



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 (akute lymphatische B-Zell- Leukämie)

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	11
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	11
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	25
4.	Verfahrensablauf	25

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

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 von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (r/r) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (B-Zell-ALL) stehen die Ergebnisse der pivotalen Phase II-Studie ELIANA, sowie der supportiven Phase II-Studie ENSIGN und der Phase I/II-Studie PEDICAR zur Verfügung. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer indirekte Vergleiche der Studienergebnisse gegenüber historischen Kontrollen vor.

Studie PEDICAR

Bei der supportiven Studie PEDICAR handelt es sich um eine einarmige Phase I/II-Studie, die Tisagenlecleucel bei Patienten im Alter zwischen 1 und 24 Jahren mit CD19-positiver Leukämie oder CD-19 positivem Lymphom, die refraktär oder chemoresistent sind, untersucht. Es ist unklar ob Patienten mit rezidivierter Erkrankung sich im primären oder späteren Rezidiv befanden. Somit ist unsicher, inwieweit die Patientenpopulation zum zugelassenen Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel passt. Zudem konnte Tisagenlecleucel über einen Zeitraum von 16 Tagen oder länger mehrfach per Infusion verabreicht werden. Eine Auswirkung auf die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte durch die nicht zulassungskonforme Gabe kann nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten wird die vorliegende Studie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Studie ELIANA und ENSIGN

Die pivotalen Studie ELIANA und die supportive Studie ENSIGN sind einarmige, multizentrische Phase II-Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tisagenlecleucel bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen Patienten mit r/r B-Zell-ALL.

Da es sich bei den vorliegenden Studien um offene und nicht-randomisierte Phase II-Studien handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential für alle Endpunkte ausgegangen.

Zur Studie ELIANA

Die Studie wird an 25 Studienzentren in Amerika, Europa, Australien und Asien 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 ELIANA-Studie vor (17. August 2016, 25. April 2017, 31. Dezember 2017 und 13. April 2018). Diese waren alle nicht a priori geplant. Ein Studienbericht ist nur für die ersten beiden Datenschnitte vorhanden. Die Daten der anderen beiden Datenschnitte werden als Zusatzanalysen im Dossier berichtet. Laut Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers in der mündlichen Anhörung wurden die Datenschnitte in Absprache mit der europäischen Zulassungsbehörde durchgeführt. Der Einschluss der Patienten in die ELIANA-Studie war erst zum Zeitpunkt der letzten beiden Datenschnitte abgeschlossen.

Jedoch fehlen für die aktuellen Datenschnitte vom 31. Dezember 2017 und 13. April 2018 wichtige Angaben zum Studienverlauf und zur Studiendurchführung. 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.

Der pharmazeutische Unternehmer reicht mit seiner schriftlichen Stellungnahme zwar den Patientenfluss vor der Gabe von Tisagenlecleucel für alle Datenschnitte nach. Allerdings sind für die Datenschnitte vom 31. Dezember 2017 und 13. April 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 wurden weitere Angaben seitens des pharmazeutischen Unternehmers zum Datenschnitt vom 13. April 2018 gemacht (Protokolländerungen, Protokollverletzungen, mediane Dauer der Nachbeobachtung für unerwünschte Ereignisse). Es fehlen jedoch weiterhin Angaben zum Patientenfluss nach Verabreichung der Tisagenlecleucel-Infusion, zu verabreichten Begleitmedikationen und zur medianen Nachbeobachtungszeit nach Tisagenlecleucel-Infusion. Zu dem Datenschnitt vom 25. April 2017 wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine weiteren Unterlagen nach der mündlichen Anhörung nachgereicht.

Da der Studienverlauf und die Studiendurchführung der ELIANA-Studie zu den Datenschnitten vom 31. Dezember 2017 und 13. April 2018 nicht vollständig nachvollzogen werden kann, sind diese Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Für den Datenschnitt vom 25. April 2017 liegt ein Studienbericht vor. Es fehlen Angaben zur medianen Dauer der Nachbeobachtung für unerwünschte Ereignisse und zur medianen Dauer der sekundären Nachbeobachtungsphase. Zudem sind diese Daten aufgrund der zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossenen Rekrutierung der Patienten in die ELIANA-Studie und der verhältnismäßig kurzen medianen Nachbeobachtung der infundierten Patienten von nur etwa 10 Monaten mit großen Unsicherheiten behaftet.

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 25. April 2017 waren 92 Patienten in die Studie eingeschlossen (ITT-Population (Enrolled Set)). Von den eingeschlossenen Patienten hatten 17 Patienten die Studie vor Erhalt von Tisagenlecleucel abgebrochen. Die Gründe hierfür waren Tod, technische Probleme bei der Herstellung von Tisagenlecleucel und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen vor der Infusion. Insgesamt wurden somit 75 Patienten mit Tisagenlecleucel behandelt. Alle Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben, werden in der ELIANA-Studie als „Full Analysis Set“ (FAS) bzw. Safety Set definiert und im Folgenden als FAS-Population bezeichnet. Die Zeit zwischen Studieneinschluss und Tisagenlecleucel-Infusion betrug im Median 45 Tage.

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. Danach schloss sich die Lymphozytendepletionsphase an, in der den Patienten 2 bis 14 Tage vor der Infusion von Tisagenlecleucel eine lymphozytendepletierende Chemotherapie verabreicht wurde. Für die FAS-Population liegen nur zusammengefasste Informationen zur Brückenchemotherapie und anschließender Lymphozytendepletion vor. Bis auf einen Patienten erhielten alle Patienten der FAS-Population eine Brücken- und lymphozytendepletierende Chemotherapie. Die am häufigsten verwendeten antineoplastischen Wirkstoffe waren Cyclophosphamid, Fludarabin, Methotrexat, Cytarabin und Vincristin. Bezogen auf die ITT-Population erhielten 77 von 92 Patienten eine Brückenchemotherapie.

Zum Datenschnitt vom 25. April 2017 befanden sich 32 Patienten der FAS-Population in der primären Nachbeobachtung und 43 Patienten hatten diese vorzeitig abgebrochen. Von den 43 Patienten, die die primäre Nachbeobachtung abgebrochen hatten, traten 22 in die sekundäre Nachbeobachtung ein. Hauptgründe für den Abbruch der primären Nachbeobachtung waren mangelnde Wirksamkeit (n = 23) und Beginn einer neuen ALL-Therapie (n = 13). Ein Todesereignis trat bei 5 Patienten auf. Im weiteren Studienverlauf brachen 6 Patienten die sekundäre Nachbeobachtung aufgrund von Todesereignissen ab. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes befanden sich 14 Patienten in der Überlebensnachbeobachtung. Es waren keine Angaben für die ITT-Population zur medianen Nachbeobachtungsdauer insgesamt als auch bezogen auf die einzelnen Studienphasen ersichtlich. Insgesamt betrug die Beobachtungsdauer für die FAS-Population 9,9 Monate. Die primäre Nachbeobachtung dauert für diese Patienten im Median 7,2 Monate. Für die sekundäre Nachbeobachtungsphase liegen auch für die FAS-Population keine Angaben vor.

Antineoplastische Therapien nach Tisagenlecleucel-Infusion umfassten monoklonale Antikörper in 12 % der Patienten (Inotuzumab Ozogamicin und Blinatumomab) und verschiedene Chemotherapeutika. 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. Als Zensierungsgrund im Rahmen der Analyse der Ansprechdauer wurde für 7 Patienten, die in Remission waren, eine SZT beschrieben. Weiterhin erhielten laut Studienbericht 4 Patienten eine weitere CAR-T-Zelltherapie während sie in Remission waren.

In der ELIANA-Studie sind 17 Patienten vor Erhalt der Tisagenlecleucel-Infusion ausgeschieden. Zusätzlich zu den großen Unsicherheiten des verwertbaren Datenschnittes vom 25. April 2017 aufgrund der nicht abgeschlossenen Rekrutierung und der verhältnismäßig kurzen medianen Nachbeobachtungszeit der infundierten Patienten von nur etwa 10 Monaten liegen für diesen Datenschnitt keine Angaben zu Patientencharakteristika und zu medianen Nachbeobachtungszeiten unter Berücksichtigung der ITT-Population vor. Zwar sind in der Fachinformation zu Tisagenlecleucel Angaben zu den Patientencharakteristika der ITT-

Population vorhanden, jedoch nur für selektive Aspekte (Alter, Altersgruppe, Geschlecht, Erkrankungsstatus und vorangegangene Stammzelltransplantation). Somit fehlen Angaben unter anderem zum Karnofsky/Lansky-Performance-Status, zum ZNS-Status, zur Anzahl vorheriger Therapielinien und zur Zeit zwischen der ALL-Diagnose und dem ersten Rezidiv.

Bezogen auf den Datenschnitt vom 25. April 2017 waren die Patienten der FAS-Population im Median 11 Jahre alt und wiesen überwiegend einen Karnofsky/Lansky Performance Status von 90 % - 100 % sowie einen ZNS-Status von ZNS-1 auf. Die meisten Patienten waren rezidiert und hatten im Median 3 Vortherapien erhalten. Davon war bei über der Hälfte der Patienten eine vorherige SZT umfasst. Da keine vollständigen Informationen zu den Patientencharakteristika der ITT-Population vorliegen, kann keine Einschätzung dazu erfolgen, inwieweit sich diese zwischen infundierten und nicht-infundierten Patienten unterscheiden. Ein Selektionseffekt zwischen ITT- und FAS-Population kann deshalb nicht ausgeschlossen werden.

Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich darüber hinaus keine Analysen zum Gesamtüberleben für die ITT-Population. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt nur Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten haben (FAS-Population). 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. Im EPAR² ist eine Auswertung zum Gesamtüberleben der ITT-Population zum Datenschnitt vom 25. April 2017 aufgeführt. In dieser Auswertung werden nur die 7 Patienten berücksichtigt, die aufgrund von Todesereignissen die Infusion mit Tisagenlecleucel nicht erhalten konnten. Jedoch wird aus den Angaben der ELIANA-Studie im Rahmen der Sicherheit ersichtlich, dass von den 10 weiteren Patienten, die aufgrund anderer Gründe wie Herstellungsprobleme von Tisagenlecleucel oder unerwünschten Ereignissen keine Infusion erhielten, zusätzlich 7 weitere Patienten verstorben sind. Somit können die im EPAR² aufgeführten Daten für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. Zudem ergeben sich Unsicherheiten, da auch die Todesfälle der FAS-Population zu diesem Datenschnitt nicht mit den Angaben zum Patientenfluss nach Tisagenlecleucel-Infusion übereinstimmen. Nach Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers wurde im Patientenfluss nur der primäre Abbruchgrund angegeben.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zum Gesamtüberleben für die ITT-Population bezogen auf den Datenschnitt der ELIANA-Studie vom 13. April 2018 gepoolt mit den Daten der ENSIGN-Studie ein. Die Vergleichbarkeit der Studien ELIANA und ENSIGN für eine gepoolte Analyse wird vom pharmazeutischen Unternehmer nicht adressiert. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten der Studien sind basierend auf den gepoolten Auswertungen zum Gesamtüberleben keine validen Schlussfolgerungen möglich. Zudem sind keine Angaben zu Zensierungen und Zensierungsgründen vorhanden.

Im Nachgang zur mündlichen Anhörung legte der pharmazeutische Unternehmer selektive Angaben zu den Patientencharakteristika der ITT-Population zum Datenschnitt vom 13. April 2018 vor (Alter, Geschlecht, Ethnie, Herkunft, Gewicht und Karnofsky/Lansky-Performance Status). Diese Angaben sind jedoch nicht ausreichend um die Vergleichbarkeit zwischen ITT-

² European Public Assessment Report- Kymriah (19.09.2018)

und FAS-Population beurteilen zu können. Weiterhin reichte der pharmazeutische Unternehmer eine Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben der ITT-Population der ELIANA-Studie nach. Die essentiellen Angaben der zugrundeliegenden Daten zur Anzahl der Todesfälle, zu Zensierungen und Zensierungsgründen sind jedoch nicht vorhanden. Angaben zu Patientencharakteristika und Überlebenszeitanalysen für die ITT-Population bezogen auf den für die Nutzenbewertung verwertbaren Datenschnitt vom 25. April 2017 reichte 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 sowohl in der am 17. Dezember 2018 veröffentlichten Nutzenbewertung als auch in der mündlichen Anhörung am 29. Januar 2019 auf Defizite der vom pharmazeutischen Unternehmer aufbereiteten Datengrundlage hingewiesen worden ist. Insgesamt können aufgrund der defizitären Datenlage der ELIANA-Studie keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.

Zur Studie ENSIGN

Die Studie wird an 9 Studienzentren in den USA durchgeführt und ist derzeit noch laufend. Der pharmazeutische Unternehmer legt insgesamt zwei Datenschnitte der ENSIGN-Studie vor (1. Februar 2016 und 6. Oktober 2017). Diese waren a priori nicht geplant. Ein Studienbericht ist nur für den Datenschnitt vom 1. Februar 2016 vorhanden, während die Daten des Datenschnittes vom 6. Oktober 2017 als Zusatzanalysen im Dossier berichtet werden. Laut Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers in der mündlichen Anhörung wurden die Datenschnitte in Absprache mit der europäischen Zulassungsbehörde durchgeführt. Der Einschluss der Patienten in die ENSIGN-Studie war erst zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes abgeschlossen.

Auch für diese Studien fehlen für den aktuellen Datenschnitt wichtige Angaben zum Studienverlauf und zur Studiendurchführung (unter anderem Patientenfluss nach Tisagenlecleucel-Infusion, verabreichte Begleitmedikation (z.B. Brückenchemotherapie, Chemotherapie zur Lymphozytendepletion), Angaben zur Nachbeobachtungszeit der unerwünschten Ereignisse, Protokollverletzungen, Protokolländerungen). Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer Angaben zum Patientenfluss der ENSIGN-Studie vor Verabreichung von Tisagenlecleucel für die beiden Datenschnitte nach, adressiert jedoch nicht die anderen fehlenden Angaben zum Studienverlauf und zur Studiendurchführung.

Im Nachgang zur mündlichen Anhörung werden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine weiteren Angaben zur ENSIGN-Studie eingereicht. Da der Studienverlauf und die Studiendurchführung der ENSIGN-Studie zu dem Datenschnitt vom 6. Oktober 2017 nicht vollständig nachvollzogen werden kann, ist dieser für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Für den Datenschnitt vom 1. Februar 2016 liegt ein Studienbericht vor. Das Design der ENSIGN-Studie entspricht größtenteils der ELIANA-Studie. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 1. Februar 2016 waren 35 Patienten in die Studie eingeschlossen (ITT-Population (Enrolled Set)). Von diesen hatten 6 Patienten die Studie vor Erhalt von Tisagenlecleucel abgebrochen. Die Gründe hierfür waren Tod und technische Probleme bei der Herstellung von Tisagenlecleucel. Insgesamt erhielten daher 29 Patienten eine Infusion von Tisagenlecleucel (FAS-Population). Es liegen keine Angaben zum Zeitintervall zwischen Studieneinschluss und Tisagenlecleucel-Infusion vor.

In der mehrwöchigen Prä-Infusionsphase erhielten alle Patienten der FAS-Populationen eine Brückenchemotherapie. Die am häufigsten verwendeten Wirkstoffe waren Stickstofflost-Analoga, Purinanaloga, Methotrexat und Vinkaalkaloide bzw. deren Derivate. Eine lymphozytendepletierende Chemotherapie erhielten 27 Patienten der FAS-Population, wobei etwa 90 % der Patienten Fludarabin und Cyclophosphamid verabreicht wurde. Informationen für die ITT-Population liegen nicht vor.

Zum Datenschnitt vom 1. Februar 2016 befanden sich 6 Patienten der FAS-Population weiterhin in der primären Nachbeobachtungsphase und 19 hatten diese Studienphase hauptsächlich aufgrund mangelnder Wirksamkeit abgebrochen. In die sekundäre Nachbeobachtung traten zwei Patienten ein und befanden sich zum betrachteten Datenschnitt weiterhin in dieser Nachbeobachtungsphase. In der Nachbeobachtungsphase zum Gesamtüberleben waren 13 Patienten. Insgesamt betrug die mediane Beobachtungszeit für die FAS-Population 6,4 Monate. Die primäre Nachbeobachtung dauerte im Median 5,7 Monaten. Angaben zur Dauer der sekundären Nachbeobachtungsphase liegen nicht vor.

Antineoplastische Therapien nach Tisagenlecleucel-Infusion umfassten monoklonale Antikörper in 24,1 % der Patienten (u.a. Inotuzumab Ozogamicin und Blinatumomab) und verschiedene Chemotherapeutika. Der Anteil von Patienten mit einer SZT nach Tisagenlecleucel-Infusion ist im Studienbericht in den Patient Data Listings enthalten, welche jedoch nicht verfügbar waren.

Die Patientencharakteristika der FAS-Population sind vergleichbar zu denen der ELIANA-Studie. Für den Datenschnitt vom 1. Februar 2016 liegen keine Angaben zu Patientencharakteristika und zu medianen Nachbeobachtungszeiten als auch Analysen zum Gesamtüberleben unter Berücksichtigung der ITT-Population vor. Auch hier scheint im Patientenfluss nur der primäre Abbruchgrund dokumentiert worden zu sein, sodass sich Unsicherheiten ergeben, da die Anzahl der Todesfälle bei der Analyse zum Gesamtüberleben der FAS-Population nicht mit den Angaben zu Todesfällen im Patientenfluss der Studie übereinstimmt. In der Gesamtschau können basierend auf den vorliegenden defizitären Daten der ENSIGN-Studie gleichermaßen keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.

Historische Vergleiche

Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel für das vorliegende Anwendungsgebiet legt der pharmazeutische Unternehmer insgesamt sieben indirekte Vergleiche gegenüber historischen Vergleichspopulationen aus publizierten Studien vor.

Fünf der herangezogenen historischen Vergleichspopulationen passen nicht zum vorliegenden Anwendungsgebiet oder es liegen keine Informationen zur konkreten ALL-Diagnose und/oder zum Krankheitsstatus der Patienten vor. Aus der Publikation von Miano et al. von 2012 geht nicht hervor um welchen Subtyp der ALL es sich handelt (B- oder T-Zell-ALL). In den Studien von Locatelli et al. (2009), Jeha et al. (2006) und Stackelberg et al. (2011) liegt der Anteil von Patienten mit einer B-Zell-ALL teilweise weit unter 80 %. Eine getrennte Darstellung der Daten zu Patienten mit einer B-Zell-ALL ist nicht vorhanden. Darüber hinaus liegt für die Publikation von Stackelberg et al. von 2011 keine Information dazu vor, ob die Patienten rezidiert oder refraktär waren. In der Publikation von Hijjiya et al. von 2011 haben 84 % der Patienten eine B-Zell-ALL, allerdings sind die Angaben zum Krankheitsstatus unvollständig, da ausschließlich Angaben zur Refraktärität der Patienten, aber nicht zum Rezidiv enthalten sind.

Bei der Vergleichspopulation von Locatelli et al. (2017) handelt es sich um ein Kongressabstract aus dem bedeutsame und prognostisch relevante Patientencharakteristika,

wie das Geschlecht, der Karnofsky-Index, die Anzahl der Vortherapien, das Vorliegen einer extramedullären Erkrankung und die Zeit seit der ALL-Diagnose nicht hervorgehen. Darüber hinaus fehlen Angaben zum Studienverlauf und zur Operationalisierung der Endpunkte. Somit kann weder die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen noch der erhobenen Endpunkte beurteilt werden.

Die Studie von Stackelberg et al. von 2016, in der Blinatumomab in pädiatrischen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer ALL untersucht wird, liegt größtenteils im zugelassenen Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel. Es fehlen jedoch weitergehende Angaben zu Patientencharakteristika wie dem Karnofsky-Index, dem Vorliegen einer extramedullären Erkrankung, der Anzahl der Vortherapien und dem Alter bei Erstdiagnose. Zudem scheint der Krankheitsstatus der Patienten, beispielsweise Refraktärität, zwischen der Studie von Stackelberg et al. und den Studien ELIANA und ENSIGN unterschiedlich definiert zu sein. Vor dem Hintergrund der oben angemerkten defizitären Datenlage zu den Studien ELIANA und ENSIGN kann daher deren Vergleichbarkeit mit der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studie von Stackelberg et al. von 2016 derzeit nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier einen Matched Adjusted Indirect Comparison (MAIC) vor, bei dem Unterschiede zwischen den historischen Kontrollpopulationen und den Studien ELIANA und ENSIGN hinsichtlich einiger Charakteristika angepasst werden. Alle Unterschiede können aufgrund der limitierten Power eines MAIC nicht berücksichtigt werden. Zudem kann bei einer MAIC keine Anpassung für fehlende Informationen vorgenommen werden. Der pharmazeutische Unternehmer passt dabei die Charakteristika der ELIANA und ENSIGN-Studien denen der historischen Vergleichspopulation an und nicht umgekehrt, was das übliche methodische Vorgehen darstellen würde. Dies wird nicht als adäquat erachtet. Zudem bestehen trotz der durchgeführten Anpassungen mittels des MAIC Unterschiede zwischen der adjustierten Studienpopulation und der historischen Kontrollpopulation. Es konnte somit nicht überzeugend dargelegt werden, dass mittels des MAIC ein valider Vergleich zwischen der Studien- und der historischen Kontrollpopulation möglich ist.

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 den Studien ELIANA und ENSIGN vor. Daher können 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 der rezidivierten oder refraktären B-Zell-ALL bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen Patienten liegen aus der pivotalen einarmigen Phase-II Studie ELIANA sowie der supportiven einarmigen Phase II-Studie ENSIGN Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Die vorgelegte Datenlage zu den Studien ELIANA und ENSIGN 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 der für die Nutzenbewertung verwertbaren Datenschnitte vom 25. April 2017 (ELIANA) und 1. Februar 2016 (ENSIGN) sind wegen der nicht abgeschlossenen Rekrutierung

der Patienten und der kurzen medianen Nachbeobachtungszeit mit großen Unsicherheiten behaftet. Zudem liegen für diese Datenschnitte bezüglich der ITT-Population keine Patientencharakteristika und Auswertungen zum Gesamtüberleben vor. 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.

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 den Studien ELIANA und ENSIGN 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 vorliegenden defizitären Datenlage zur pivotalen einarmigen Phase II-Studie ELIANA und zur supportiven einarmigen Phase II-Studie ENSIGN ist können keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel getroffen werden. Mit der vorliegenden Befristung soll ermöglicht werden eine aussagekräftigere Datenlage, auch hinsichtlich potentiell weitergehender Erkenntnisse, insbesondere zu patientenrelevanten Endpunkten bei der Behandlung mit Tisagenlecleucel, in die Nutzenbewertung einzubeziehen.

Auflagen der Befristung

Für die erneute Nutzenbewertung soll ein Datenschnitt der ELIANA- und ENSIGN-Studie zum 1. Juli 2019 durchgeführt und für jede der beiden Studien ein separater 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 Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierender (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL)“.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Studienergebnisse der einarmigen Phase II-Studien ELIANA und ENSIGN, der einarmigen Phase I/II-Studie PEDICAR sowie nicht-adjustierte indirekte Vergleiche gegenüber verschiedenen historischen Kontrollstudien vor.

Die Studie PEDICAR wird für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da unter anderem eine Verzerrung der Studienergebnisse aufgrund der multiplen Verabreichung von Tisagenlecleucel nicht ausgeschlossen werden kann.

Zur pivotalen einarmigen Studie ELIANA und der supportiven einarmigen Studie ENSIGN 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 den für die Nutzenbewertung verwertbaren Datenschnitte sind die Daten aufgrund der sehr kurzen medianen Nachbeobachtungszeit und der nicht abgeschlossenen Rekrutierung der Patienten mit starken Unsicherheiten behaftet. Zudem liegen für diese Datenschnitte bezüglich der ITT-Population keine Patientencharakteristika und Auswertungen zum Gesamtüberleben vor. 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 den Studien ELIANA und ENSIGN 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.

Der vom pharmazeutische Unternehmer bestimmte Anteilswert von 76 % für die Fälle einer ALL der B-Zelllinie ist mit Unsicherheiten behaftet, da in der Quelle des Kompetenznetzes Leukämie keine Informationen zur Ermittlung des Wertes vorhanden sind. Zudem ist unklar auf welche Altersgruppe sich der Wert bezieht.

Bei der Ermittlung des Vorliegens eines Rezidivs oder einer Refraktärität zieht der pharmazeutische Unternehmer Anteilswerte heran, welche sich zu einem großen Teil nicht auf die B-Zell-ALL, sondern deren Subtypen wie die Vorläufer-B-Zell-ALL oder andere Formen der ALL beziehen. Zudem sind die herangezogenen Daten in ihrer Aktualität eingeschränkt und beziehen sich teilweise nicht auf Deutschland, wodurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext unsicher ist. Der pharmazeutische Unternehmer nimmt für die Bestimmung der Refraktärität an, dass alle Patienten, die nach der Erstlinientherapie keine Remission aufweisen, refraktär sind. Hierbei berücksichtigt er jedoch nicht potentiell auftretende Sterbefälle vor dem Beginn einer neuen Intervention. Bei der Bestimmung der Obergrenze der rezidierten Patienten zählt der pharmazeutische Unternehmer auch den Anteil refraktärer Patienten aus den verwendeten Quellen mit rein. Insgesamt ist daher die Bestimmung des Vorliegens eines Rezidivs oder Refraktärität mit Unsicherheiten behaftet. Zudem stellen die ermittelten Werte tendenziell eine Unterschätzung dar, da der pharmazeutische Unternehmer nur Patienten mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-ALL nach der Erst- bzw. Zweitlinientherapie, aber nicht nach späteren Therapielinien berücksichtigt. Zusätzlich besteht eine potenzielle Unterschätzung durch die eingeschränkte Beobachtungsdauer in den Studien, aus denen die Anteile zu Patientinnen und Patienten mit Rezidiv entnommen wurden. Es ist nicht auszuschließen, dass bei längerer Beobachtung zu erkennen ist, dass mehr Patienten ein Rezidiv entwickeln.

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 CRS³ und CRES⁴ 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 medizinischem 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.

³ Zytokin-Freisetzungssyndrom

⁴ CAR-T-bezogenes Enzephalopathie-Syndrom

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 CRS³ und CRES⁴ 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, welche mindestens folgende Kriterien erfüllen muss.

1. Anforderungen an die Qualifikation der Behandlungseinrichtung

1.1 Umfangreiche Erfahrung in der Behandlung der jeweiligen malignen Grunderkrankung

- 1.1.1 Bei Erwachsenen dokumentiert durch die Behandlung von > 20 Fällen mit dieser Diagnose (C91.0 nach ICD-10-GM-2018) in der Behandlungseinrichtung innerhalb von 3 Jahren und die Teilnahme an Studien der German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) oder einer vergleichbaren multizentrischen Studiengruppe.

Begründung:

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

Die r/r B-Zell-ALL ist ein seltenes Leiden, welches in Deutschland jährlich weit weniger als 1.000 Patienten betrifft. Die Behandlung der r/r B-Zell-ALL 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 der B-Zell-ALL 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 B-Zell-ALL 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 werden⁵. 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.

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.

⁵ 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

1.1.2 Bei Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr: Erfüllung der Anforderungen der Richtlinie zur Kinderonkologie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA).

1.2 Umfangreiche Erfahrung in der Zelltherapie

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

1.2.2 Bei Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr dokumentiert durch Nachweis von allogenen Transplantationen in dieser Altersgruppe durch Meldung an DRST/EBMTR innerhalb der 3 letzten ausgewerteten Jahre.

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^{6,7}. 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 Bei Behandlung von Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr müssen die für die Behandlungen mit Tisagenlecleucel ärztlich verantwortliche Leitung und ihre Stellvertretung Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie sein.

1.3.3 Anforderungen an die Qualifikation des Pflegedienstes:

1.3.3.1 Die Leitung und ihre Vertretung auf der Station für die Versorgung von Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt werden, sind Gesundheits- und

⁶ 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.

⁷ 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)

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

1.3.3.2 Jede Schicht wird geleitet von Gesundheits- und Krankenpflegern, die oder der mindestens 12 Monate in Vollzeit auf einer Station mit hämatologisch-onkologischem Schwerpunkt tätig gewesen ist, Erfahrungen in der intensiven Chemotherapie von Leukämie-/Lymphompatienten hat und an der einrichtungsinternen Schulung für die Behandlung von Patienten mit Tisagenlecleucel teilgenommen hat. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die entsprechenden Arbeitszeiten anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.

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

2. Anforderungen an Infrastruktur und Organisation

2.1 Einrichtung eines Tumorboards:

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

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

2.1.2 Bei Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr nehmen anstelle der Internisten Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie an der Tumorkonferenz teil.

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

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

2.3 Die Räumlichkeiten für die Behandlung von 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 SOPs⁸ zum Umgang mit Komplikationen der CAR-T-Zelltherapie einschl. des Einsatzes und der jederzeit ausreichenden Verfügbarkeit von Tocilizumab vor Ort entsprechend der

⁸ Standard Operating Procedure

Fachinformation, und über eine verbindlich geregelte Festlegung der raschen und ungehinderten Aufnahme von intensivpflichtigen Patienten auf die Intensivstation.

- 2.4 Es bestehen SOPs⁸ für die klinische, apparative und laborchemische Überwachung zur Früherkennung von CRS³ und CRES⁴ sowie für den Ablauf zur Verlegung des Patienten auf die Intensivstation (Entscheidungsbefugnis, beteiligte Personen u.a.).
- 2.5 Eine ärztliche Betreuung gemäß Facharztstandard (Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie bzw. Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie) muss ununterbrochen für die stationäre Betreuung der Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, verfügbar sein, außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten ist mindestens eine Rufbereitschaft vorzuhalten. 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.
- 2.6 Bei der Verlegung auf die Intensivstation muss sichergestellt sein, dass täglich eine Visite durch einen Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie bzw. bei Patienten im Alter bis zum vollendeten 18. Lebensjahr durch einen Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie auf der Intensivstation durchgeführt wird. Dieser Arzt muss über eigene Erfahrung in der Behandlung mit CAR-T-Zellen verfügen. Mit diesem Arzt ist das Behandlungskonzept auf Intensivstation abzusprechen.
- 2.7 Zusätzlich müssen folgende Fachdisziplinen ständig verfügbar sein, wobei die erforderlichen Untersuchungen und Behandlungen ohne Transport der Patienten möglich sein sollten (in alphabetischer Reihenfolge):
 - 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-Institutes⁹ ist in der Regel

⁹ 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.

nicht erforderlich. Allerdings muss gewährleistet sein, dass eine solche Unterbringung jederzeit möglich ist.

2.9 Ambulante Nachsorge

2.9.1 Eine ärztliche Betreuung gemäß Facharztstandard (Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie bzw. Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie) muss ununterbrochen für die ambulante Nachsorge der Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, verfügbar sein, außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten ist mindestens eine Rufbereitschaft vorzuhalten.

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

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

2.10 Weitere Maßnahmen zur Qualitätssicherung

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

2.11 Dokumentation

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

- Vortherapien
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Art und Dauer des Ansprechens
- Folgetherapien
- Gesamtüberleben

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

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.

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. Für die Berechnung der benötigten Zellmenge für Patienten bis zu 50 kg wurde entsprechend als untere Spanne ein durchschnittliches Körpergewicht für Kinder unter einem Jahr von 7,6 kg angenommen¹⁰.

¹⁰ 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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tisagenlecleucel					
	<u>Körpergewicht bis zu 50 kg</u> 0,2 bis 5 x 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen/ kg	<u>Körpergewicht bis zu 50 kg</u> 1,52 x 10 ⁶ bis 2,5 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen	1 – 3 Infusionsbeutel	1	1 – 3 Infusionsbeutel
	<u>Körpergewicht über 50 kg</u> 0,1 bis 2,5 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen	<u>Körpergewicht über 50 kg</u> 0,1 bis 2,5 x 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) ¹¹	Mehrwertsteuer	Kosten
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tisagenlecleucel				
	1 bis 3 Infusionsbeutel (1,2 x 10 ⁶ bis 6 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen)	320.000 €	0 € ¹²	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

¹¹ Angaben des Unternehmers zum Abgabepreis aus Modul 3 des Dossiers.

¹² Entsprechend den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers in seiner Stellungnahme auf Basis einer Auskunft des Zentralfinanzamts Nürnberg gem. § 89 Abs.2 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.

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 30 mg/ m^2 intravenös über 4 Tage) und Cyclophosphamid (täglich 500 mg/ m^2 intravenös über 2 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. Hierdurch ermittelt sich eine Spanne basierend auf der durchschnittlichen Körperoberfläche von Kinder unter 1 Jahr von 0,36 m^2 (durchschnittliche Körpergröße: 0,67 m, durchschnittliches Körpergewicht: 7,6 kg) und der durchschnittlichen Körperoberfläche junger, erwachsener Patienten mit 25 Jahren von 1,90 m^2 (durchschnittliche Körpergröße: 1,75 m, durchschnittliches Körpergewicht: 74,7 kg; Berechnung nach Du Bois 1916)¹⁰.

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^{13,14}	Kosten pro Leistung	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tisagenlecleucel					
Lymphozytendepletion					
Fludarabin (30 mg/ m^2 , i.v.)	118,20 € 1 x 50 mg	111,34 € (1,77 €, 5,09 €)	111,34 € - 222,68 €	4	445,36 € - 890,72 €
Cyclophosphamid (500 mg/ m^2 , i.v.)	22,80 € 1 x 500 mg	19,53 € (1,77 €, 1,50 €)	19,53 € - 26,95 €	2	39,06 € - 53,90 €
	29,76 € 1 x 1000 mg	26,95 € (1,77 €, 1,04 €)			

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

¹³ Rabatt nach § 130 SGB V

¹⁴ Rabatt nach § 130a SGB V

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 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