

NUB Antrag 2021 / 2022

Ciltacabtagene autoleucl

Haben Sie externe Hilfestellungen zum Ausfüllen der Formblätter in Anspruch genommen? Wenn ja, bitte geben Sie an, welche Hilfestellung Sie in Anspruch genommen haben?

Dieser Antrag wurde durch die deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. vorformuliert.

1.1 Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode

Ciltacabtagene autoleucl

1.2 Alternative Bezeichnung(en) der Methode

Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen: Ciltacabtagene autoleucl

1.3 Beruht die neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode vollständig oder in Teilen auf dem Einsatz eines Medizinproduktes?

nein ankreuzen

1.4 Wurde für diese angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode von Ihrem Krankenhaus bereits vor dem 01.01.2021 eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHEntG an das InEK übermittelt?

Ja/nein

1.5 Beschreibung der neuen Methode

Wirkweise:

Bei Ciltacabtagene autoleucl handelt es sich um eine Form der zellulären Immuntherapie, bei der gentechnisch modifizierte T-Lymphozyten zur Anwendung kommen.

Das Verfahren umfasst die Entnahme von peripheren mononukleären Zellen mittels Apherese beim Patienten, deren in-vitro Transduktion mit einem spezifischen T-Zell-aktivierenden chimären Antigenrezeptor (CAR) und ihrer in-vitro Expansion und die anschließende Reinfusion der CAR T-Zellen. Darüber hinaus ist vor Rückgabe der ex-vivo prozessierten T-Zellen eine lymphodepletierende Chemotherapie erforderlich. Die antineoplastische Wirkung beruht auf der spezifischen Erkennung eines Tumorantigens (hier B-Zell Reifungsantigen (b-cell maturation antigen; BCMA)) und Initiierung einer stabilen Immunantwort durch die modifizierten T-Lymphozyten. Nach Infusion binden die CAR T-Zellen an das BCMA auf den Tumorzellen und erfahren dadurch eine spezifische Aktivierung, die zur Vernichtung der Zellen führt. Anschließend verbleiben die CAR T-Zellen im Körper des Patienten und können weiter eine Immunkontrolle über noch verbliebene Tumorzellen ausüben.

Die Herstellung der CAR T-Zellen (geplante Zulassung als Ciltacabtagene-Autoleucl) aus Zellen des Apheresats erfolgt patientenindividuell in einem Labor der Herstellungsfirma. Dabei wird mittels eines Vektors die DNA-Sequenz für den CAR in das Erbgut der T-Zellen eingeschleust.

Evidenzlage:

In einer Phase1b/2-Studie (CARTITUDE-1) erhielten 97 vielfach vorbehandelte Patienten eine CAR T-Therapie mit Ciltacabtagene autoleucl. Von den Patienten zeigten 97% ein Ansprechen sowie 65% eine komplette Remission ihres Multiplen Myeloms. 77% zeigten eine Progressionsfreiheit in den ersten 12 Monaten. Das Overall Survival lag bei 89% (Berdeja, 24 Jul 2021, Lancet 398: 314-324).

Es gibt bereits Therapieansätze, die eine Kombination aus konventionellen Therapieformen und spezifischen Immuntherapeutika nutzen: „Vorreiter“ ist z.B. der kombinierte Einsatz von Chemotherapie und dem monoklonalen (anti-CD20) Antikörper Rituximab bei malignen B-Zell-Erkrankungen. Allerdings müssen

NUB Antrag 2021 / 2022

Ciltacabtagene autoleucl

Antikörper-basierte Immuntherapeutika wie Rituximab in regelmäßigen Abständen re-appliziert werden, um langfristige Effekte zu erzielen. Zelluläre Immuntherapien dagegen könnten einen Ausweg bieten, da sie zusätzlich zur Spezifität eine „Memory-Funktion“ beinhalten und somit die oben erwähnte stabile Immunantwort durch T-Lymphozyten bewirken.

Unerwünschte Wirkung:

Bei der Therapie mit Ciltacabtagene autoleucl trat in ca. 95 % der Fälle ein Zytokin-Freisetzungssyndrom auf.

Dosis:

Es handelt sich um eine Einmalgabe des patientenspezifisch hergestellten Zellprodukts.

1.6 Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?

8-802.24

8-802.34

1.7 Anmerkungen zu den Prozeduren

Zusatzschlüssel: 5-936.1 Internationale Zulassung

Derzeit sind keine Prozedurenkodex vorhanden zur Unterscheidung der verschiedenen CAR-T Zellprodukte

2.1 Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?

Der Zulassungsantrag für Ciltacabtagene autoleucl umfasst die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem CD38-Antikörper behandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

2.2 Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?

Vor der für 2022 erwarteten Zulassung von Ciltacabtagene autoleucl erfolgte die Behandlung des Multiplen Myeloms im Wesentlichen mit komplexen Chemo- /Immun- und Chemoimmuntherapien. Seit August 2021 ist eine erste CAR-Therapie (Idecabtagene vicleucl) bei refraktären Multiplen Myelomen zugelassen. Ciltacabtagene autoleucl sowie auch Idecabtagene vicleucl stellen eine neuartige Behandlungsform im Rahmen der Immuntherapien dar, welche maßgeschneidert auf den jeweiligen Patienten erfolgt.

Daher ist davon auszugehen, dass die CAR-T-Therapie auch im Rahmen der Behandlung des Multiplen Myeloms zukünftig eine wichtige Rolle im stationären Versorgungsbereich einnehmen wird, aufgrund der hohen Kosten vorerst in einer späten Behandlungssituation.

2.3 Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode?

Vor der Zulassung von Ciltacabtagene autoleucl und der kürzlich erfolgten Zulassung von Idecabtagene vicleucl existierten in der Therapie des Multiplen Myeloms keine zugelassenen, therapeutisch eingesetzten BCMA CAR-T-Therapien.

Im August 2018 sowie 2020 wurden bereits drei CAR-T-Zelltherapien anderer Firmen für andere Indikationen von der EMA zugelassen (Tisagenlecleucl, Axicabtagene-Ciloleucl und Brexucabtagene).

In einzelnen Kliniken in Deutschland werden die CAR-T-Zellen auch mit einer Herstellungsgenehmigung des PEI im eigenen Labor hergestellt.

In den Informationen nach §6 Abs. 2 KHEntgG für 2021 hatte die „Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ den NUB Status 1 (Position 138 der NUB-Liste).

NUB Antrag 2021 / 2022

Ciltacabtagene autoleucel

2.4 Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?

Zur Veränderung der Verweildauer im Krankenhaus können derzeit aufgrund fehlender Erfahrungen keine Aussagen gemacht werden.

3.1 Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?

Unmittelbar nach erfolgter Zulassung.

3.2 Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?

Die Zulassung durch die EMA wird im Januar 2022 erwartet.

3.3 Wann wurde bzw. wird die Methode in Ihrem Krankenhaus eingeführt?

[bitte ergänzen]

3.4 In wie vielen Kliniken wird diese Methode derzeit eingesetzt (Schätzung)?

Ciltacabtagene autoleucel wird schätzungsweise in ca. 20 bis 30 Kliniken in Deutschland eingesetzt werden. Die Zentren müssen sowohl Herstellerseitig als auch nach GBA-Richtlinie qualifiziert sein.

3.5 Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2020 oder in 2021 mit dieser Methode behandelt?

In 2020

[bitte ergänzen]

In 2021

[bitte ergänzen]

3.6 Wieviele Patienten planen Sie im Jahr 2022 mit dieser Methode zu behandeln?

[bitte ergänzen]

4.1 Entstehen durch die neue Methode Mehrkosten gegenüber dem bisher üblichen Verfahren? Wenn ja, wodurch? In welcher Höhe (möglichst aufgetrennt nach Personal- und Sachkosten)?

Zum Zeitpunkt der NUB Antragsstellung ist der Preis für die Therapie mit Ciltacabtagene autoleucel noch nicht bekannt. Eine einmalige Gabe wird vermutlich im preislichen Rahmen der anderen im Indikationsgebiet zugelassenen CAR-T Zellpräparate liegen (ca. 350.000 bis 420.000 €).

Es ist davon auszugehen, dass auch Ciltacabtagene autoleucel analog zu den bereits zugelassenen CAR-T (Axicabtagen Ciloleucel, Tisagenlecleucel, Brexucabtagene und Idecabtagen) von der Mehrwertsteuerpflicht befreit sein wird.

Zusätzlich entstehen dem Krankenhaus die Kosten zur Präparation der Lymphozyten, die der Firma zur Herstellung der patientenspezifischen CAR-T –Zellen geliefert werden müssen. Diese Leistung (Apherese) ist laut G-BA Beschluss nicht extra erstattungsfähig, sondern Teil der Herstellung des Arzneimittels.

Nach der Lieferung der Zellen an die Klinik ist eine GMP-konforme Behandlung und Aufbewahrung der Zellen erforderlich, die nicht unbeträchtliche Sachkosten und Personalkosten in der Klinik bedeuten.

Für die Zubereitung: ca. 10 Minuten (MTD Apotheke)

Für die Applikation: ca. 5 Minuten (ÄD) und ca. 5 Minuten (PD)

Für die Überwachung: ca. 30 Minuten (PD), ca. 10 Minuten (ÄD)

In einer zentralen Kostenkalkulation durch den Verband der Universitätsklinika wurden Mehrkosten für die Gabe der CAR-T-Produkte von 15 000€ ermittelt, zusätzlich zu dem Preis des Zellproduktes und der abzurechnenden DRG, die derzeit noch ohne diese Behandlung kalkuliert wurde. Die Mehrkosten beruhen auf sehr aufwendiger

NUB Antrag 2021 / 2022

Ciltacabtagene autoleucel

GMP-konformer Lagerung und Behandlung der Zellen, zahlreiche Kontrollen (die vorgeschrieben sind unabh. vom Befinden des Patienten), Überwachung und Behandlung von Komplikationen, fachspezifisches und extra für diese Therapie geschultes Personal. Die Gesamtkosten entsprechen nach Schätzungen des VUD etwa den Erlösen der DRG A15C, weshalb diese Kosten auch Kalkulationsgrundlage für den NUB-Zuschlag in Höhe von 15.000 Euro auf DRGs aus R61 und R63 im Jahr 2020 und 2021 waren. Die Kosten einer Apherese betragen ca. 4000 € und werden aktuell Krankenhaus-individuell mit den Herstellungsfirmen verhandelt.

4.2 Welche DRG(s) ist/sind am häufigsten von dieser Methode betroffen?

R61

4.3 Warum ist diese Methode aus Ihrer Sicht derzeit im G-DRG-System nicht sachgerecht abgebildet?

Die ersten CAR-T-Zellen wurden erst am 23.8. 2018 zugelassen, Ciltacabtagene autoleucel als weitere CAR-T-Zelltherapie wird erst Anfang 2022 auf den Markt kommen.

Eine sachgerechte Abbildung im G-DRG System 2022 wird damit nicht möglich sein.

Die Gabe der CAR-T-Zellen umfasst zusätzlichen Kosten zur abrechenbaren DRG von ca. 400 000€ pro Applikation und können mit der/den o.g. Fallpauschale(n) allein nicht ausreichend abgebildet werden. Aufgrund der hohen Kosten des Medikaments kommt es zu einer massiven Schieflage in der/den betroffenen DRG.

Vorhandene CAR-T sind bereits als NUB-Leistungen abgebildet.