie die mediane Dauer für die Nachbeobachtung der unerwünschten Ereignisse. Zudem sind diese Daten aufgrund der zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossenen Rekrutierung der Patienten in die JULIET-Studie und der sehr kurzen medianen Nachbeobachtungsdauer von nur 3,71 Monaten mit starken Unsicherheiten behaftet.

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnittes vom 8. März 2017 waren 147 Patienten in die Studie eingeschlossen (ITT-Population (Enrolled Set)). Zwischen dem Einschluss in die Studie und dem Erhalt der Tisagenlecleucel-Infusion lagen im Median 54 Tage. Von den eingeschlossenen Patienten hatten 43 Patienten die Studie vor Erhalt der Tisagenlecleucel-Infusion abgebrochen. Das entspricht in etwa 30 % der Studienpopulation. Die Gründe für den Studienabbruch waren größtenteils Tod und die Entscheidung des Arztes. Für 5 eingeschlossene Patienten stand zum Zeitpunkt des Datenschnittes die Infusion noch aus. Somit wurden 99 Patienten mit Tisagenlecleucel behandelt. Alle Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben, werden in der JULIET-Studie als „Full Analysis Set“ (FAS) bzw. Safety Set definiert und im Folgenden als FAS-Population bezeichnet.

Nach Studieneinschluss folgte eine mehrwöchige Prä-Infusionsphase in der die Patienten zur Stabilisierung der Erkrankung eine oder mehrere Brückenchemotherapie(n) bis zur Fertigstellung und Infusion von Tisagenlecleucel erhalten konnten. Dies war für etwa 90 % der FAS-Population der Fall. Informationen zum Erhalt einer Brückenchemotherapie für die ITT-Population sind nicht vorhanden. Die am häufigsten verabreichten Wirkstoffe waren Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Etoposid, Cytarabin, Cisplatin und Cyclophosphamid. Danach schloss sich die Lymphozytendepletionsphase an, in der dem Patienten 2 bis 14 Tage vor der Infusion von Tisagenlecleucel eine lymphozytendepletierende Chemotherapie verabreicht wurde. Bezogen auf die ITT-Population erhielten 95 Patienten eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion. 73 Patienten erhielten eine Therapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid und 19 Patienten eine Therapie mit Bendamustin. Für drei Patienten liegen keine Informationen zu verabreichten Wirkstoffen vor.

Zum Datenschnitt vom 8. März 2017 befanden sich 40 Patienten der FAS-Population in der primären Nachbeobachtungsphase und 59 Patienten hatten diese abgebrochen. Von den 59 Patienten, die die primäre Nachbeobachtung abgebrochen hatten, traten 36 Patienten in die sekundäre Nachbeobachtungsphase ein. Hauptgründe für den Abbruch der primären Nachbeobachtung waren Tod (n = 10) und Krankheitsprogression (n = 45). Im weiteren Studienverlauf brachen 12 Patienten die sekundäre Nachbeobachtung ab, hauptsächlich aufgrund von Todesereignissen (n = 10). Zum Zeitpunkt des primären Datenschnittes befanden sich 7 Patienten in der Überlebens-Nachbeobachtung und 2 Patienten in der Studie CTL019A2205B zur Langzeitnachbeobachtung. Für 7 Patienten der FAS-Population ist unklar, in welcher Nachbeobachtungsphase sich diese Patienten befanden oder ob sie ohne weitere Nachbeobachtung aus der JULIET-Studie ausgeschieden sind. Angaben zur medianen Beobachtungszeit der einzelnen Nachbeobachtungsphasen liegen nicht vor.

Antineoplastischen Therapien nach der Tisagenlecleucel-Infusion umfassten größtenteils monoklonale Antikörper in 22,2 % der Patienten (inklusive Nivolumab und Rituximab) sowie verschiedene Zytostatika. Der Anteil von Patienten mit einer Stammzelltransplantation (SZT) nach Tisagenlecleucel-Infusion ist im Studienbericht in den Patient Data Listings enthalten, welche jedoch nicht verfügbar waren. In der neuesten Publikation zur JULIET-Studie von Schuster et al.³, welche sich auf den Datenschnitt vom 8. Dezember 2017 bezieht, wird auf 6 Patienten verwiesen, welche aufgrund eines mangelnden Ansprechens auf Tisagenlecleucel eine hämatopoetische SZT erhalten haben (5 Patienten mit allogener SZT und 1 Patient mit autologer, gefolgt von einer allogenen SZT).

Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit des Produktes und die damit häufig verbundene Verabreichung einer Brückenchemotherapie als auch die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der ITT-Population adäquat abbilden. Die Betrachtung der ITT-Population bezieht zudem die Tatsache mit ein, dass für einen Teil der stark vortherafierten und häufig schnell progredienten Patienten eine möglicherweise schneller verfügbare, alternative Behandlungsoption durch die Wartezeit auf Tisagenlecleucel nicht zur Verfügung stand. Die Problematik des verhältnismäßig langen Zeitraums zwischen Studieneinschluss und Tisagenlecleucel-Infusion wurde auch im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens vor dem Hintergrund des Krankheitszustandes der hier betrachteten Patienten diskutiert. Die Herstellungszeit betrug in der JULIET-Studie zwischen 30 und 357 Tagen (Median 54 Tage). Durch diesen langen Herstellungszeitraum und dem damit verbundenen hohen Anteil an Patienten, die bereits vor Infusion aus der JULIET-Studie ausgeschieden sind (30 % der Studienpopulation), ist es wahrscheinlich, dass die Betrachtung der Studienergebnisse auf Basis der infundierten Patienten (FAS-Population) einem verzerrenden Selektionseffekt unterliegt. So zeigen sich Unterschiede der Patientencharakteristika der FAS-Population im Vergleich zu denen der ITT-Population. Die FAS-Population ist tendenziell jünger, hat einen besseren Performance Status und weniger Patienten mit >5 Vortherafiere. Hinsichtlich des IPI sind in der FAS-Population im Vergleich zur ITT-Population etwa 10 % mehr Patienten mit einem günstigeren Risikoscore von < 2 enthalten.

Zusätzlich zu den großen Unsicherheiten des verwertbaren Datenschnittes vom 8. März 2017 aufgrund der nicht abgeschlossenen Rekrutierung und der sehr kurzen medianen Nachbeobachtungszeit sind im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers für diesen Datenschnitt für das Gesamtüberleben keine Überlebenszeitanalysen unter Berücksichtigung der ITT-Population aufgeführt. Für den Datenschnitt vom 8. Dezember 2017 liegen Auswertungen zum Gesamtüberleben für die ITT-Population im EPAR⁴ vor, jedoch ist dieser Datenschnitt aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Zudem reicht der pharmazeutische Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahme Analysen zum Gesamtüberleben der ITT-Population zum Datenschnitt vom 21. Mai 2018 ein. Jedoch fehlen hierzu Angaben zu den Zensierungsgründen sowie deren Häufigkeit und die Anzahl der Todesfälle kann anhand der nachgereichten Unterlagen zum Patientenfluss nach Tisagenlecleucel-Infusion nicht nachvollzogen werden. Im Nachgang zur mündlichen Anhörung verweist der pharmazeutische Unternehmer bezüglich der Zensierungsgründe auf den Studienbericht zum primären Datenschnitt vom 8. März 2017 und auf die Publikation von Schuster et al.³ Die Publikation von Schuster et al. bezieht sich jedoch

³ Schuster S.J. et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2019.

⁴ European Public Assessment Report- Kymriah (19.09.2018)

auf den Datenschnitt vom 8. Dezember 2017. Somit liegen für die ITT-Population keine Angaben zur Häufigkeit der Zensierungsgründe für den Datenschnitt vom 21. Mai 2018 vor. Überlebenszeitanalysen für die ITT-Population bezogen auf den einzigen für die Nutzenbewertung verwertbaren Datenschnitt vom 8. März 2017 reicht der pharmazeutische Unternehmer nicht nach.

Zu beanstanden ist, dass vom pharmazeutischen Unternehmer nicht alle als notwendig erachteten Informationen zu dem aktuellsten Datenschnitt vorgelegt wurden, obschon in der am 17. Dezember 2018 veröffentlichten Nutzenbewertung als auch in der mündlichen Anhörung am 29. Januar 2019 auf die Defizite der vom pharmazeutischen Unternehmer aufbereiteten Datengrundlage hingewiesen worden ist. Insgesamt können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.

Historische Vergleiche

Der pharmazeutischen Unternehmer legt für die Wirksamkeitsendpunkte der JULIET-Studie indirekte historische Vergleiche vor. Die im Dossier vorgelegten Daten zur historischen Vergleichspopulationen stammen aus den zwei Studien SCHOLAR-1 und CORAL. Darüber hinaus stellt der pharmazeutische Unternehmer mit seiner Stellungnahme auf einen indirekten historischen Vergleich zu Patientendaten der Studie von Eyre et al. ab.

Studie SCHOLAR-1

Die Studie SCHOLAR-1 ist eine internationale, retrospektive Studie, die Patientendaten aus insgesamt vier Studien umfasst.

Bei den Daten der „MD Anderson Cancer Center (MDACC)“-Studie und der Studie des „Specialized Program of Research Excellence (SPORE)“ der „Mayo Clinic and University of Iowa“ (MC/IA) handelt es sich um Beobachtungsstudien. In die MDACC-Studie wurden Patienten mit r/r DLBCL und TFL nach zwei vorangegangenen Therapielinien eingeschlossen. Die vorangegangenen Therapielinien mussten eine Rituximab-haltige Chemotherapie und ein Salvage-Platin-haltige Chemotherapie umfassen. In die MC/IA-Studie wurden Patienten mit neu diagnostiziertem Lymphom eingeschlossen und deren Behandlung bzw. Krankheitsstatus prospektiv dokumentiert.

Zudem enthält die SCHOLAR-1 Studie Daten aus der Follow-Up Phase von zwei randomisierten, kontrollierten Phase III-Studien. In die Studie LY.12 der „National Cancer Institute of Canada (NCIC) Cancer Trials Group (CTG)“ wurden Patienten mit einem Rezidiv nach einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie eingeschlossen. Die Studienmedikation bestand aus zwei verschiedenen Salvage-Chemotherapie-Regimen. Die Phase III-Studie CORAL (Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma) der „French Lymphoma Academic Research Organization (LYSARC)“ beinhaltet Patienten mit einem nach einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie primär rezidivierten DLBCL. Die Studienmedikation bestand auch in dieser Studie aus zwei verschiedenen Salvage-Chemotherapie-Regimen mit dem Ziel im Anschluss eine konsolidierende autologe SZT durchzuführen. Nach der SZT erfolgte eine weitere Randomisierung auf beobachtendes Abwarten oder eine Erhaltungstherapie mit Rituximab.

Entsprechend der vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Kriterien für die Selektion der historischen Vergleichspopulation sind auch Patienten der SCHOLAR-1-Studie mit primär refraktärem DLBCL umfasst (etwa 28 % der Studienpopulation). Diese Patientenpopulation liegt außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes von Tisagenlecleucel. In der SCHOLAR-1 Studie wurden zwar Subgruppenanalysen für das

Merkmal „Anzahl der Vortherapien“ durchgeführt, jedoch liegen keine Baseline-Charakteristika für die spezifische Patientenpopulation mit mindestens 2 Vortherapien vor. Der pharmazeutische Unternehmer adressiert in seiner Stellungnahme die Nachreichung des historischen Vergleichs zur SCHOLAR-1-Studie mit Ausschluss der primär rezidierten Patienten, reicht jedoch weiterhin keine Patientencharakteristika für die so selektierte historische Vergleichspopulation ein. Daher bleibt unklar, ob die Patientenpopulation der SCHOLAR-1 Studie ohne Berücksichtigung der Patienten mit primär refraktärem DLBCL mit den Patientencharakteristika der JULIET-Studie hinreichend vergleichbar ist. Bei Betrachtung der Gesamtpopulation der SCHOLAR-1 Studie zeigen sich relevante Unterschiede zu den Patientencharakteristika der JULIET-Studie, beispielsweise bezüglich des ECOG Performance Status, des IPI-Wertes und der Anzahl vorheriger Therapielinien.

Studie CORAL

Die Phase III-Studie CORAL stellt eine der vier Studien dar, aus der die Patientendaten in die oben beschriebene SCHOLAR-1 Studie eingehen. Die CORAL-Studie umfasst Patienten mit einem primär rezidierten DLBCL, welche im Rahmen der Studie in der zweiten Therapielinie eine Salvage-Chemotherapie (R-ICE⁵ oder R-DHAP⁶), mit dem Ziel im Anschluss eine autologe SZT durchzuführen, erhielten. Von den 481 eingeschlossenen Patienten konnten 255 einer autologen SZT zugeführt werden. Diese Patienten wurden erneut randomisiert und erhielten entweder eine Erhaltungstherapie mit Rituximab oder wurden ausschließlich beobachtet. Die Studie wurde zwischen Juli 2003 und Juni 2008 in Studienzentren in Amerika, Australien und Europa durchgeführt.

In dem vorgelegten historischen Vergleich des pharmazeutischen Unternehmers werden zum einen die Patienten der CORAL-Studie betrachtet, welche nach Durchführung der autologen SZT ein Rezidiv erlitten ($n = 71$) und somit eine Drittlinientherapie benötigten. Zum anderen werden Patienten berücksichtigt, die im Rahmen der Studie keine autologe SZT erhalten haben und für die Daten bezüglich der Drittlinientherapie verfügbar waren ($n = 203$). Die Erhebung der Daten für die Drittlinienchemotherapie wurde retrospektiv im Rahmen eines Protokollamendments der CORAL-Studie definiert und separat publiziert. Die Methodik und der Zeitpunkt der retrospektiven Datenerhebung kann anhand der vorliegenden Informationen nicht nachvollzogen werden. Die Publikation der Daten erfolgte erst in den Jahren 2016⁷ und 2017⁸. Somit lagen zwischen Studienende und Datenerhebung 8 bzw. 9 Jahre. Es ist unklar, wieviel Zeit zwischen dem Auftreten der Ereignisse und deren Dokumentation lag, welche Bemühungen durchgeführt wurden um Datenvollständigkeit zu erreichen und wie Zensierungen vorgenommen wurden. Dies führt zu Unsicherheiten bezüglich der Datenvalidität. Zusätzlich bestehen hinsichtlich der Patientencharakteristika (z.B. Vortherapie, IPI-Wert) und der Dauer der Nachbeobachtung (3,71 Monate vs. 32,8 Monate) relevante Unterschiede zwischen den Studien JULIET und CORAL.

Unabhängig von der fraglichen Vergleichbarkeit und Datenvalidität der CORAL-Studie bestehen auch methodische Mängel. In den beiden Studien liegen unterschiedliche Definitionen des Endpunktes Gesamtüberleben vor. Während in der CORAL-Studie bereits die Zeit ab Versagen der Salvage-Chemotherapie bzw. ab dem Zeitpunkt des Rezidivs betrachtet wird, zählt gemäß der Operationalisierung in der JULIET-Studie erst die Zeit ab der Infusion von Tisagenlecleucel für die FAS-Population bzw. ab dem Einschluss in die Studie für die ITT-

⁵ Rituximab in Kombination mit Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid

⁶ Rituximab in Kombination mit Dexamethason, Hochdosis-Cytarabin und Cisplatin

⁷ Van den Neste et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant*. 2016; 51 (1):51-57.

⁸ Van den Neste et al. Outcome of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplant: an analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52 (2):216-221.

Population. Somit haben die Patienten der JULIET-Studie formal einen Zeitraum in dem das Ereignis Tod bedingt durch die unterschiedliche Definition des Gesamtüberlebens nicht auftreten kann. Der pharmazeutische Unternehmer führt in seiner Stellungnahme aus, dass die Zeit zwischen Rezidiv der Patienten und dem Einschluss in die JULIET-Studie im Median bei etwa 2,3 Monaten liegt. Hierdurch ergibt sich eine erhebliche Verzerrung des indirekten Vergleiches, da in diesem Zeitraum bereits etwa 20 % der Studienpopulation der CORAL-Studie verstorben waren.

Vor dem Hintergrund der oben angemerkten defizitären Datenlage zur Studie JULIET kann deren Vergleichbarkeit mit der für den indirekten Vergleich herangezogenen CORAL-Studie derzeit nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilt werden.

Studie von Eyre et al.

In seiner Stellungnahme adressiert der pharmazeutische Unternehmer zudem einen indirekten historischen Vergleich mit der Studie von Eyre et al. von 2016⁹. Hierbei handelt es sich um eine in Großbritannien durchgeführte, retrospektive, multizentrische Studie, welche 92 Patienten umfasst, die zur Behandlung eines r/r DLBCL Pixantron in der dritten oder späteren Therapielinie erhalten haben. Für diese historische Patientenpopulation ist die Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika nicht gegeben bzw. unklar. Die Patienten in der Studie von Eyre et al. sind im Median etwa 10 Jahre älter als die Patienten der JULIET-Studie und es sind prozentual mehr Patienten mit einem ungünstigen IPI-Wert von ≥ 2 enthalten. Die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen bezüglich prognostisch relevanter Mutationen und des molekularen Subtyps kann aufgrund fehlender Informationen nicht beurteilt werden.

Fazit zu den vorgelegten historischen Vergleichen

In der Gesamtschau der vorgelegten indirekten Vergleiche liegen neben den beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der historischen Kontrollpopulationen auch auf der Seite der mit Tisagenlecleucel behandelten Patientenpopulation erhebliche Unsicherheiten aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus der JULIET-Studie vor. Daher können unter Berücksichtigung der derzeit vorliegenden Daten keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel auf Grundlage der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche abgeleitet werden.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel für die Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms liegen aus der pivotalen einarmigen Phase-II Studie JULIET Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Die vorgelegte Datenlage zur JULIET-Studie ist defizitär. Zu den aktuellen Datenschnitten fehlen elementare Informationen zur Studiendurchführung und zum Studienverlauf, sodass diese Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind. Die Daten des für die Nutzenbewertung verwertbaren primären Datenschnittes vom 8. März 2017 sind wegen der nicht abgeschlossenen Rekrutierung der Patienten und der sehr kurzen medianen Nachbeobachtungszeit mit großen Unsicherheiten behaftet. Zudem liegen zu diesem Datenschnitt keine Überlebenszeitanalysen für das Gesamtüberleben unter Berücksichtigung der ITT-Population vor. Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen

⁹ Eyre et al. Results of a multicentre UK-wide retrospective study evaluating the efficacy of pixantrone in relapsed, refractory diffuse large B cell lymphoma. Br J Haematol. 2016 Jun;173(6):896-904.

die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit des Produktes und die damit häufig verbundene Verabreichung einer Brückenchemotherapie als auch die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der ITT-Population adäquat abbilden. Insgesamt können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.

Für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel legt der pharmazeutische Unternehmer indirekte Vergleiche gegenüber verschiedenen historischen Kontrollen vor.

Auf Basis der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche können aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus der JULIET-Studie sowie weiterer Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien, derzeit keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel abgeleitet werden.

Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel allein aus rechtlicher Sicht auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

2.1.3 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:

Auf Basis der pivotalen einarmigen Phase II-Studie JULIET können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden. Mit der vorliegenden Befristung soll ermöglicht werden eine aussagekräftigere Datenlage, auch hinsichtlich potentiell weitergehender Erkenntnisse zu patientenrelevanten Endpunkten bei der Behandlung mit Tisagenlecleucel, in die Nutzenbewertung einzubeziehen.

Auflagen der Befristung

Für die erneute Nutzenbewertung soll ein Datenschnitt der JULIET-Studie zum 1. Juli 2019 durchgeführt und ein Bericht über die Studienergebnisse zu diesem Datenschnitt vorgelegt werden. Dieser Bericht soll die zum Datenschnitt verfügbaren Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten, zu Patientencharakteristika, zum Patientenfluss und zum Studienverlauf sowohl für die FAS- als auch die ITT-Population vollständig abbilden.

Darüber hinaus sollte geprüft und dargelegt werden, inwieweit für die erneute Nutzenbewertung eine über die Zulassungsbegründende Studie hinausgehende Evidenz vorliegt, z.B. auch aus Beobachtungsstudien, die zu einem relevanten weitergehenden Erkenntnisgewinn für die Nutzenbewertung beitragen könnte.

Hinsichtlich eines indirekten Vergleiches sollte geprüft und dargelegt werden, inwieweit eine sich gegebenenfalls zwischenzeitlich weiterentwickelte Daten- und Informationslage für einen

indirekten Vergleich herangezogen werden kann, unter Berücksichtigung der in der vorliegenden Bewertung angebrachten Kritikpunkte zum vorgelegten indirekten Vergleich.

Hierfür erachtet der G-BA eine Befristung des Beschlusses bis zum 15. März 2020 als angemessen.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für Tisagenlecleucel erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für Tisagenlecleucel aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 6 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Kymriah® mit dem neuen Wirkstoff Tisagenlecleucel. Tisagenlecleucel hat eine Zulassung als Orphan Drug. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „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.“

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Studienergebnisse der einarmigen Phase II-Studie JULIET, die supportive Fall-Serie von Schuster et al. (2017) sowie nicht-adjustierte indirekte Vergleiche gegenüber verschiedenen historischen Kontrollstudien vor.

Die Fall-Serie von Schuster et al. wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da unter anderem relevante Informationen zur Studienmethodik und Studiencharakteristika fehlen.

Zur pivotalen einarmigen Studie JULIET liegt eine defizitäre Datenlage vor. Für die aktuelleren Datenschnitte fehlen notwendige Informationen zum Studienverlauf und zur Studiendurchführung, sodass diese für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind. Bei dem für die Nutzenbewertung verwertbaren Datenschnitt vom 8. März 2017 sind die Daten aufgrund der sehr kurzen medianen Nachbeobachtungszeit und der nicht abgeschlossenen Rekrutierung der Patienten mit starken Unsicherheiten behaftet. Hinzu kommt, dass für diesen Datenschnitt keine Überlebenszeitanalysen für das Gesamtüberleben bezogen auf die ITT-Population vorliegen. Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit des Produktes und die damit häufig verbundene Verabreichung einer Brückenchemotherapie als auch die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der ITT-Population adäquat abbilden. Insgesamt können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.

Auf Basis der vorgelegten indirekten historischen Vergleiche können aufgrund der vorliegenden defizitären Datenlage aus der JULIET-Studie sowie weiterer Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien, derzeit keine hinreichend validen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel abgeleitet werden.

In der Gesamtschau wird allein aus rechtlicher Sicht ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

Der Beschluss ist bis zum 15. März 2020 befristet.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Quellen bei der Bestimmung der Ober- und Untergrenzen für die Anzahl neu diagnostizierter Patienten mit DLBCL schließen auch Patienten mit anderen Formen des diffusen B-Zell-Lymphoms ein. Zudem ist die Übertragbarkeit der ermittelten Inzidenzrate auf den deutschen Versorgungskontext unsicher, da nur eine der verwendeten Quellen auch Ergebnisse eines deutschen Registers enthält.

Für die Bestimmung des Vorliegens eines Rezidivs oder Refraktärität auf die Erstlinientherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer die Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) heran. Die Angaben der Leitlinie beziehen sich jedoch nur auf das Ereignis Rezidiv. Weiterhin lässt sich der Quelle nicht entnehmen, dass sich der Anteilswert auf die Erstlinientherapie bezieht. Zudem geht aus der Leitlinie die Methodik für die Bestimmung des aufgeführten Anteilswertes von 30 % und die zugehörige Beobachtungsdauer nicht hervor.

Bei der Ermittlung des Anteils der für eine autologe SZT ungeeigneten Patienten schließt der pharmazeutische Unternehmer auch sehr alte Patienten (über 80 Jahre) mit ein, die jedoch nicht Teil der Zielpopulation von Tisagenlecleucel sind.

Bei der Bestimmung des Vorliegens eines Rezidivs auf eine Zweitlinien-Chemotherapie bei Transplantations-ungeeigneten Patienten bezieht sich der ermittelte Anteilswert aus der verwendeten Publikation von El Gnaoui et al. nicht ausschließlich auf die Zweitlinientherapie. Zudem ist unsicher, inwieweit die Patientenpopulation dieser Studie dem deutschen Versorgungskontext entspricht, da ausschließlich Patienten mit einem CD20-positivem DLBCL eingeschlossen wurden und 35 % der Patienten mit biologischen bzw. experimentellen Therapien vorbehandelt waren. Darüber hinaus ist die Patientenzahl mit nur $n = 33$ gering und die mediane Beobachtungsdauer mit 28 Monaten begrenzt. Durch die kurze Beobachtungszeit ist tendenziell von einer Unterschätzung des Anteilswertes auszugehen, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass bei einer längeren Beobachtung weitere Patienten ein Rezidiv entwickeln.

In einem weiteren Rechenschritt verwendet der pharmazeutische Unternehmer die Studie CORAL um den Anteilswert der Patienten mit einer Refraktärität auf die Zweitlinientherapie zu bestimmen. Hierfür zieht er den Umkehrwert der Patienten heran, die auf die Zweitlinientherapie eine Remission erreichten. Dabei berücksichtigt der Unternehmer sowohl Patienten mit einer CR als auch einer PR. Diese Vorgehensweise ist nicht adäquat, da Sterbefälle nicht einbezogen werden. Der so ermittelte Anteilswert von 37 % bezieht er auf Patienten, die für eine autologe SZT geeignet sind und Patienten, die für die autologe SZT nicht infrage kommen. Die Annahme, dass der Anteilswert auf beide Patientenpopulationen übertragbar ist, ist mit Unsicherheiten behaftet. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt weiterhin keine Patienten, die ein Rezidiv oder eine Refraktärität auf eine spätere Therapielinie zeigen, was tendenziell zu einer Unterschätzung führt.

Für die Bestimmung des Anteils der Patienten, die trotz Remission in der Zweitlinientherapie keine autologe SZT erhalten und der Patienten, die nach der autologen SZT ein Rezidiv erleiden, trifft der pharmazeutische Unternehmer verschiedene Annahmen bezüglich der Anteilswerte der Patienten, welche nicht nachvollziehbar sind und für die keine Begründung vorliegt.

In der Gesamtbetrachtung sind die ermittelten Patientenzahlen mit Unsicherheiten behaftet und stellen tendenziell eine Unterschätzung dar.

2.3 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

Vor dem Hintergrund der hoch malignen und weit fortgeschrittenen Erkrankung der hier betrachteten Patienten, der notwendigen immunsupprimierenden Maßnahmen für die Anwendung von Tisagenlecleucel als auch der möglichen sehr schweren CAR-T-

Zellspezifischen Nebenwirkungen wie CRS¹⁰ und CRES¹¹ stellt die Behandlung mit Tisagenlecleucel eine hochspezialisierte und komplexe medizinische Leistung dar.

Entsprechend den Angaben der Fachinformation muss das Arzneimittel an einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden. Die Therapie sollte unter der Leitung und Aufsicht von medizinischen Fachpersonal begonnen und überwacht werden, das Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Malignomen besitzt und für die Anwendung von Tisagenlecleucel und das Management von Patienten, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, geschult ist.

Für eine optimale Nutzen-Risiko-Abwägung für den jeweiligen Patienten und für die Gewährleistung der Patientensicherheit durch eine schnelle und sachgerechte Versorgung unter anderem bei einem Auftreten der Car-T-Zell-spezifischen Nebenwirkungen wie CRS¹⁰ und CRES¹¹ ist eine optimale Struktur- und Prozessqualität der Behandlungseinrichtung erforderlich. Darüber hinaus muss die Infrastruktur der Behandlungseinrichtung einen adäquaten Umgang mit dem finalen Zellprodukt gewährleisten, da eine falsche Handhabung die Viabilität der CAR-T-Zellen und damit die Wahrscheinlichkeit auf einen möglichen Therapieerfolg relevant einschränken kann.

Vor diesem Hintergrund ist es zur Gewährleistung einer in der Qualität gesicherten zweckmäßigen Versorgung mit dem Arzneimittel, insbesondere unter dem Gesichtspunkt der Gewährleistung hinreichender Patientensicherheit, sachgerecht, aber auch erforderlich nähergehende Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung des Arzneimittels, insbesondere im Hinblick auf die hinreichende Qualifikation einer Behandlungseinrichtung festzustellen.

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, welches 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.

Begründung:

Die Festlegung einer Mindestmenge in Form von Krankheitsfallzahlen als Nachweis für eine hinreichende Erfahrung zur Versorgung mit dem Arzneimittel ist

¹⁰ Zytokin-Freisetzungssyndrom

¹¹ CAR-T-bezogenes Enzephalopathie-Syndrom

sachgerecht und begründet. Die Befugnis zur Festlegung von Mindestmengen findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 6 i.V.m. Abs. 3 SGB V. Danach soll der G-BA mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung auch Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung mit dem Arzneimittel festlegen. Aus der allgemein gehaltenen Befugnis ist zu schließen, dass der Gesetzgeber den Gestaltungsspielraum des G-BA nicht von vornherein auf einen abschließenden Katalog von Maßnahmen zur qualitätsgesicherten Anwendung beschränken wollte. Daraus, dass die Bestimmung von Mindestmengen in § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 6 i.V.m. Abs. 3 SGB V nicht ausdrücklich als Maßnahme zur qualitätsgesicherten Anwendung von Arzneimitteln erwähnt wird, kann daher nicht gefolgert werden, dass diese von der Befugnis nicht erfasst ist. Dem entspricht, dass nach der Rechtsprechung des BSG als Maßnahme der Qualitätssicherung generell auch geeignete Vorgaben zu Mindestmengen (z.B. in Form von Mindestpatientenzahlen) in Betracht kommen. Dass Mindestmengen grundsätzlich ein Instrument der Qualitätssicherung sein können, unterliege keinem Zweifel (BSG, Urt. vom 29.11.2017 – B 6 KA 32/16 R, zit. nach juris, Rn.37 ff.). Ausgehend von der grundsätzlichen Eignung und sozialrechtlichen Anerkennung von Mindestmengen als Instrument der Qualitätssicherung kann daher aus im SGB V getroffenen speziellen Regelungen zu Mindestmengen als Voraussetzung für die Erbringung bestimmter Leistungen durch Krankenhäuser nicht gefolgert werden, dass Mindestmengen in allen anderen Bereichen als Instrument der Qualitätssicherung vollständig ausgeschlossen wären (Vgl. BSG, Urt. vom 29.11.2017 – B 6 KA 32/16 R, zit. nach juris, Rn.38). Im Lichte dieser Betrachtung eröffnen die Regelungen in § 35a Abs.1 Satz 3 Nr.6 i.V.m. Abs. 3 SGB V dem G-BA einen entsprechend hinreichend weiten Gestaltungsspielraum zur Festlegung von Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Arzneimitteln, der auch die Bestimmung von Mindestmengen miteinschließt.

Das r/r DLBCL ist ein seltenes Leiden, welches in Deutschland jährlich weniger als 1.000 Patienten betrifft. Die Behandlung des r/r DLBCL stellt eine hochspezialisierte und komplexe Leistung dar, welche ein besonderes Maß an Übung und Erfahrung voraussetzt. Für eine medizinisch adäquate Indikationsstellung ist mangels vergleichender Studiendaten die individuelle Abwägung zwischen den verfügbaren Therapiealternativen notwendig. Eine hinreichende therapeutische Erfahrung in der Behandlung des DLBCL ist daher unerlässlich, um bei multiple vorbehandelten Patienten das Nutzen-Risiko-Verhältnis für den Einsatz von Tisagenlecleucel gegenüber anderen möglichen Therapiealternativen patientenindividuell adäquat abschätzen zu können. Studiendaten für den Zusammenhang zwischen Behandlungsmenge und Mortalität konkret für die Indikation r/r DLBCL liegen zwar nicht vor, allerdings konnte für die Erkrankung akute myeloische Leukämie (AML), welche hinsichtlich ihrer Krankheitscharakteristika und des Therapieverlaufs eine ähnliche Komplexität aufweist, ein Zusammenhang zwischen Behandlungsmenge und Mortalität nachgewiesen werden¹². Aus diesen Gesichtspunkten besteht die begründete Wahrscheinlichkeit, dass durch eine Mindestmenge für Krankheitsfallzahlen erhebliche Qualitätsvorteile im Hinblick auf die hier vorliegende hochspezialisierte und komplexe medizinische Leistung zu erwarten sind.

¹² Giri et al. Impact of hospital volume on outcomes of patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia: a matched cohort study. Blood 2015 125:3359-3360

Die Dokumentation der Behandlungsfälle erfolgt nach Maßgabe der vom G-BA auf dem Gebiet der Qualitätssicherung beschlossenen Regelungen. Die Anwendung der vom G-BA beschlossenen Regelungen auf dem Gebiet der Qualitätssicherung bleibt nach Ziffer 3 der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung unberührt.

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.

Begründung:

Die Anwendung von Tisagenlecleucel stellt unter anderem aufgrund der dafür im überwiegenden Fall notwendigen immunsupprimierenden Maßnahmen und der möglichen schweren Nebenwirkungen einen hochkomplexen Behandlungsansatz dar. Aufgrund der Neuartigkeit des Therapieansatzes kann ein Zusammenhang zwischen Behandlungsmenge und Behandlungsqualität konkret für Tisagenlecleucel bzw. CAR-T-Zellen derzeit im Rahmen von Studien nicht nachgewiesen werden. Daher wird im vorliegenden Fall das medizinisch nächstliegende und für die vorliegende Indikation und Behandlungssituation etablierte Therapiekonzept der allogenen Stammzelltransplantation herangezogen. Analog zu den CAR-T-Zellen bedarf es bei einer allogenen Stammzelltransplantation die Gabe einer hochintensiven, konditionierenden Chemotherapie, die das Immunsystem des Patienten stark kompromittiert. Der Umgang mit stark immunsupprimierten Patienten einschließlich der frühzeitigen Diagnose und Behandlung schwerwiegender Infektionen ist daher für beide Therapieansätze entscheidend für die Rate schwerwiegender oder tödlicher Komplikationen. Zudem basieren die CAR-T-Zellen als auch die allogene Stammzelltransplantation auf immunogenen Eigenschaften menschlicher Zellen, die zur Auslösung einer Immunreaktion führen. Somit kann es bei beiden Therapieansätzen zu schwerwiegenden immunvermittelten Komplikationen kommen, welche multiple Organe betreffen und schlimmstenfalls zum Tod führen können. Für eine möglichst geringe Mortalität und Morbidität aufgrund akuter Therapiekomplikationen ist eine schnelle und qualifizierte Früherkennung der Komplikationen und eine sachgerechte Intervention maßgeblich. In Behandlungseinrichtungen mit einer ausreichenden Erfahrung in der allogenen Stammzelltransplantation ist gewährleistet, dass eine persönliche Erfahrung mit solchen Komplikationen vorliegt, die Schnittstelle zur Intensivmedizin adäquat definiert ist, Arbeitsabläufe standardisiert sind und hämato-onkologische Expertise auch im Bereich der Intensivmedizin einfließt. Hinzu kommt der Umgang mit langfristigen Komplikationen und der Nachsorge der Patienten. Während für die allogene Stammzelltransplantation die chronische Graft-versus-Host-Disease die weithin bekannte morbiditätsbestimmende langfristige Komplikation darstellt, sind mögliche langfristige Folgeschäden durch die Behandlung mit Tisagenlecleucel weitgehend ungeklärt. Seitens der europäischen Zulassungsbehörde werden als potentielle langfristige Komplikationen eine anhaltende Immunschwäche bzw. B-Zell-Depletion, Sekundärtumore und Autoimmunerkrankungen aufgeführt. In

Behandlungseinrichtungen mit einer ausreichenden Erfahrung in der allogenen Stammzelltransplantation oder bei den mit diesen Behandlungseinrichtungen zusammenarbeitenden ambulanten Fachärzten ist eine strukturierte Nachsorge zur Identifikation langfristiger Folgeschäden in der Regel implementiert. Für die allogene Stammzelltransplantation lässt sich aus Studiendaten ein Beleg für einen Kausalzusammenhang zwischen Behandlungsmenge und Mortalität als auch für den Therapieerfolg (Leukämiefreiheit, Rezidivfreiheit) ableiten^{13,14}. Da die beschriebenen gemeinsamen Charakteristika zwischen CAR-T-Zellen und der allogenen Stammzelltransplantation maßgeblich die Qualität und die Risiken der medizinischen Leistung bestimmen, sind auch für die CAR-T-Zellen durch die festgelegten Mindestmengen für die Durchführung bzw. den Nachweis allogener Stammzelltransplantation erhebliche Qualitätsvorteile zu erwarten. Die vorliegende Festsetzung der Mindestmengen über 3 Jahre gerechnet erlaubt zufällige Schwankung aus personellen oder organisatorischen Aspekten auszugleichen und verhindert zusätzlich, dass eine Behandlungseinrichtung durch eine medizinisch nicht begründete Mengenausweitung die Schwelle kurzfristig erreichen kann.

Die Dokumentation erfolgt 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. Insoweit handelt es sich um eine spezielle Regelung, die abschließend die Dokumentationsanforderungen im Verhältnis zu anderen Regelungen des G-BA festlegt (vgl. Ziffer 3 der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung).

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

¹³ Giebel et al. The impact of center experience on results of reduced intensity: allogeneic hematopoietic SCT for AML. An analysis from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2013 Feb;48(2):238-42.

¹⁴ Loberiza et al. Transplant center characteristics and clinical outcomes after hematopoietic stem cell transplantation: what do we know. Bone Marrow Transplantation volume 31, pages 417–421 (2003)

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 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.

1.3.3 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 der Behandlungseinrichtung durch verbindliche Regelungen zur zeitgerechten Erfüllung der behördlichen Auflagen integriert sein.

2.3 Die Räumlichkeiten für die Behandlung von Patientinnen und 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 SOPs¹⁵ 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 SOPs¹⁵ für die klinische, apparative und laborchemische Überwachung zur Früherkennung von CRS¹⁰ und CRES¹¹ sowie für den Ablauf zur Verlegung des Patienten auf die Intensivstation (Entscheidungsbefugnis, beteiligte Personen etc.).

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. Die Rufbereitschaft bedeutet, dass ein angestellter Facharzt der Behandlungseinrichtung mit den

¹⁵ Standard Operating Procedure

entsprechenden Qualifikationsnachweisen jederzeit (24 Stunden an 7 Tagen pro Woche) innerhalb von maximal 30 Minuten am Patienten verfügbar ist.

- 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 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)
 - 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. Die Rufbereitschaft bedeutet, dass ein angestellter Facharzt der Behandlungseinrichtung mit den entsprechenden Qualifikationsnachweisen jederzeit (24 Stunden an 7 Tagen pro Woche) innerhalb von maximal 30 Minuten am Patienten verfügbar ist.

- 2.8 Eine Unterbringung in spezifischen Räumlichkeiten für Patienten der Risikogruppen 2 oder 3 entsprechend den Richtlinien des Robert Koch-Institutes¹⁶ 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

¹⁶ 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.

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 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen, den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zum Abgabepreis aus Modul 3 des Dossiers sowie aus dessen schriftlicher Stellungnahme. Tisagenlecleucel ist zwar in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur an entsprechende qualifizierte, stationäre Behandlungseinrichtungen abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers zu Grunde gelegt.

Tisagenlecleucel wird entsprechend der Angaben in der Fachinformation als einmalige intravenöse Infusion verabreicht.

Bei Tisagenlecleucel handelt es sich um autologe T-Zellen, die ex vivo mit einem lentiviralen Vektor, der für einen gegen CD19 gerichteten chimären Antigenrezeptor (CAR) kodiert, genetisch verändert wurden. Entsprechend kann die Konzentration der CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen zwischen den einzelnen patientenspezifischen Chargen variieren. Ein bis drei Infusionsbeutel enthalten insgesamt $1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8 CAR-positive lebensfähige T-Zellen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tisagenlecleucel	Einmalgabe	1	1	1

Verbrauch:

Im Folgenden wird der Verbrauch an Infusionsbeuteln entsprechend den Angaben der Fachinformation dargestellt. Diese werden dem Patienten in Abhängigkeit der Zellzahl pro Infusionsbeutel im Rahmen einer einmaligen Infusion verabreicht. Die Jahrestherapiekosten von Tisagenlecleucel sind unabhängig von der konkreten Anzahl der verbrauchten Infusionsbeutel.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tisagenlecleucel					
	0,6 bis 6×10^8 CAR-positive lebensfähige T-Zellen	0,6 bis 6×10^8 CAR-positive lebensfähige T-Zellen	1 – 3 Infusionsbeutel	1	1 – 3 Infusionsbeutel

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Abgabepreis des pU) ¹⁷	Mehrwertsteuer	Kosten
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tisagenlecleucel				
	1 bis 3 Infusionsbeutel (0,6 bis 6 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen)	320.000 €	0 € ¹⁸	320.000 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bei Tisagenlecleucel handelt es sich um ein autologes Zellprodukt, welches aus patienteneigenen T-Zellen hergestellt wird. Zur Gewinnung des Zellmaterials ist daher regelhaft eine Leukapherese notwendig. 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.

Vor der Gabe der CAR-T-Zellen wird laut Fachinformation von Tisagenlecleucel die Gabe einer lymphozytendepletierenden Chemotherapie empfohlen, sofern die Anzahl der weißen Blutzellen eine Woche vor der Infusion nicht unter ≤ 1.000 Zellen/ μl liegt. Hierfür soll bevorzugt ein Schema aus Fludarabin (täglich 25 mg/m² intravenös über 3 Tage) und Cyclophosphamid (täglich 250 mg/m² intravenös über 3 Tage) verwendet werden. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017–Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)¹⁹.

¹⁷ Angaben des Unternehmers zum Abgabepreis aus Modul 3 des Dossiers.

¹⁸ 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.

¹⁹ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 11.09.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^{20,21}	Kosten pro Leistung	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tisagenlecleucel					
Lymphozytendepletion					
Fludarabin (25 mg/m ² , i.v.)	118,20 € 1 x 50 mg	111,34 € (1,77 €, 5,09 €)	111,34 €	3	334,02 €
Cyclophosphamid (250 mg/m ² , i.v.)	22,80 € 1 x 500 mg	19,53 € (1,77 €, 1,50 €)	19,53 €	3	58,59 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2019

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 14. September 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 17. Dezember 2018 zusammen mit der Bewertung

²⁰ Rabatt nach § 130 SGB V

²¹ Rabatt nach § 130a SGB V

der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Januar 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 29. Januar 2019 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. Februar 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. März 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Dezember 2018	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	15. Januar 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	29. Januar 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. Februar 2019 19. Februar 2019	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Februar 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. März 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken