



# Tragende Gründe

**zum Beschluss des Gemeinsamen  
Bundesausschusses über die Einleitung  
eines Stellungnahmeverfahrens zu einem  
Beschluss über Maßnahmen zur  
Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5  
Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) bei  
der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell  
Neoplasien und zur Änderung der Anlage XII  
zur Arzneimittelrichtlinie (AM-RL)**

Vom 23. Juni 2020

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Verfahrensablauf.....	20

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 136a Absatz 5 SGB V kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Benehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut in seinen Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 für die vertragsärztliche Versorgung und für zugelassene Krankenhäuser Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes festlegen. Dabei kann der G-BA insbesondere Mindestanforderungen an die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität festlegen, welche auch auf die Indikation oder auf bestimmte Arzneimittelgruppen bezogen werden können. Um eine sachgerechte Anwendung der Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes zu sichern, können diese Anforderungen insbesondere die notwendige Qualifikation der Leistungserbringer, strukturelle Anforderungen und Anforderungen an sonstige Maßnahmen der Qualitätssicherung umfassen. Soweit erforderlich, erlässt der G-BA die notwendigen Durchführungsbestimmungen.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23.06.2020 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zu einem Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 SGB V für CAR-T-Zellen bei B-Zell Neoplasien (Ziffer I des Beschlusses) sowie zu einer damit im Zusammenhang stehenden Änderung der AM-RL in Anlage XII (Ziffer II des Beschlusses) einzuleiten.

### **A. Allgemeines zu Ziffer I des Beschlusses:**

Die Regelungen haben folgende Struktur: In den §§ 1 und 2 finden sich Regelungen zur Rechtsgrundlage, dem Gegenstand des Beschlusses sowie allgemeine (Begriffs-) Bestimmungen. Die §§ 3 bis 10 legen inhaltliche Qualitätsanforderungen an die Behandlung mit CAR-T-Zellprodukten sowie die mit dieser in diesem Zusammenhang stehenden Nachsorge fest. §§ 11 ff. enthalten die notwendigen Durchführungsbestimmungen. § 19 regelt die Rechtsfolgen, § 20 betrifft Fragen der Veröffentlichung und Transparenz und §§ 21, 22 normieren die jeweiligen Ausnahme- und Übergangsbestimmungen hinsichtlich der Einhaltung der Qualitätsanforderungen.

Die Qualitätsanforderungen basieren auf der derzeit bestverfügbaren Evidenz bei der CAR-T-Zelltherapie, insbesondere Empfehlungen von sachverständigen Organisationen und Experteneinschätzungen der medizinischen Wissenschaft und Praxis. Maßgeblich liegen Empfehlungen in Form eines Kriterienkatalogs der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinischen Onkologie e.V. (DGHO) zur qualitätsgesicherten Durchführung der CAR-T-Zelltherapie in Deutschland in der Version vom 29.01.2019 zugrunde, die interdisziplinär beraten wurden und in den die ersten Erfahrungen in der Anwendung von CAR-T-Zellen in Deutschland Eingang gefunden haben. Desweiteren wurden Empfehlungen der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) berücksichtigt (*Yakoub-Agha et al. Management of adults and children undergoing CAR t-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). Haematologica November 2019 : 105(2):297-316*). Somit sind mit diesem Beschluss Vorgaben zur Qualitätssicherung der Anwendung von CAR-T-Zelltherapien im Interesse der Patientinnen und Patienten auf verfügbare Evidenz und auf Risikoabschätzungen gestützt worden, um die nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse bestmögliche Versorgungssicherheit zu gewährleisten.

Zu den Regelungen im Einzelnen:

### **Zu § 1 Rechtsgrundlage und Gegenstand des Beschlusses**

Zum Regelungsgegenstand der CAR-T-Zelltherapie bei B-Zell-Neoplasien (Absätze 1 bis 3):

Der vorliegende Beschluss enthält Vorgaben zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Indikationen der B-Zell-Neoplasien, bei denen CAR-T-Zellprodukte angewendet werden. Bei CAR-T-Zellen handelt es sich um genetisch modifizierte autologe T-Zellen, die auf ihrer

Zelloberfläche gegen Oberflächenproteine gerichtete chimäre Antigenrezeptoren (CAR) bilden. Gemäß den in der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 und der Richtlinie 2001/83/EG des europäischen Parlaments und des Rates festgelegten Begriffsbestimmungen sind CAR-T-Zellprodukte Gentherapeutika, welche den Arzneimitteln für neuartige Therapien zugeordnet werden.

Vor dem Hintergrund der hoch malignen und weit fortgeschrittenen Erkrankungen der für diese Arzneimittelanwendung in Betracht kommenden Patientenpopulationen und der möglichen sehr schweren CAR-T-Zell-spezifischen Nebenwirkungen wie CRS (Zytokin-Freisetzungssyndrom) und CRES (CAR-T-bezogenes Enzephalopathie-Syndrom) ist die Behandlung mit CAR-T-Zellen hochspezialisiert und medizinisch komplex. Für eine optimale Nutzen-Risiko-Abwägung für den jeweiligen Patienten oder die jeweilige Patientin und für die Gewährleistung der Patientensicherheit durch eine schnelle und sachgerechte Versorgung unter anderem bei einem Auftreten der CAR-T-Zell-spezifischen Nebenwirkungen wie CRS und CRES ist eine optimale Struktur- und Prozessqualität der Behandlungseinrichtung erforderlich.

Darüber hinaus muss die Infrastruktur der Behandlungseinrichtung einen adäquaten Umgang mit dem finalen Zellprodukt gewährleisten. Eine CAR-T-Behandlung beginnt mit der Gewinnung der T-Zellen der Patientin bzw. des Patienten durch Leukapherese. Anschließend werden die T-Zellen außerhalb der Einrichtung in einem mehrwöchigen Prozess genetisch modifiziert und das CAR-T-Produkt in gefrorenem Zustand wieder an die Behandlungseinrichtung geliefert. Kurz vor Infusion muss es nach den Vorgaben eines Protokolls aufgetaut werden und anschließend der Patientin bzw. dem Patienten infundiert werden. Die Vorgaben zur Aufbereitung und Verabreichung sind maßgeblich, da eine falsche Handhabung die Viabilität der CAR-T-Zellen und damit die Wahrscheinlichkeit auf einen möglichen Therapieerfolg relevant einschränken kann.

Durch die mit dem vorliegenden Beschluss getroffenen Vorgaben wird somit eine qualitativ hochwertige Versorgung sowie die Sicherstellung einer sachgerechten Anwendung des Arzneimittels im Interesse der Patientensicherheit gewährleistet. Es wird davon ausgegangen, dass durch die festgelegten Mindestanforderungen der Struktur- und Prozessqualität das Risiko des Auftretens von Komplikationen gesenkt werden und die Behandlung von Komplikationen optimiert werden können.

Der Anwendungsbereich des Beschlusses ist bezogen auf CAR-T-Zellprodukte bei Indikationen der B-Zell-Neoplasien, d.h. insbesondere der akuten lymphatischen B-Zell-Leukämie (ALL) und der großzelligen B-Zell-Lymphome. Gemäß ICD-10-GM-2020 beinhaltet dies die Diagnosen C91.0, C83.3, C85.1 oder C85.2. Nach OPS Version 2020 beinhaltet die CAR-T-Anwendung die Prozeduren 5-410.30, 5-936.1 und 8-802.2 .

Offen geblieben ist die Fragestellung, inwieweit eine Ergänzung der ATC-Codes sinnvoll sein kann. Fraglich bleibt dies insbesondere vor dem Hintergrund, dass es sich bei dem Beschluss nicht um produktspezifische Regelungen handelt.

#### Zu Absatz 4:

Für die Qualitätssicherung der Versorgung von Patientinnen und Patienten bis zum vollendeten 18. Lebensjahr mit einer pädiatrisch-hämatologischen-onkologischen Erkrankung liegt eine Richtlinie des G-BA über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die stationäre Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit hämato-onkologischen Krankheiten gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V für nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser (Richtlinie zur Kinderonkologie (KiOn-RL)) vor. Die Ziele dieser Richtlinie umfassen ebenfalls die Sicherung der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit pädiatrisch-hämato-onkologischen Krankheiten, die Gewährleistung einer qualitativ hochwertigen Versorgung für alle Kinder mit hämato-onkologischen Krankheiten unabhängig von Wohnort oder sozioökonomischer Situation, sowie die Verbesserung der Überlebenschancen und Lebensqualität von Kindern mit hämato-onkologischen Krankheiten.

Soweit im vorliegenden Beschluss nichts Abweichendes bestimmt wird, findet für die Versorgung von Patientinnen und Patienten bis zum vollendeten 18. Lebensjahr mit einer pädiatrisch-

hämatologisch-onkologischen Krankheit im Sinne der Liste 1 in Anhang 1 zur KiOn-RL im Übrigen die KiOn-RL Anwendung.

## **Zu § 2 Allgemeine Bestimmungen**

In § 2 des Beschlusses werden allgemeine Bestimmungen geregelt, die in den folgenden Regelungen weiter konkretisiert und spezifiziert werden, im Einzelnen:

### Zu Absatz 1:

§ 2 Absatz 1 benennt als Adressaten des Beschlusses die nach § 108 SGB V zugelassenen Krankenhäuser sowie an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmende Leistungserbringer. Im Zusammenhang mit der Behandlung mit CAR-T-Zellen werden Leistungen sowohl im stationären als auch im ambulanten Sektor erbracht. Soweit nicht anders bestimmt wird, müssen die Krankenhäuser die Anforderungen an einem Standort erfüllen. Die Definition des Standortes richtet sich dabei nach der Vereinbarung nach § 2a Absatz 1 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes (KHG) in Verbindung mit dem Standortverzeichnis gemäß § 293 Absatz 6 SGB V.

### Zu Absatz 2:

Grundsätzlich wird davon ausgegangen, dass die Qualitätsanforderungen vom Leistungserbringer selbst erfüllt bzw. vorgehalten werden. Bei bestimmten im Beschluss in den §§ 3 bis 10 benannten Vorgaben sind jedoch Kooperationen zugelassen. In diesen Fällen ist eine schriftliche Kooperationsvereinbarung notwendig, um die Einhaltung der Qualitätsanforderungen durch das Krankenhaus bzw. nachsorgender Einrichtungen oder ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte überprüfen zu können. Dies erfordert die konkrete Benennung eines Ansprechpartners in der kooperierenden Einrichtung sowie regelmäßig detaillierte Regelungen zur Ausgestaltung der Kooperation, insbesondere zur Bereitstellung und zum Abruf etwaiger Kooperationsleistungen. Auch bei Einbindung von Kooperationspartnern bleibt die Behandlungseinrichtung, die die CAR-T-Zelltherapie erbringt, für die Erfüllung der Qualitätsanforderungen nach den Vorgaben dieses Beschlusses verantwortlich.

### Zu Absatz 3:

Die Patientenbehandlung wird durch Fachärztinnen und Fachärzte mit abgeschlossener Weiterbildung in den jeweiligen Fachgebieten gewährleistet. Fachärztinnen und Fachärzte der entsprechenden Fachdisziplinen mit älteren als den im Beschluss genannten Bezeichnungen, die gemäß Übergangsbestimmungen dieser oder einer früheren (Muster-) Weiterbildungsordnung weitergeführt werden dürfen, erfüllen die Anforderungen ebenfalls. Leistungserbringer dürfen auch Ärztinnen und Ärzte in der Weiterbildung in die Behandlung der Patientinnen und Patienten einbeziehen, sofern eine Aufsicht durch Ärztinnen und Ärzte mit der geforderten Qualifikation gewährleistet ist und diese in alle wesentlichen Entscheidungen zur Behandlung eingebunden werden. Damit wird den Leistungserbringern eine qualifizierte Weiterbildung ermöglicht.

Mit dem Pflegeberufereformgesetz vom 17. Juli 2017 wurden die Ausbildungen in der Gesundheits- und Krankenpflege, der Gesundheits- und Kinderkrankenpflege sowie der Altenpflege zu einer generalistischen Pflegeausbildung zusammengeführt. Die bisherigen Ausbildungen nach Krankenpflegegesetz und Altenpflegegesetz bleiben uneingeschränkt gültig. Demgemäß wird klargestellt, dass im Beschluss genannte Pflegefachkräfte grundsätzlich alle Personen sind, welche nach dem Krankenpflegegesetz, Altenpflegegesetz oder Pflegeberufereformgesetz die Erlaubnis zum Führen einer Berufsbezeichnung erteilt wurde.

Sowohl beim ärztlichen als auch beim nicht-ärztlichen Personal erhöhen sich bei einer Teilzeitbeschäftigung notwendige Erfahrungszeiten entsprechend des Anteils der Teilzeitreduktion. So muss beispielsweise im Rahmen einer Teilzeitbeschäftigung ein entsprechend der Teilzeitreduktion längerer Zeitraum der Berufserfahrung in einer Behandlungseinrichtung nachgewiesen werden (z.B. 4 statt 2 Jahre bei einer Tätigkeit, welche 50 % einer vergleichbaren Vollzeittätigkeit beträgt). Der Nachweis kann beispielsweise über ein Arbeitszeugnis erbracht werden.

### Zu Absatz 4:

In diesem Absatz finden sich Definitionen der jederzeitigen Verfügbarkeit, werktäglichen Dienstzeit, Rufbereitschaft sowie einer Schicht. Diese werden den folgenden Regelungen zugrunde gelegt, sofern nichts davon Abweichendes bestimmt wird.

#### Zu Absatz 5:

Die Begriffsbestimmungen im Hinblick auf eine Station eines Krankenhauses entsprechen denjenigen der Pflegepersonaluntergrenzen-Verordnung (PpUGV) vom 28. Oktober 2019.

### **Zu § 3 Personelle und fachliche Anforderungen an das ärztliche Personal**

#### Zu Absatz 1:

Es werden Strukturanforderungen im Hinblick auf personelle und fachliche Anforderungen an die ärztliche für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit CAR-T-Zellen verantwortliche Leitung und ihre Stellvertretung geregelt. Die Versorgung erwachsener Patientinnen und Patienten mit B-Zell-Neoplasien setzt den Facharztstandard der Inneren Medizin und Hämatologie und Onkologie voraus. Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit B-Zell-Neoplasien müssen gemäß dem Facharztstandard der Fachdisziplin für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Kinder- und Jugend-Hämatologie und -Onkologie versorgt werden. Darüber hinaus sind im Kontext der hochspezialisierten und komplexen Behandlung im Zusammenhang mit der CAR-T-Zelltherapie umfangreiche Kenntnisse und Erfahrungen in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit der jeweiligen Grunderkrankung sowie der Zelltherapie notwendig. Vor diesem Hintergrund wird es als erforderlich angesehen, dass die ärztliche Leitung und ihre Stellvertretung eine bezogen auf Vollzeitäquivalente mindestens zweijährige Berufserfahrung in einer Behandlungseinrichtung verfügt, die die unter § 6 genannten Vorgaben erfüllt. Der Begriff der ärztlich verantwortlichen Leitung und deren Stellvertretung stellt dabei auf die ärztliche verantwortliche Leitung zur Behandlung der Patientinnen und Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie ab, unabhängig davon auf welcher Station sich die Patientin oder der Patient befindet. Die Verantwortlichkeit von Leitung und Stellvertretung lässt sich anhand der Entscheidungsbefugnisse, auch auf Grundlage von Organisations- und Dienstplänen der Behandlungseinrichtung, abbilden.

#### Zu Absatz 2:

Aufgrund der bei einem relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten akut auftretenden und teils lebensbedrohlichen Nebenwirkungen der CAR-T-Zellen muss für die stationäre Behandlung der Patientinnen und Patienten während werktäglicher Dienstzeit eine jederzeitige Verfügbarkeit entsprechend des jeweiligen Facharztstandards gesichert sein, welche mit der engmaschigen Überwachung der Patientinnen und Patienten korrespondiert. Außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten kann dies innerhalb einer Rufbereitschaft erfolgen, wonach das jeweilige ärztliche Personal nach Maßgabe des § 2 Absatz 4 Satz 4 auf Abruf innerhalb von maximal 30 Minuten am Patienten verfügbar sein muss.

#### Zu Absatz 3:

Die Anwendung einer CAR-T-Zelltherapie kann zu schweren, lebensbedrohlichen oder tödlichen Reaktionen wie dem CRS und schwerwiegenden neurologischen Nebenwirkungen führen. Aus diesem Grund ist ärztliches Personal nach § 3 Absatz 1 und 2 verpflichtet an der einrichtungsinternen Schulung für das jeweilige CAR-T- Produkt teilzunehmen und in diesem Zusammenhang ein Training im Umgang mit kryokonservierten Zellen nachzuweisen. Dies kann zum einen die Schulung sein, welche durch den pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des behördlich vorgegebenen Qualifizierungsprozesses durchzuführen ist. Zum anderen kann dies für neues Personal aber auch eine durch die Behandlungseinrichtung selbst durchgeführte Schulung auf Grundlage des Schulungsmaterials sein. Hierdurch kann sichergestellt werden, dass das ärztliche Personal auf die im besonderen im Zusammenhang mit dieser Therapie stehenden schwerwiegenden Nebenwirkungen vorbereitet ist. Die Vorgabe entspricht im Übrigen den Anforderungen zugelassener CAR-T-Zellprodukte aufgrund entsprechender Auflagen der Zulassungsbehörden. Das Schulungsprogramm umfasst sowohl Informationen über das Nebenwirkungsmanagement als auch zum Umgang mit kryokonservierten Zellen, insbesondere:

- Unterstützung der Identifizierung eines CRS und schwerer neurologischer Nebenwirkungen sowie der Einstufung des Schweregrads,
- Behandlung des CRS und schwerer neurologischer Nebenwirkungen,
- Sicherstellung einer angemessenen Überwachung des CRS und schwerer neurologischer

Nebenwirkungen,

- Unterstützung der Bereitstellung aller relevanten Informationen für Patienten,
- Sicherstellung, dass Nebenwirkungen in ausreichendem und angemessenem Umfang gemeldet werden sowie
- Sicherstellung, dass detaillierte Anweisungen über das Auftauverfahren bereitgestellt werden.

#### Zu Absatz 4:

Die Behandlung mit CAR-T-Zellen kann mit schweren, teilweise lebensbedrohlichen Nebenwirkungen verbunden sein. Als häufigste Nebenwirkungen sind das CRS und das CRES zu nennen. Aus Publikationen geht hervor, dass bei 30 bis 100 % der Patientinnen und Patienten ein CRS auftrat (*Frey et al. Cytokine Release Syndrome with Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. Biol Blood Marrow Transplant. 2019; 25(4):e123-e127*). In den pivotalen Zulassungstudien traten bei 58 bis 93 % der Patientinnen und Patienten ein CRS auf, wobei dies bei 12 bis 47 % der Patientinnen und Patienten ein CRS vom Grad 3 oder 4 war. In schweren Fällen führte dies bis zum Multiorganversagen. In Bezug auf das CRES wird berichtet, dass dies bei 12 bis 55 % der Patienten auftrat. Am häufigsten traten hierbei Kopfschmerz, Enzephalopathien und Delir auf. In schweren Fällen kam es zu Blutungen und Hirnödemen. Da sowohl in Bezug auf das CRS und CRES unspezifische Symptome im Vordergrund stehen, sind präzise Differentialdiagnosen von hoher Relevanz. Insgesamt kann somit für die Erkennung und die Behandlung der Nebenwirkungen die Fachkunde verschiedener Disziplinen notwendig sein, um eine schnelle und adäquate Behandlung einzuleiten. Als relevant wird hierbei die Ophthalmologie, Gastroenterologie mit Ausstattung zur Endoskopie des Gastrointestinaltraktes, Gefäßchirurgie, Otolaryngologie, Kardiologie, Labormedizin, Nephrologie mit Ausstattung der Dialyse, Neurologie, Neurochirurgie, Pneumologie mit Ausstattung zur Bronchoskopie, Psychiatrie, Radiologie mit Ausstattung von CT und MRT, Thoraxchirurgie, Urologie und Dermatologie. Vor dem Hintergrund der unspezifischen neurologischen Symptome muss die neurologische Einrichtung ebenfalls an der einrichtungsinternen Schulung im Sinne des § 3 Absatz 3 teilnehmen. Die Einbindung der Disziplinen innerhalb einer Rufbereitschaft nach Maßgabe des § 2 Absatz 4 Satz 4 ist möglich. Die Fachdisziplin Mikrobiologie wird ebenfalls für weitere Therapieentscheidungen als relevant angesehen. Hierbei wird es jedoch als ausreichend erachtet, wenn diese innerhalb von 24 Stunden konsultiert werden kann. Da die Patientinnen und Patienten sich womöglich in einem kritischen Zustand befinden, sollen die Untersuchungen und Behandlungen durch andere Fachdisziplinen möglichst ohne Transport erfolgen.

Eine schnelle und sachgerechte Versorgung des Patienten kann hierbei auch durch Kooperationen nach Maßgabe des § 2 Absatz 2 gewährleistet sein.

Über die zeitlichen Vorgaben nach Absatz 4 hinaus werden in § 8 Absatz 3 bei intensivpflichtigen Patientinnen und Patienten weitergehende Vorgaben zum Vorhandensein bestimmter Ausstattung getroffen.

#### Zu Absatz 5:

Während der CAR-T-Zell-Behandlung können sich auch die spezifischen Nebenwirkungen CRS und CRES initial als unspezifische Symptome manifestieren. Erfahrungen in der Therapie mit CAR-T-Zellen sowie die Schulung nach Absatz 3 sind notwendig, um durch ein schnelles Erkennen dieser Nebenwirkungen und eine rasche Einleitung der erforderlichen Maßnahmen die Patientensicherheit zu gewährleisten. Da die auf der Intensivstation tätigen Ärztinnen und Ärzte nicht notwendigerweise die Erfahrung in der Behandlung mit CAR-T-Zellen aufweisen, ist ein Austausch zwischen den auf Intensivstation und den für die CAR-T-Zelltherapie verantwortlichen Ärztinnen und Ärzten erforderlich. Dies wird sichergestellt durch die tägliche Visite eines Facharztes bzw. einer Fachärztin der in Absatz 2 genannten Disziplinen, welche die Teilnahme an der Schulung nach Absatz 3 sowie weitere eigene Erfahrung in der Behandlung mit CAR-T-Zellen aufweisen. Eigene Erfahrung liegt auch vor, wenn die bzw. der auf Intensivstation befindliche Patientin bzw. Patient zuvor behandelt wurde. Mit diesem Facharzt/ dieser Fachärztin ist das Behandlungskonzept zu besprechen. Dieses Behandlungskonzept und die Visite sind in der Patientenakte zu dokumentieren.

### **Zu § 4 Personelle und fachliche Anforderungen an das nicht-ärztliche Personal**

#### Zu Absatz 1:

Die Versorgung onkologischer Patientinnen und Patienten stellt ebenfalls besondere Erfordernisse an das Pflegepersonal. Das Personal muss geschult sein im Erkennen und der

Unterstützung in der Behandlung von zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen sowie dem Umgang mit den Therapieverfahren. Um dies zu gewährleisten müssen mindestens die pflegerisch verantwortliche Leitung und ihre Stellvertretung ausgewiesene Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit hämato-onkologischen Erkrankungen aufweisen. Dies ist bei Pflegefachkräften nach den DGHO-Strukturkriterien gewährleistet durch eine abgeschlossene Weiterbildung „Pflege in der Onkologie“ gemäß den Empfehlungen der Deutschen Krankenhausgesellschaft zur pflegerischen Weiterbildung in den Fachgebieten Pflege in der Endoskopie, Intensiv- und Anästhesiepflege, Pflege in der Nephrologie, Pflege in der Onkologie, Pflege im Operationsdienst, Pädiatrische Intensiv- und Anästhesiepflege, Pflege in der Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie vom 29.09.2015, zuletzt geändert am 17.09.2018. Es ist davon auszugehen, dass durch eine pflegerische Tätigkeit von mindestens 36 Monaten auf einer Station mit hämatologisch-onkologischem Schwerpunkt die erforderlichen Erfahrungswerte gleichermaßen vorgewiesen werden.

Vor dem Hintergrund der besonderen Anforderungen in der pädiatrischen Pflege müssen Pflegefachkräfte, welche in Leitungs- oder Stellvertretungsfunktion in die CAR-T-Behandlung von Kindern- und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr eingebunden sind, die Berufsbezeichnung Gesundheits- und Kinderkrankenpfleger/in führen.

Hiervon umfasst sind Personen, die die Berufsbezeichnung Gesundheits- und Kinderkrankenpfleger/in nach dem Krankenpflegegesetz führen. Der Gemeinsame Bundesausschuss berät derzeit zur inhaltlichen Vergleichbarkeit der Berufsbezeichnungen nach dem Pflegeberufgesetz mit den bisherigen Berufsbezeichnungen nach dem Krankenpflegegesetz. Insoweit sollen zeitnah Anpassungen an das Pflegeberufgesetz erfolgen. Dieses vorübergehende Vorgehen ist vor dem Hintergrund der umfassenden praktischen Ausbildungserfahrung von Gesundheits- und KinderkrankenpflegerInnen nach dem Krankenpflegegesetz, welches gemäß Anlage 1 KrPflAPrV 700 bis 1200 Stunden in der pädiatrischen Pflege umfasst, sowie aufgrund bestehender Übergangsbestimmungen sachlich gerechtfertigt.

Die Anforderung an die darüberhinausgehenden Erfahrungswerte nach § 4 Absatz 1 Satz 1 und 2 gilt entsprechend.

#### Zu Absatz 2:

Für die Behandlungsqualität ist es ebenso von Relevanz, dass innerhalb jeder Schicht Erfahrung in der Pflege hämatologisch-onkologischer Patientinnen und Patienten vorhanden ist. Dies ist gegeben, wenn jede Schicht durch eine Pflegefachkraft geleitet wird, welche eine mindestens 12-monatige Tätigkeit auf einer Station mit hämatologisch-onkologischem Schwerpunkt und Erfahrungen in der intensiven Chemotherapie von Patientinnen und Patienten mit Leukämien bzw. Lymphomen innehat.

Vor dem Hintergrund der Besonderheiten in der pädiatrischen Pflege muss bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr die Schichtleitung darüber hinaus die Berufsbezeichnung Gesundheits- und Kinderkrankenpfleger/in (nach dem KrPflG) führen.

Zur schichtbezogenen Dokumentation zum Nachweis der Erfüllung dieser Anforderungen kann die Dokumentationshilfe in Anlage II zugrunde gelegt werden.

#### Zu Absatz 3:

Die Behandlung mit CAR-T-Zellen erfolgt auf Stationen, welche dem Intermediate Care (IMC) Standard entsprechen. Dies ist erforderlich vor dem Hintergrund, dass es in der Anfangsphase nach Transfusion des CAR-T-Zellproduktes analog zu Patientinnen und Patienten, welche eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben, einer engmaschigen Pflege und Betreuung bedarf. (*Bundesärztekammer, Richtlinie zur Herstellung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen – Erste Fortschreibung in der Version vom 15.03.2019, zuletzt abgerufen am 18.06.2020, Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e.V. (DAG-KBT e.V.) zur Anwendung von Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Zell-Therapien in der Version vom 19.07.2018, zuletzt abgerufen am 18.06.2020*). Es wird davon ausgegangen, dass insbesondere in den ersten Tagen

nach Infusion des CAR-T-Zellproduktes die Notwendigkeit einer Überwachung von häufiger als 6x/Tag oder alle 4 Stunden, welches den DIVI-Kriterien zur Aufnahme auf die IMC entspricht, erforderlich ist. Den Empfehlungen der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) ist zu entnehmen, dass bei in der Pflege von Patientinnen und Patienten, welche den Aufnahme- und Verlegungskriterien für IMC entsprechen, ein Präsenzverhältnis von einer Pflegefachkraft für maximal 4 Patientinnen und Patienten erforderlich ist (*DIVI-Empfehlungen für Intermediate Care Station, Empfehlungen zur Ausstattung und Struktur, Langversion, Stand: 7.2.2017, Seite 26f.*). Für Intensivstationen konnte ein klarer Zusammenhang zwischen Pflegeschlüssel und Morbidität sowie Letalität nachgewiesen werden. Dass auch für IMC ein solcher Zusammenhang besteht, wird als höchst wahrscheinlich angesehen und entspricht nach der DIVI auch den Erfahrungen in der Praxis. Das Verhältnis von 1 zu 4 wird dabei in verschiedensten Ländern von diversen Fachgesellschaften für IMC als mindestens erforderlich angesehen, wobei in Abhängigkeit der Schwere der Erkrankung sowie der Tageszeit auch höhere Pflegeschlüssel als notwendig angesehen werden.

Sofern sich abweichend von dieser Vorgabe höhere Anforderungen aus der KiOn-RL ergeben, sind diese maßgeblich.

Anforderungen aus der PpUGV bleiben davon unberührt. Ist für Patientinnen und Patienten eine invasive Beatmungstherapie erforderlich, wird davon ausgegangen, dass diese regelhaft auf die Intensivstation verlegt und somit die Anforderungen der PpUGV eingehalten werden.

Sind auf einer Station mehrere Anforderungen einzuhalten, gilt jeweils die Anforderung mit der niedrigsten Anzahl von Patientinnen und Patienten im Verhältnis zu einer Pflegefachkraft.

Zur schichtbezogenen Dokumentation zum Nachweis der Erfüllung dieser Anforderungen kann die Dokumentationshilfe in Anlage II zugrunde gelegt werden.

#### Zu Absatz 4:

Im Rahmen des Nachweisverfahrens lässt sich das einer Station zugeordnete Personal sowie seine Leitungsstruktur den Organisations- und Dienstplänen der Behandlungseinrichtung entnehmen. Die schichtbezogene Dokumentation zum Nachweis der Erfüllung der Anforderungen nach den Absätzen 2 und 3 kann anhand der Dokumentationshilfe in Anlage II erfolgen.

#### Zu Absatz 5:

Der Verpflichtung zur Teilnahme an der einrichtungsinternen Schulung unterfällt auch das an der Versorgung einer Patientin oder eines Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie beteiligte nicht-ärztliche Personal. Die Ausführungen zu § 3 Absatz 3 gelten entsprechend.

Da das Pflegepersonal bei der CAR-T-Behandlung ebenfalls mit zytotoxischen und immunsuppressiven Substanzen in Kontakt kommen kann, muss Fachkunde im Umgang mit diesen Substanzen vorhanden sein. Es wird davon ausgegangen, dass diese Fachkunde durch die Erfahrung, welche die pflegerische Leitung sowie ihre Stellvertretung und die Schichtleitung vorweisen müssen, regelhaft gegeben ist. Da davon auszugehen ist, dass darüber hinaus in die Versorgung eingebundenes nicht-ärztliches Personal diese Fachkunde nicht durch eine entsprechende Erfahrung vorweisen kann, muss dieses durch die pflegerische Leitung oder ihre Stellvertretung in den Umgang mit zytotoxischen oder immunsuppressiven Substanzen eingewiesen werden. Diese Einweisung ist zu dokumentieren.

#### Zu Absatz 6:

Vor dem Hintergrund der psychischen und sozialen Belastung, welche die Behandlung für die Patientin bzw. den Patienten bedeutet, soll ein Sozialdienst verfügbar sein. Die Einbindung des Sozialdienstes kann durch Kooperationen (vgl. § 2 Absatz 2) erfüllt werden.

#### Zu Absatz 7:

Um Risiken, welche mit einer Immobilität einhergehen (z.B. Infektionen, Thrombosen, Muskelatrophien und Kontraktionen des Bewegungsapparates), zu reduzieren, soll eine entsprechende physiotherapeutische Behandlung erfolgen. Die Einbindung der Physiotherapie kann durch eine Kooperation erfolgen.

### **Zu § 5 Anforderungen an die Zusammenarbeit des ärztlichen und nicht-ärztlichen**

## **Personals**

Um den Austausch zwischen ärztlichem und nicht-ärztlichem Personal sicherzustellen, sollen werktäglich Teambesprechungen mit dem genannten Personal stattfinden.

Vor dem Hintergrund eines interdisziplinären Behandlungskonzeptes sollen, sofern angezeigt, auch Psychotherapeuten und -therapeutinnen sowie Physiotherapeuten und -therapeutinnen und der Sozialdienst an diesen Teambesprechungen teilnehmen. Ob die Teambesprechungen z. B. während der Visite auf dem Stationsflur oder anlässlich einer Übergabebesprechung durchgeführt werden, bleibt der Organisation des Krankenhauses überlassen. Die an der Teambesprechung teilnehmenden Personen sind z.B. auf einer Anwesenheitsliste zu dokumentieren. Der klinische Zustand der Patientin bzw. des Patienten sowie das abgesprochene therapeutische Vorgehen ist in der jeweiligen Patientenakte zu dokumentieren.

## **Zu § 6 Anforderungen an die Erfahrung in der Behandlungseinrichtung**

### Zu Absatz 1:

Bei den Indikationen/Entitäten der akuten B-Zell-Vorläufer-Leukämien und großzelligen B-Zell-Lymphome, für deren Behandlung CAR-T-Zellen nach derzeitigem Kenntnisstand in Betracht kommen, handelt es sich um seltenes Leiden, welche in Deutschland jährlich weit weniger als 1.000 Patientinnen und Patienten betrifft. Die Behandlung im Zusammenhang mit der Anwendung von CAR-T-Zelltherapien in diesen Indikationen stellt eine hochspezialisierte und komplexe Leistung dar, welche ein besonderes Maß an Übung und Erfahrung in der Behandlung der jeweiligen malignen Grunderkrankung 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 jeweiligen Indikationen ist daher unerlässlich, um bei multiple vorbehandelten Patientinnen und Patienten das Nutzen-Risiko-Verhältnis für den Einsatz von CAR-T-Zellen gegenüber anderen möglichen Therapiealternativen patientenindividuell adäquat abschätzen zu können. Studiendaten für den Zusammenhang zwischen Behandlungsmenge und Mortalität konkret für die Indikationen, für deren Behandlung CAR-T-Zellen zugelassen sind, 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 werden (*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.*) 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. Auf Basis des Kriterienkatalogs der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinischen Onkologie e.V. (DGHO) wird in Bezug auf die Akute B-Zell-Vorläufer-Leukämie eine hinreichende Erfahrung als gegeben angesehen nach Behandlung von  $\geq 20$  Fällen mit dieser Diagnose und in Bezug auf die Behandlung großzelliger B-Zell-Lymphome von  $\geq 50$  Fällen mit dieser Diagnose in den letzten drei Kalenderjahren vor der CAR-T-Zelltherapie. In § 21 finden sich diebezügliche Ausnahmetatbestände.

In Bezug auf die Behandlung der akuten B-Zell-Vorläufer-Leukämie bei Kindern und Jugendlichen liegen keine konkreten Zahlen vor, auf Basis derer eine hinreichende Erfahrung als gegeben angesehen wird. Vor diesem Hintergrund und aufgrund der niedrigen Behandlungszahlen ist in Bezug auf die Behandlung der ALL bei Kindern und Jugendlichen auf Basis eines Expertenkonsenses die Teilnahme an einer multizentrischen Studiengruppe ausreichend, um die erforderliche Erfahrung zu belegen.

### Zu Nummer 2:

Neben der Erfahrung der Behandlungseinrichtung in der jeweiligen Grunderkrankung ist Erfahrung in der Zelltherapie unerlässlich. Die Anwendung von CAR-T-Zellen 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 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 Häufigkeit von schwerwiegenden oder tödlichen Komplikationen. Zudem basieren sowohl 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 Komplikationen 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 CAR-T-Zellen 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 Fachärztinnen und 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 (*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.; 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)*). Aufgrund der beschriebenen gemeinsamen Gemeinsamkeiten zwischen CAR-T-Zellen und der allogenen Stammzelltransplantation lassen die festgelegten Mindestfallzahlen der allogener Stammzelltransplantation erhebliche Qualitätsvorteile zu erwarten.

<b>Position A</b>	<b>Position B</b>
Bei erwachsenen Patientinnen und Patienten ist Meldung von $\geq 120$ allogenen Ersttransplantationen innerhalb der letzten drei Kalenderjahre, die der CAR-T-Zell-Infusion vorausgegangen sind, erforderlich.	Bei erwachsenen Patientinnen und Patienten ist Meldung von $\geq 75$ allogenen Transplantationen innerhalb der letzten drei Kalenderjahre, die der CAR-T-Zell-Infusion vorausgegangen sind, ausreichend.

Bislang gibt es keine Evidenz dafür, inwiefern die CAR-T-Zelltherapie in der klinischen Praxis die allogene Stammzelltransplantation ersetzt. Vor diesem Hintergrund wird zum derzeitigen Zeitpunkt davon abgesehen, dass Erfahrungen in der Zelltherapie anteilig durch CAR-T-Behandlungen vorgewiesen werden können.

In Bezug auf die Erfahrung in der Zelltherapie bei Kindern und Jugendlichen liegen auf Basis eines Expertenkonsenses keine Zahlen vor, auf Basis derer eine hinreichende Erfahrung in der Zelltherapie als gegeben angesehen wird. Vor diesem Hintergrund und aufgrund der niedrigen Behandlungszahlen ist es in Bezug auf die Erfahrung in der Zelltherapie bei Kindern- und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr ausreichend, diese durch die Meldung allogener Transplantationen in dieser Altersgruppe an das DRST, EBMT oder Pädiatrisches

Register für Stammzelltransplantationen (PRST) zu dokumentieren.

Die vorliegende Festsetzung der Mindestfallzahlen über 3 Kalenderjahre 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. Zudem sind in § 21 Ausnahmetatbestände vorgesehen.

### **Zu § 7 Anforderungen an Indikationsstellung und Aufklärung**

#### Zu Absatz 1:

Für den Therapieerfolg entscheidend ist, dass geeignete Patientinnen und Patienten unter Berücksichtigung ihrer Anamnese und ihres Allgemeinzustandes für die CAR-T-Zelltherapie ausgewählt werden. Vor diesem Hintergrund soll die Indikationsstellung zur CAR-T-Zelltherapie in einer interdisziplinären Tumorkonferenz erfolgen. Interdisziplinär bedeutet, dass neben der ärztlich verantwortlichen Leitung nach § 3 Absatz 1 oder ihrer Stellvertretung, welche die Fachdisziplin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie bzw. in der Behandlung von Kindern die Fachdisziplin der Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Kinder- und Jugend-Hämatologie und -Onkologie vertreten, Fachärztinnen oder Fachärzte mit der Qualifikation der Diagnostischen Radiologie an dieser Tumorkonferenz teilzunehmen haben.

<b>Position A</b>	<b>Position B</b>
Fachärztinnen oder Fachärzte der Fachrichtungen Strahlentherapie und Pathologie müssen ebenfalls teilnehmen.	Fachärztinnen oder Fachärzte der Fachrichtungen Strahlentherapie und Pathologie sollen ebenfalls teilnehmen.

<b>Position A</b>	<b>Position B</b>
Vor dem Hintergrund dessen, dass innerhalb der Pflege ein umfassendes Bild über den Zustand der Patientin bzw. des Patienten gewonnen werden kann, hat, falls dies zur Einschätzung über die Eignung der Patientin bzw. des Patienten beiträgt, auf Anforderung auch die pflegerische Schichtleitung im Rahmen der Tumorkonferenz teilzunehmen.	Die Einbindung der pflegerischen Schichtleitung in die Tumorkonferenz ist unüblich und nicht erforderlich.

Zum Nachweis sind das Datum, die Teilnehmer mit Angabe der persönlichen Weiterqualifikation und das Beratungsergebnis in der Patientenakte zu dokumentieren. Die Behandlungsempfehlungen der Tumorkonferenz sind im Protokoll nachvollziehbar zu begründen.

#### Zu Absatz 2:

Der Patientin bzw. dem Patienten ist das Ergebnis der Tumorkonferenz mit allen wesentlichen Aspekten darzulegen.

Die Bestimmungen sollen eine sachgerechte und umfassende Aufklärung der Patientinnen und Patienten sichern. Das Aufklärungsformular soll dabei unter Einbeziehung des behördlich genehmigten Materials erstellt werden. Diese ist erforderlich aufgrund der möglicherweise auftretenden schwerwiegenden, zum Teil lebensbedrohlichen Nebenwirkungen und den damit verbundenen Verhaltensvorgaben und Einschränkungen, die die Patientin bzw. der Patient erfährt. Zu einer umfassenden Patientenaufklärung gehört über die behördlichen Vorgaben hinaus vor dem Hintergrund der Risiken und der Komplexität der Behandlung auch, Behandlungsalternativen aufzuzeigen. Zum Nachweis ist die Information der Patientinnen und Patienten zu dokumentieren.

### **Zu § 8 Anforderungen an Infrastruktur und Organisation**

#### Zu Absatz 1:

Da davon auszugehen ist, dass bei einem relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten sehr schwere, zum Teil lebensbedrohliche CAR-T-zellspezifischen Nebenwirkungen auftreten, und diese eine sofortige Intervention erfordern, sind Standard Operating Procedures (SOPs) zu entwickeln, welche die Erkennung und Behandlung dieser Komplikationen sowie das Vorgehen zur Verlegung des Patienten auf die Intensivstation festlegen. Diese sind einzuhalten und müssen im Rahmen des Nachweisverfahrens stets vorgelegt werden. Abweichungen von den SOP müssen dokumentiert werden. Bei der Entwicklung der SOPs sollten die Konsensus-Richtlinien zur graduellen Einstufung des CRS bzw. CRES berücksichtigt werden (z.B. *Lee et al. 2019: ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells*).

#### Zu Absatz 2:

In diesem Absatz wird aufgrund des Sachzusammenhangs darauf verwiesen, dass die Anforderungen nach § 3 Absatz 4 einzuhalten sind.

#### Zu Absatz 3:

Da im Falle eines Auftretens der sehr schweren, zum Teil lebensbedrohlichen CAR-T-Zell-spezifischen Nebenwirkungen, beispielsweise eines zum Multiorganversagen führenden CRS, ein unmittelbarer Zugang, welcher möglichst keine Umlagerung des Patienten erfordert, zur Intensivstation notwendig ist, müssen sich die Räumlichkeiten der CAR-T-Behandlung in demselben räumlich zusammenhängenden Gebäudekomplex wie die Intensivstation befinden.

Unter einem zusammenhängenden Gebäudekomplex ist ein Gebäude bzw. Gebäudekomplex zu verstehen, bei dem die verschiedenen Teile baulich miteinander verbunden sein müssen, sodass kein Fahrzeugtransport und kein Transport unter freiem Himmel für Patientinnen und Patienten notwendig sind. Nicht erfüllt ist diese Anforderung damit bei Gebäudekomplexen, bei denen ein Transport innerhalb einer Klinik mit mehreren Standorten (Pavillonssystem) über öffentliche Straßen erforderlich wird (entsprechend Empfehlung der DIVI zum innerklinischen Transport kritisch kranker, erwachsener Patienten, 2004). Nicht ausreichend ist ebensowenig, wenn die Intensivstation lediglich innerhalb eines Flächenstandortes zur Station auf der die CAR-T-Zelltherapie erfolgt liegt. Flächenstandort in diesem Sinne meint die im Rahmen der Vereinbarung über die Definition der Krankenhäuser und ihrer Ambulanzen gemäß § 2a Absatz 1 KHG definierten Flächenstandorte, die aus mehreren nicht zusammenhängenden Gebäuden bzw. Gebäudekomplexen bestehen, wobei der Abstand zwischen den äußeren Gebäuden nicht mehr als 2000 m Luftlinie betragen darf.

Das häufig auftretende Zytokin-Freisetzungssyndrom kann bis zum Multiorganversagen führen. In Anbetracht dessen muss bei Verlegung auf die Intensivstation jederzeit eine Endoskopie einschließlich Bronchoskopie, invasive Beatmung, Nierenersatztherapie, MRT und CT mindestens in demselben räumlichen Gebäudekomplex möglich sein.

#### Zu Absatz 4:

Zur Behandlung der Nebenwirkungen erforderliche Wirkstoffe einschließlich Tocilizumab müssen in Übereinstimmung mit den behördlichen Vorgaben jederzeit und in ausreichender Menge verfügbar sein.

#### Zu Absatz 5:

Bedingt durch die Lymphodepletion sind Patientinnen und Patienten, welche sich einer CAR-T-Zell-Behandlung unterziehen, immunsupprimiert. Für die Versorgung dieser Patienten besteht eine Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (KRINKO), welche entsprechend einzuhalten ist. Gemäß §23 Abs. 3 und 5 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) sind Leiter von Krankenhäusern und weiteren medizinischen Einrichtungen verpflichtet, sicherzustellen, dass nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft erforderliche Maßnahmen getroffen werden, um nosokomiale Infektionen zu verhüten und die Weiterverbreitung von Krankheitserregern zu vermeiden, und dass diesbezüglich innerbetriebliche Verfahrensweisen zur Infektionshygiene in Hygieneplänen festzulegen sind. In Bezug auf den medizinischen Stand der Erkenntnisse wird hierbei auf die Empfehlungen der KRINKO abgestellt. Die nachdem IfSG festzulegenden Verfahrensweisen

sind nachzuweisen. Da mit CAR-T-Zellen behandelte Patientinnen und Patienten möglicherweise eine schwere oder sehr Immunsuppression bzw. Immundefizienz erleiden (Risikogruppen 2 und 3 gemäß KRINKO-Empfehlungen), müssen die für die Behandlung dieser Patientinnen und Patienten erforderlichen Räumlichkeiten vorgehalten werden.

#### Zu Absatz 6:

Da es sich bei CAR-T-Zellen um genetisch modifizierte Zellen handelt, gelten für mit CAR-T-Zellen kontaminierte Abfälle (z.B. Infusionsbeutel, Infusionsbesteck) die Vorgaben der Gentechnik-Sicherheitsverordnung.

#### Zu Absatz 7

Bei einer CAR-T-Zelltherapie handelt es sich um einen komplexen Behandlungsablauf, welcher mit der Leukapherese beginnt und eine längerfristige Nachbeobachtung mit sich zieht. Die Leukapherese und eine gegebenenfalls indizierte Chemotherapie können in Abhängigkeit des Zustandes der Patientin oder des Patienten auch im ambulanten Setting erfolgen. Der Patient oder die Patientin wird in diesem Fall ggf. erst zur Infusion der CAR-T-Zellen stationär aufgenommen. Ebenso kommt der onkologischen Nachsorge im ambulanten Bereich eine hohe Relevanz zu. Zudem können andere Krankenhäuser in die Vor- und Nachsorge der Patientinnen und Patienten mit eingebunden sein. Um einen bestmöglichen Behandlungsverlauf zu gewährleisten und beispielsweise zeitliche Verzögerungen und Informationsverluste zu vermeiden, sind entsprechende SOPs zu erstellen, welche die Übergänge von der Vorbereitung zur Behandlung und den anschließenden Übergang in die onkologische Nachsorge regeln. Hierbei sind insbesondere Vorgaben zu möglichen Kooperationen zu spezifizieren. Vor dem Hintergrund der Erfassung von Registerdaten, sind auch diesbezüglich Regelungen in den SOPs zu treffen. Sollte den SOPs im Einzelfall nicht gefolgt werden, ist dies entsprechend zu dokumentieren. In § 39 Absatz 1a SGB V finden sich Vorgaben zum Entlassmanagement zur Unterstützung einer sektorenübergreifenden Versorgung der Versicherten beim Übergang in die Versorgung nach der Krankenhausbehandlung, welche von der vorliegenden Richtlinie nicht berührt werden.

### **Zu § 9 Weitere Maßnahmen zur Sicherung der Prozess- und Ergebnisqualität**

#### Zu Absatz 1:

Die CAR-T-Zelltherapie stellt eine sehr neuartige Behandlungsmöglichkeit dar. Vor diesem Hintergrund ist es von Relevanz, Wissen aus der Versorgung zu generieren, welches zu einer stetigen Verbesserung der Patientenversorgung beiträgt. Hierzu beitragen kann insbesondere die Teilnahme an Registern, Qualitätszirkeln und die Evaluation von Qualitätsindikatoren. Diese Maßnahmen sollen zum Zwecke der Wissensgenerierung und Qualitätssicherung einrichtungsübergreifend (national oder international) sein. Die Teilnahmen sind zu dokumentieren.

#### Zu Absatz 2:

Gemäß Zulassungsaufgaben sind für CAR-T-Zellprodukte zur Behandlung der B-Zell-Neoplasien nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfungen nach der Zulassung (post-authorisation safety study (PASS)) durchzuführen. Diese sind auf Basis einer Registerstudie zu führen, in welcher weitere Daten zur Sicherheit, insbesondere zur Langzeitsicherheit, generiert werden. Diesbezüglich wurde das EBMT durch die Zulassungsbehörde qualifiziert. Eine Meldung an das EBMT kann jedoch auch über die nationalen Register DRST und PRST erfolgen. Dementsprechend hat die Behandlungseinrichtung die personellen und strukturellen Voraussetzungen vorzuhalten, welche notwendig sind, um zeitnah die Dokumentation der CAR-T-Behandlung im Register durchzuführen. Relevant und somit zu dokumentieren sind dabei insbesondere Angaben zu Vortherapien, Nebenwirkungen, Art und Dauer des Ansprechens, Folgetherapien und Gesamtüberleben. Patientinnen und Patienten sind im Rahmen der Aufklärung über die Möglichkeit zur Teilnahme am DRST, PRST bzw. EBMT zu informieren. Die Information ist in der Patientenakte zu dokumentieren. Dabei dürfen personenbezogene Daten nur mit Einwilligung der Patientin oder des Patienten bzw. ihrer Personensorgeberechtigten verarbeitet werden, im Übrigen erfolgt die Meldung in anonymisierter Form.

#### Zu Absatz 3:

In Bezug auf CAR-T-Behandlungen sind weitere Ergebnisse methodisch hochwertiger prospektiver klinischer Studien notwendig, um weitere Erkenntnisse über den Nutzen und die Risiken der Anwendung in den verschiedenen Indikationen zu erlangen. Erschwerend sind hierbei teils geringe Patientenzahlen. National und international wird deshalb empfohlen, diese Behandlungen in klinischen Studien durchzuführen, um neue wissenschaftliche Erkenntnisse zu gewinnen, die eine Fortentwicklung der Behandlungsmethode ermöglichen. Außerdem ist bei Studienteilnahme der bestmögliche Schutz von Patientinnen und Patienten gewährleistet. Die Förderung der Studienteilnahme dient deshalb der Sicherung und Fortentwicklung der Behandlungsqualität.

Derzeit wurde von Regelungen von Qualitätsanforderungen betreffend Maßnahmen zur Ergebnisqualität Abstand genommen.

## **Zu § 10 Anforderungen an die onkologische Nachsorge**

### Zu Absatz 1:

Auch im Rahmen der onkologischen Nachsorge im Anschluss an die Entlassung aus der Behandlungseinrichtung, die die Anforderungen nach den §§ 3 bis 9 erfüllt, ergeben sich für CAR-T-Zell-vorbehandelte Patientinnen und Patienten spezielle Anforderungen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die schweren CAR-T-Zell-spezifischen Nebenwirkungen in einem Zeitraum auftreten können, welcher über die stationäre Behandlung an sich hinausgeht. Der in der Behandlungseinrichtung nach § 8 Absatz 6 erstellte Nachsorgeplan ist im Rahmen der Nachsorge im Anschluss an die Entlassung aus der Behandlungseinrichtung, in der die CAR-T-Zelltherapie vorgenommen wurde, zu berücksichtigen.

### Zu Absatz 2:

Gemäß den Zulassungsaufgaben hat jede CAR-T-Zell-vorbehandelte Patientin bzw. jeder CAR-T-Zell-vorbehandelte Patient jederzeit einen Patientenpass mitzuführen, in welchem u.a. das Datum der Behandlung und die Kontaktdaten der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes dokumentiert sein müssen. Ärztinnen und Ärzte, welche in die Nachsorge der CAR-T-Zellbehandlung eingebunden sind, müssen sich diese Karte vorzeigen lassen und das Datum der Behandlung und die Kontaktdaten in der Patientenakte dokumentieren. Führt die Patientin oder der Patient den Patientenpass nicht mit sich, kann die Patientin oder der Patient dennoch behandelt werden. Es ist jedoch darauf zu achten, dass zeitnah die Informationen des Patientenpasses vorliegen. Dies soll gewährleisten, dass diese relevanten Informationen jederzeit verfügbar sind, in der Behandlung der Patientin oder des Patienten die Besonderheiten der CAR-T-Zelltherapie in der Nachbehandlung Berücksichtigung finden und Kontakt mit der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt am Krankenhaus aufgenommen werden kann. Zudem wird dadurch der Nachweis ermöglicht, dass die betreffende Patientin bzw. der betreffende Patient CAR-T-Zell-vorbehandelt ist.

### Zu Absatz 3:

In den zulassungsbegründenden Studien traten die schwerwiegenden, zum Teil lebensbedrohlichen Nebenwirkungen über einen mehrwöchigen Zeitraum auf. In Bezug auf die Behandlung pädiatrischer Patientinnen und Patienten traten während der ersten 8 Wochen nach Infusion des CAR-T-Zell-Präparates bei 83 % der Patientinnen und Patienten unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3 oder 4 auf (*Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a, veröffentlicht am 17.12.2018 Tisagenlecleucel, Maud et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. February 2018 Feb 1;378(5):439-448*). Ein Großteil davon betrafen das Zytokinreisetzungsyndrom. In dem darauffolgenden Zeitraum bis 12 Monate nach Infusion sank das Auftreten der unerwünschten Ereignisse von Grad 3 oder 4 auf 44 %.

Angesichts dessen wird es anknüpfend an die Maßnahme nach § 8 Absatz 7 als erforderlich angesehen, dass Patientinnen und Patienten während der ersten 8 Wochen nach der CAR-T-Zell-Infusion nur in bzw. an einer an eine Behandlungseinrichtung im Sinne der §§ 3 bis 9 angeschlossenen oder mit dieser ausweislich einer abgeschlossenen Kooperationsvereinbarung kooperierenden ambulanten Einrichtung oder Hochschulambulanz ärztlich im Rahmen der onkologischen Nachsorge betreut werden. Dadurch wird sichergestellt, dass die erforderlichen therapeutischen Maßnahmen ohne Verzögerung eingeleitet werden können.

#### Zu Absatz 4:

Wie unter Absatz 3 ausgeführt, besteht insbesondere in den ersten 8 Wochen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen höheren Schweregrades. Vor diesem Hintergrund wird es als erforderlich angesehen, dass eine ärztliche Betreuung gemäß dem jeweiligen Facharztstandard jederzeit verfügbar ist.

#### Zu Absatz 5:

Um die jederzeitige Verfügbarkeit sicherzustellen, wird die Möglichkeit zu Kooperationen eröffnet. Zudem soll hierdurch eine qualitativ hochwertige Versorgung jeder Patientin und jedes Patienten unabhängig von seiner persönlichen Situation insbesondere im Hinblick auf eine wohnortnahe Versorgung so früh wie möglich ermöglicht werden.

Da die spezifischen, zum Teil lebensbedrohlichen unerwünschten Ereignisse im Laufe dieses Zeitraumes weiterhin bestehen können, wird es zudem als erforderlich angesehen, dass die behandelnden Fachärztinnen und Fachärzte ebenfalls an einer Schulung für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit CAR-T-Zellen teilgenommen haben.

#### Zu Absatz 6:

Neben den innerhalb der ersten auf die CAR-T-Zell-Infusion folgenden Wochen akut auftretenden unerwünschten Ereignisse, liegen bei einem relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten auch unerwünschte Ereignisse vor, welche über einen längerfristigen Zeitraum persistieren. Bedingt durch den Wirkmechanismus der CAR-T-Zellen treten beispielsweise B-Zellaplasien mit nachfolgenden Hypogammaglobulinämien als spezifische Nebenwirkungen im Anschluss an die CAR-T-Zelltherapie auf. In Anbetracht dessen wird es in einem Zeitraum von Woche 9 bis mindestens 5 Jahren nach CAR-T-Zell-Infusion für erforderlich angesehen, dass eine Behandlung gemäß dem jeweiligen Facharztstandard erfolgen kann. In der Regel erfordern diese unerwünschten Ereignisse jedoch keine unverzügliche Intervention, sodass eine Betreuung im Rahmen der üblichen Dienstzeiten als ausreichend erachtet wird.

#### Zu Absatz 7:

Wie in Absatz 6 bereits ausgeführt, treten bedingt durch den Wirkmechanismus der CAR-T-Zellen B-Zellaplasien mit nachfolgenden Hypogammaglobulinämien als spezifische Nebenwirkungen im Anschluss an die CAR-T-Zelltherapie auf. Diese treten verzögert auf und können über einen verlängerten Zeitraum bestehen bleiben. Resultierend daraus weisen Patientinnen und Patienten, welche bereits durch die Grunderkrankung und Vorbehandlungen einen reduzierten Allgemeinzustand aufweisen, ein erhöhtes Risiko für Infektionen auf und benötigen ggf. eine entsprechende Therapie mit Immunglobulin-Infusionen. Demzufolge ist es zum einen in der onkologischen Nachsorge erforderlich, dass die räumliche Ausstattung für eine Versorgung der immunsupprimierten Patientinnen und Patienten gegeben ist und bei Verdacht auf ansteckende Infektionen eine isolierte Untersuchung und Behandlung möglich ist. Zum anderen muss die entsprechende Infrastruktur für die Behandlung mit Infusionen und die Transfusion von Blutprodukten verfügbar sein.

#### Zu Absatz 8:

Diese Regelung stellt sicher, dass im Rahmen der onkologischen Nachsorge bis mindestens 5 Jahre nach der CAR-T-Zell-Infusion weiterhin eine Meldung in die genannten Register erfolgt. Sollte der Leistungserbringer die notwendigen Vorhaltungen nicht vorweisen können, kann die Datenmeldung durch Kooperationen bspw. durch eine Überweisung an eine Einrichtung nach § 10 Absatz 3 erfolgen. Auf die Ausführungen zu § 9 Absatz 2 wird verwiesen.

### **Zu § 11 Überprüfung der Einhaltung der strukturellen Mindestanforderungen nach §§ 3 bis 9**

Mit dieser Regelung wird ein Verfahren der Vorab-Begutachtung aus Anlass einer beabsichtigten erstmaligen Aufnahme der Behandlung einer Patientin oder eines Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie für qualitative Mindestanforderungen in Form von Strukturanforderungen nach §§ 3 bis 9 normiert.

Behandlungseinrichtungen, die beabsichtigen zukünftig CAR-T-Zelltherapien vorzunehmen, haben dies den Landesverbänden der Krankenkassen und Ersatzkassen anzuzeigen. In der Folge leiten diese die Anzeige an die Krankenkassen weiter, wodurch automatisch ein Auftrag des Medizinischen Diensts zur Begutachtung im Namen der Krankenkassen ausgelöst wird.

Daneben hat eine Nachweisführung im Hinblick auf das Erfüllen der strukturellen Mindestanforderungen gegenüber dem zuständigen Medizinischen Dienst nach Maßgabe der Checkliste in Anlage I zu erfolgen. Neben der ausgefüllten Checkliste sind nach § 11 Absatz 4 stets die benannten SOP vorzulegen. Der Nachweis der Erfüllung der personellen und fachlichen Anforderungen erfolgt auf Anforderung durch Vorlage von Urkunden oder sonstiger Nachweise über die Berechtigung zum Führen der Bezeichnungen sowie den Nachweis von sonstigen Erfahrungswerten (bspw. Zeiten der spezifischen Berufserfahrung durch Arbeitszeugnisse).

Sowohl Anzeige als auch Nachweise können in schriftlicher oder elektronischer Form unter Verwendung einer fortgeschrittenen elektronischen Signatur gemäß Art. 26 VO (EU) 910/2014 (sog. eIDAS-Verordnung) übermittelt werden.

Der zuständige Medizinische Dienst führt sodann eine Begutachtung nach Maßgabe der MD-Qualitätskontroll-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (MD-QK-RL) über die Einhaltung der strukturellen Mindestanforderungen durch.

Die Behandlungseinrichtung erhält vom Medizinischen Dienst nach der Begutachtung einen gutachterlichen Kontrollbericht und bei Einhaltung der strukturellen Mindestanforderungen eine Bescheinigung über die Einhaltung der nach der Checkliste in Anlage I ausgewiesenen strukturellen Mindestanforderungen. Nach Erhalt der Bescheinigung wird die Einhaltung dieser Anforderungen ab dem Begutachtungszeitpunkt als erfüllt angesehen. Die Bescheinigung enthält insbesondere auch Vorgaben, für welchen Zeitraum diese Fiktion gilt und kann auch angeben, wenn eine Behandlungseinrichtung die Erfahrungswerte nach § 6 Nummer 1 nur für bestimmte maligne Grunderkrankungen nachweisen konnte. Kontrollbericht und die Bescheinigung werden ebenfalls an die gesetzlichen Krankenkassen als beauftragende Stellen und die Landesverbände der Krankenkassen und die Ersatzkassen übermittelt.

Kann die Erfüllung einzelner Mindestanforderungen nicht beurteilt werden oder sind diese nicht eingehalten, kann eine erneute Begutachtung nach Maßgabe des § 11 Absatz 7 durchgeführt werden.

### **Zu § 12 Vorübergehende Nichterfüllung der strukturellen Mindestanforderungen nach §§ 3 bis 9**

Schlichte Änderungsanzeigen nach § 11 Absatz 6 sind von Fällen der vorübergehenden Nichterfüllung einzelner oder mehrerer struktureller Mindestanforderungen nach § 12 zu unterscheiden.

<b>Position A</b>	<b>Position B</b>
Werden strukturelle Mindestanforderungen über einen Zeitraum von mehr als einem Monat ab dem Zeitpunkt der Nichterfüllung nicht mehr eingehalten, sind Behandlungseinrichtungen verpflichtet, die Nichterfüllung den Landesverbänden der Krankenkassen und den Ersatzkassen unverzüglich anzuzeigen.	Werden strukturelle Mindestanforderungen über einen Zeitraum von mehr als 48 Stunden ab dem Zeitpunkt der Nichterfüllung nicht mehr eingehalten, sind Behandlungseinrichtungen verpflichtet, die Nichterfüllung den Landesverbänden der Krankenkassen und den Ersatzkassen unverzüglich anzuzeigen.

Eine Nachbesserung ist grundsätzlich schnellstmöglich vorzunehmen. Gründe und Umfang der Nichterfüllung sind in diesem Zeitraum zu dokumentieren. Der Zeitpunkt der Wiedererfüllung ist anzuzeigen.

Eine Nachbesserung ist nur so lange möglich, wie bei keiner Patientin oder keinem Patienten eine CAR-T-Zell-Infusion durchgeführt wird.

Überschreitet der Zeitraum der Nichterfüllung einzelner oder mehrerer struktureller Mindestanforderungen ab dem Zeitpunkt der Nichterfüllung 6 Monate, ist die Einleitung derselben ausgeschlossen. Die Einhaltung der betroffenen Anforderungen gilt als nicht mehr belegt und die Bescheinigung als mit sofortiger Wirkung widerrufen. Die Möglichkeit zur Durchführung eines erneuten Begutachtungsverfahrens entsprechend § 11 Absatz 3 bleibt davon unberührt.

Werden Nichterfüllungen von strukturellen Mindestanforderungen mindestens 3 Mal im

Kalenderjahr in Bezug auf dieselbe Anforderung angezeigt, müssen der Landesverband der Krankenkassen und die Ersatzkassen die Krankenkassen informieren, um eine Qualitätskontrolle des zuständigen Medizinischen Diensts im Auftrag der gesetzlichen Krankenkassen nach Maßgabe des § 11 Absatz 9 zu ermöglichen.

Bei Unterlassen der vorgenannten Anzeigepflichtungen nach Absatz 6 oder § 12 besteht die Möglichkeit von Qualitätskontrollen des Medizinischen Diensts im Auftrag der Krankenkassen nach der MD-QK-RL nach Maßgabe des § 11 Absatz 9.

### **Zu §§ 13 und 14 Überprüfung der Einhaltung und vorübergehende Nichterfüllung der Mindestanforderungen der Prozess- und Ergebnisqualität nach §§ 3 bis 9**

Die Überprüfung der Einhaltung von Mindestanforderungen der Prozess- und Ergebnisqualität nach §§ 3 bis 9 erfolgt durch den Medizinischen Dienst im Auftrag der Krankenkasse nach Maßgabe der MD-QK-RL.

Für die vorübergehende Nichterfüllung von einzelnen oder mehreren Mindestanforderungen der Prozess- und Ergebnisqualität nach §§ 3 bis 9 gelten die Absätze 2 bis 4 des § 12 mit der Maßgabe entsprechend, dass im Fall der Wiedererfüllung im Zeitraum von bis zu 6 Monaten ab dem Zeitpunkt des Beginns der Nichterfüllung der Anforderungen § 11 Absatz 7 Anwendung findet.

<b>Position A</b>	<b>Position B</b>
Werden Mindestanforderungen nach § 13 Abs. 1 über einen Zeitraum von mehr als einem Monat ab dem Zeitpunkt der Nichterfüllung nicht mehr eingehalten, sind Behandlungseinrichtungen verpflichtet, die Nichterfüllung den Landesverbänden der Krankenkassen und Ersatzkassen unverzüglich anzuzeigen.	Werden Mindestanforderungen nach § 13 Abs. 1 über einen Zeitraum von mehr als 2 Wochen ab dem Zeitpunkt der Nichterfüllung nicht mehr eingehalten, sind Behandlungseinrichtungen verpflichtet, die Nichterfüllung den Landesverbänden der Krankenkassen und Ersatzkassen unverzüglich anzuzeigen.

### **Zu § 15 Zuständige Stellen für § 11 Absatz 9 und § 13 Absatz 2**

Stellen zur Feststellung der Nichteinhaltung von Qualitätsanforderungen sowie zur Festlegung und Durchsetzung der Folgen der Nichteinhaltung nach § 2 Absatz 3 Nummer 4 und § 6 Absatz 3 und 4 der Qualitätsförderungs- und Durchsetzungs-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (QFD-RL) sind die Krankenkassen.

### **Zu §§ 16 und 17 Überprüfung der Einhaltung und Änderungsanzeige bei Nichterfüllung betreffend Mindestanforderungen der Nachsorge durch zur vertragsärztlichen Versorgung zugelassene oder ermächtigte Leistungserbringer nach § 10**

Beabsichtigt ein Leistungserbringer erstmalig eine CAR-T-Zell-vorbehandelte Patientin bzw. einen CAR-T-Zell-vorbehandelten Patienten zu behandeln, ist eine unverzügliche Anzeige an die zuständige Kassenärztliche Vereinigung verbunden mit entsprechenden Nachweisen nach Vorlage der Checkliste in Anlage III erforderlich.

Anzeige und Nachweisübermittlung sind in schriftlicher oder elektronischer Form unter Verwendung einer fortgeschrittenen elektronischen Signatur gemäß Art. 26 VO (EU) 910/2014 (sog. eIDAS-Verordnung) zu übermitteln.

Änderungsanzeigen bei Nichterfüllung einzelner oder mehrerer Anforderungen haben unverzüglich gegenüber der zuständigen Kassenärztlichen Vereinigung zu erfolgen.

Neuaufnahmen CAR-T-Zell-vorbehandelter Patientinnen und Patienten sind bis zur Wiedererfüllung dieser Anforderungen dann zulässig, wenn eine anderweitige vertragsärztliche Versorgung durch zugelassene oder ermächtigte Leistungserbringer, in Hochschulambulanzen sowie im Rahmen nachstationärer Versorgung, die die Anforderungen dieses Beschlusses erfüllt, nicht möglich ist. Die Gründe für die Dringlichkeit und die Unmöglichkeit der anderweitigen Versorgung sind nachweislich in der Patientenakte zu dokumentieren und die Kassenärztliche Vereinigung über diesen Umstand unverzüglich zu informieren.

## **Zu § 18 Überprüfung der Einhaltung und vorübergehende Nichterfüllung der Mindestanforderungen im Rahmen der onkologischen Nachsorge durch Hochschulambulanzen oder nachstationäre Versorgung in den Räumen des Krankenhauses nach § 10**

In Hochschulambulanzen sowie im Rahmen der nachstationären Versorgung ist der Medizinische Dienst zur Überprüfung der Einhaltung der Vorgaben nach Maßgabe der MD-QK-RL für Qualitätskontrollen zuständig.

Unter Verwendung des Vordrucks der Checkliste in Anlage III finden §§ 11 und 12 entsprechende Anwendung.

## **Zu § 19 Folgen der Nichterfüllung von Qualitätsanforderungen**

### Zu Absatz 1:

Nach § 136a Absatz 5 Satz 6 SGB V dürfen CAR-T-Zelltherapien als Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes ausschließlich von Leistungserbringern angewendet werden, die die vom Gemeinsamen Bundesausschuss beschlossenen Mindestanforderungen in diesem Beschluss erfüllen.

### Zu Absatz 2:

Entsprechend § 5 Absatz 1 Nummer 3, Absatz 2 Nummer 3 QFD-RL sind die zuständigen Behörden einrichtungsbezogen unverzüglich zu informieren, wenn die Mindestanforderungen nach § 8 Absatz 4 und 5 nicht eingehalten werden.

### Zu Absatz 3:

Onkologische Nachsorge, die im Zusammenhang mit der CAR-T-Zelltherapie erfolgt, darf nicht durch Leistungserbringer erfolgen, die die Mindestanforderungen nicht erfüllen.

## **Zu § 20 Veröffentlichung und Transparenz**

### Zu Absatz 1:

Nach § 16 des Teil A der MD-QK-RL erstattet der Medizinische Dienst Bund dem Gemeinsamen Bundesausschuss jährlich einen Bericht über Umfang und Ergebnisse der nach §§ 11, 13 und 18 durchgeführten Qualitätskontrollen.

### Zu Absatz 2:

Gemäß Absatz 2 wird die Umsetzung der Regelungen nach §§ 3 bis 9 im strukturierten Qualitätsbericht entsprechend der Regelungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zum Qualitätsbericht der Krankenhäuser auf Grundlage des § 136b Absatz 1 Satz 1 Nummer 3 SGB V dargestellt.

## **Zu § 21 Ausnahmetatbestände**

Aufgrund der Auswertungszeitpunkte der Register kann die Zugrundelegung der letzten 3 Kalenderjahre, die der Arzneimittelanwendung vorausgegangen sind, zu ungerechtfertigter Nichteinbeziehung von Behandlungseinrichtungen im Hinblick auf die Erfahrungswerte nach § 6 führen. Aus diesem Grund erweitert § 21 die möglichen Einbeziehungszeiträume.

## **Zu § 22 Übergangsregelung**

Haben Leistungserbringer bereits vor dem Inkrafttreten des Beschlusses Car-T-Zelltherapien erbracht oder CAR-T-Zell-vorbehandelte Patientinnen oder Patienten im Rahmen der onkologischen Nachsorge behandelt, haben diese die Verpflichtungen aus § 11 Absatz 3, § 16 Absatz 3 und § 18 Absatz 2 erstmals 6 Monate nach Inkrafttreten des Beschlusses zu erbringen.

## **Zu § 23 Jährliche ICD-10-GM- und OPS-Anpassung**

Durch die jährliche Aktualisierung der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD) und des Operationen- und Prozedurenschlüssels

(OPS) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist zeitgleich die Anpassung der ICD-10-GM- und/oder OPS-Kodes in den bestehenden Richtlinien und Regelungen des Gemeinsamen Bundesausschusses erforderlich. Das BfArM legt die Vorabversionen der jährlichen Aktualisierungen der ICD-10-GM- und OPS-Kodes frühestens Mitte Juli und die amtlichen Versionen frühestens Mitte September für das Folgejahr vor.

Um eine zügige Anpassung in den bestehenden Richtlinien und Regelungen vornehmen zu können, delegiert der Gemeinsame Bundesausschuss daher die - aufgrund der jährlichen Aktualisierungen der ICD-10-GM- und OPS-Kodes des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) - erforderlichen Anpassungen an den Unterausschuss Arzneimittel. Dabei richtet sich die Entscheidungsbefugnis des Unterausschusses Arzneimittel gemäß 1. Kapitel § 4 Absatz 2 Satz 2 der Verfahrensordnung nur auf diejenigen Sachverhalte, die den Kerngehalt der Richtlinien bzw. Regelungen nicht berühren. Die vom Plenum an den Unterausschuss Arzneimittel übertragene Entscheidungsbefugnis begrenzt sich somit allein auf ICD-10-GM- und OPS-Anpassungen (Änderungen, Ergänzungen, Ersetzungen oder Streichungen) in den § 1 Absatz 3 und § 6, wodurch der Kerngehalt der Richtlinie bzw. Regelungen nicht tangiert wird.

### **Zu § 24 Evaluation**

Der Gemeinsame Bundesausschuss beabsichtigt die Umsetzung und Auswirkungen der Maßnahmen dieses Beschlusses auf die Versorgungsqualität bei der Anwendung von CAR-T-Zelltherapien insbesondere auch im Hinblick die Regelungen zu Veröffentlichung und Transparenz nach § 20 zu evaluieren. Dies betrifft insbesondere die Anforderungen an die Qualifikation des nicht-ärztlichen Personals. Neben den unter § 4 Absatz 1 genannten Aspekten kann dies auch weitere Anpassungsbedarfe zur Folge haben, insbesondere auch da zurzeit noch unklar ist, wie sich das Pflegeberufegesetz insbesondere auch auf den Umfang des zur Verfügung stehenden Personals mit spezialisierten Berufsbezeichnungen und Weiterbildungen auswirkt. Darüber hinaus werden auch die Anforderungen nach § 4 Absatz 3 Satz 2 im Verhältnis zu denjenigen nach § 4 Absatz 3 Satz 1 evaluiert. Einer Überprüfung und ggf. Anpassung bedarf auch die Anforderung nach § 6 (auch in Verbindung mit § 3 Absatz 1) im Hinblick auf geeignete und aber erforderliche Erfahrungsanforderungen insbesondere an die Behandlung der Grunderkrankung im pädiatrischen Bereich.

### **B. Zu Ziffer II des Beschlusses:**

Dabei handelt es sich um Aktualisierungen der Anlage XII zur AM-RL, die aus der Überführung von Regelungen in den Beschluss nach Ziffer I resultieren.

### **C. Zu Ziffer III des Beschlusses:**

Die Inkrafttretensregelungen orientieren sich an einer bestmöglichen Anschlussregelung im Hinblick auf die Überführung aus den Abschnitten zu Hinweisen an die qualitätsgesicherte Anwendung der Nutzenbewertungsbeschlüsse zu den Wirkstoffen Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel in Anlage XII zur AM-RL. Nur so kann in dem sensiblen Therapiefeld der CAR-T-Zellen ein nahtloser Anschluss und damit Versorgungssicherheit gewährleistet werden. Bei den Regelungen des Beschlusses zu Ziffer I handelt es sich um keine wesentlichen Neuregelungen gegenüber den bereits beschlossenen Anforderungen.

### 3. Verfahrensablauf

Über den Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) zu CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien wurde in der Sitzung einer Arbeitsgruppe beraten, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie den Vertretern/Vertreterinnen der Patientenorganisationen zusammensetzt. Diese Arbeitsgruppe hat in ihren Sitzungen am 27. Februar 2020, 26. März 2020, 23. April 2020, 28. Mai 2020 und 11. Juni 2020 über den Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 SGB V beraten.

Der Beschlussentwurf zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde in der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 23. Juni 2020 konsentiert.

An den Sitzungen der AG und des Unterausschusses wurden der Verband der privaten Krankenversicherung (PKV), die Bundesärztekammer (BÄK) sowie der Deutsche Pflegerat (DPR) gemäß §§ 136a Absatz 5 S. 5, 136 Absatz 3 SGB V beteiligt.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 23. Juni 2020 nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Entscheidungsgrundlagen § 136a	27.02.2020 26.03.2020 23.04.2020 28.05.2020 11.06.2020	Beratung zur Neufassung einer Richtlinie über Maßnahmen zur Qualitätssicherung
Unterausschuss Arzneimittel	23.06.2020	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Neufassung einer Richtlinie über Maßnahmen zur Qualitätssicherung

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme ist ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

<b>Organisation</b>	<b>Strasse</b>	<b>Ort</b>
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Gemäß § 91 Absatz 5a SGB V wird zudem dem Bundesbeauftragten für den Datenschutz und die Informationsfreiheit Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, da die Regelungen die Erhebung und Verarbeitung personenbezogener Daten voraussetzen.

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 23. Juni 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken