

NUB Antrag 2021 / 2022

Axicabtagen Ciloleucel

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. und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) vorformuliert.

1.1 Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode

Gabe von CAR T-Zellen zur Behandlung von hämatologischen Erkrankungen: Axicabtagen Ciloleucel

1.2 Alternative Bezeichnung(en) der Methode

Yescarta®

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

nein

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

Wirkmechanismus

Bei Axicabtagen Ciloleucel handelt es sich um eine Form der zellulären Immuntherapie, bei der gentechnisch modifizierte T-Lymphozyten zur Anwendung kommen (CAR-T-Therapie).

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 CD19 bei lymphatischen Neoplasien wie B-NHL) und Initiierung einer stabilen Immunantwort durch die modifizierten T-Lymphozyten. Nach Infusion binden die CAR T-Zellen an das Antigen CD19 auf den Lymphomzellen 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 (zugelassen als Axicabtagen Ciloleucel) 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.

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 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.

Klinische Wirksamkeit

Evidenzlage DLBCL und PMBCL:

NUB-Musteranfrage CAR-T Axicabtagen Ciloleucel

[Arbeitskreis DRG und Gesundheitsökonomie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.](#)

www.dgho.de

Seite 1 von 4

Version DGHO NUB Antrag 22-21 CAR-T Axicabtagen Ciloleucel Stand 2021-09-14 final

NUB Antrag 2021 / 2022

Axicabtagen Ciloleucel

In der Studie von Neelapu (NEJM 2017, 377:2531-44) wurde über 111 Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem diffus großzelligen hochmalignem NHL oder primär mediastinalem oder transformiertem folliculären NHL berichtet. 82% haben angesprochen, 54 % mit einer kompletten Remission, die Überlebensrate nach 18 Monaten war 51%.

Evidenzlage FL:

In einer Phase-II-Studie (ZUMA-5), die die Wirksamkeit und Sicherheit von Axicabtagen-Ciloleucel bei erwachsenen Patienten mit r/r iNHL vom histologischen Subtyp FL oder MZL untersucht, zeigte sich eine Ansprechrate von 94%. Die Patienten mit einem FL zeigten zu 80% eine CR. In der Patientengruppe der MZL war es eine CR-Rate von 60%. (Jacobson CA, et al. ASH 2020 Abstract #700 (Oral). Primary Analysis of ZUMA-5: A Phase 2 Study of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) in Patients With Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma.)

Unerwünschte Wirkung:

Bei der Therapie mit CAR-T-Zellen tritt in ca. 50 bis 70 % 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 Prozedurenkodes vorhanden zur Unterscheidung der verschiedenen CAR-T Zellprodukte

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

Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.

Geplante Indikationserweiterungen:

2L DLBCL: Behandlung von erwachsenen Patienten mit großzelligem B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL), die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach der Erstlinientherapie rezidivieren.

Follikuläres Lymphom (FL): Erwachsene Patienten mit rezidivierten oder refraktärem folliculärem Lymphom nach zwei oder mehr vorangegangenen systemischen Therapien.

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

Die bisherige Therapie von NHL besteht aus der Kombination verschiedener Antikörper- und Chemotherapien und Strahlentherapie. Für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem Lymphom können nur selten kurative Optionen wie die allogene Stammzelltransplantation genutzt werden. Außerdem ist diese mit schweren und teilweise langanhaltenden Nebenwirkungen und Spätfolgen assoziiert. Demnach gibt es keine Methode, die durch Axicabtagen Ciloleucel abgelöst wird. Es wird eine potenziell kurative Therapiemöglichkeit geschaffen, die es bisher nicht gab.

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

NUB-Musteranfrage CAR-T Axicabtagen Ciloleucel

[Arbeitskreis DRG und Gesundheitsökonomie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.](#)

www.dgho.de

Seite 2 von 4

Version DGHO NUB Antrag 22-21 CAR-T Axicabtagen Ciloleucel Stand 2021-09-14 final

NUB Antrag 2021 / 2022

Axicabtagen Ciloleucel

Axicabtagen Ciloleucel bietet einen neuartigen, potenziell kurativen Therapieansatz mit langanhaltenden Remissionen für Patienten in beiden Anwendungsgebieten, für die bislang keine versprechenden kurativen Ansätze mehr vorhanden waren.
2018 wurde auch ein Präparat einer anderen Firma (Tisagenlecleucel) mit teilweise überschneidender Indikation von der EMA zugelassen. 2020 erfolgte die Zulassung von Brexucabtagene bei Mantelzylmphomen.
In einzelnen Kliniken in Deutschland werden die CAR-T-Zellen auch mit einer Herstellungsgenehmigung des PEIs 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 Status 1 (Position 138 der NUB-Liste).

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

Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten mindestens 14 bis 21 Tagen stationär betreut werden, bei Auftreten von schwerwiegenden Komplikationen jedoch auch länger.

3.1 Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?

Oktober 2018

3.2 Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?

Indikation 3L DLBC: 23.8.2018

Indikation 2L DLBCL: Eine Zulassung durch die EMA ist im dritten Quartal 2022 zu erwarten.

Indikation FL: Eine Zulassung durch die EMA ist im zweiten Quartal 2022 zu erwarten.

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)?

Axicabtagen Ciloleucel wird schätzungsweise in ca. 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)?

Sachkosten:

Der aktuelle Preis von Axicabtagen Ciloleucel beträgt pro Gabe 282.000 € (Erstattungsbetrag gem. § 130b SGB V).

NUB Antrag 2021 / 2022

Axicabtagen Ciloleucel

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. In einer zentralen Kostenkalkulation durch den Verband der Universitätsklinika wurden Mehrkosten von 15 000€ ermittelt, zusätzlich zu dem Preis des Zellproduktes (282.000€), und der abzurechnenden DRG, die derzeit noch ohne diese Behandlung kalkuliert wurde. Die Mehrkosten beruhen auf sehr aufwendiger GMP-konformer Lagerung und Behandlung der Zellen, zahlreichen 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 DRG-Zuschlag in Höhe von 15.000 Euro auf DRGs aus R61 und R63 im Jahr 2021 waren. Die Kosten einer Apherese betragen ca. 4000 €. Die Abbildung dieser Kosten wird 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?

Axicabtagen Ciloleucel wurde erst am 23.8.2018 zugelassen. Für das Datenjahr 2020 können daher aus den Kalkulationshäusern nur sehr wenige Kostendaten für den Einsatz vorliegen. Eine sachgerechte Abbildung im G-DRG System 2022 wird damit wahrscheinlich nicht möglich sein. Die Gabe der CAR-T-Zellen umfasst zusätzlichen Kosten zur abrechenbaren DRG von ca. 300.000€ (282.000 € + ca 4000 € Apherese + 15.000 € Mehraufwand während des Aufenthaltes) 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 Schiefelage in der/den betroffenen DRG. Vorhandene CAR-T sind bereits als NUB-Leistungen abgebildet.