

NUB Antrag 2021 / 2022

Brexucabtagene autoleucel

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

Gabe von CAR T-Zellen zur Behandlung von hämatologischen Erkrankungen - Brexucabtagene autoleucel

1.2 Alternative Bezeichnung(en) der Methode

Tecartus®

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

ja 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

Bei Brexucabtagene autoleucel 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 (Brexucabtagene autoleucel) 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.

Evidenz: In der Phase-II-Studie ZUMA-2 erhielten MCL-Patienten Brexucabtagene autoleucel nach Vorbehandlung mit einer Chemotherapie, einem anti-CD20 mAb und einem BTK-Inhibitor (Ibrutinib oder Acalabrutinib). Die Overall Response Rate in dieser Studie betrug 93 %, die Complete Response Rate 67 %. Die hohen Ansprechraten

NUB Antrag 2021 / 2022

Brexucabtagene autoleucel

spiegeln sich in einer 12-Monats OS Rate von 83 % wider. Das mediane OS ist noch nicht erreicht (Wang et al. NEJM 2020).

In einer Phase-I/II-Studie ZUMA-3 erhielten 55 erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer B-Vorläuferzell-ALL eine Brexucabtagene autoleucel - Therapie. Die Rate an Komplettremissionen lag bei 71% (CR/CRi Rate) bzw. 56% (CR Rate). Das mediane OS lag bei 18,2 Monate für die behandelten Patienten (Shah BD et al. Lancet. 2021).

Dosierung: Die Gabe erfolgt einmalig nach patientenindividueller Herstellung.

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)?

Tecartus wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK) Inhibitor einschließen.

Eine beantragte erweiterte Zulassung ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärer oder rezidivierender B-Vorläuferzell ALL.

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

Die bisherige Therapie des MCL besteht aus der Kombination verschiedener Antikörper- und Chemotherapien. Für Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem Mantelzell Lymphom (MCL) 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 Brexucabtagene autoleucel abgelöst wird. Es wird eine potenziell kurative Therapiemöglichkeit geschaffen, die es bisher nicht gab.

Insgesamt gibt es für ein rezidiviertes oder refraktäres MCL keine Standardtherapie.

Für Patienten mit einer rezidivierten oder refraktären ALL gibt es aktuell nur den kurativen Ansatz einer allogenen Stammzelltransplantation, welche langanhaltende Nebenwirkungen sowie Spätfolgen haben kann. In späteren Therapielinien stehen jedoch nach einem erneuten Rezidiv keine weitere kurative Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung oder der Allgemeinzustand der Patienten ist zu schlecht, um eine erneute intensive Therapie zu beginnen. Demnach gibt es keine Methode, die durch Brexucabtagene autoleucel abgelöst wird.

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

Brexucabtagene autoleucel bietet einen neuartigen, potenziell kurativen Therapieansatz mit langanhaltenden Remissionen für Patienten mit Mantelzell Lymphom (MCL) sowie ALL, für die bislang keine vielversprechenden kurativen Ansätze vorhanden waren.

NUB Antrag 2021 / 2022

Brexucabtagene autoleucel

Im August 2018 sind zwei CAR-T-Zelltherapien für andere Indikationen von der EMA zugelassen (Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel). 2021 wird die Zulassung von zwei weiteren CAR-T-Zell-Präparate erwartet, jedoch ebenfalls für andere Indikationen. Die Anwendungsgebiete überschneiden sich nicht mit dem Anwendungsgebiet von Brexucabtagene autoleucel. Weitere Zulassungen sind angekündigt. In einzelnen Kliniken in Deutschland werden CAR-T-Zellen auch mit einer Herstellungsgenehmigung des PEI im eigenen Labor hergestellt. In den Informationen nach §6 Abs. 2 KHEntgG für 2021 wurde der „Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ ein NUB Status 1 erteilt (Position 138 der NUB-Liste).

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?

14.12.2020
erstmaliges Inverkehrbringen in Deutschland am 15.02.2021

3.2 Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?

14.12.2020
Für die Indikation ALL ist eine Zulassung durch die EMA 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)?

Brexucabtagene autoleucel wird schätzungsweise in ca. 30 Kliniken in Deutschland eingesetzt. 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 Brexucabtagene autoleucel beträgt pro Gabe 360.000 € (Erstattungsbetrag gem. § 130b SGB V). Eine Mehrwertsteuer wird nicht erhoben.

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.

NUB Antrag 2021 / 2022

Brexucabtagene autoleucel

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 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. Brexucabtagene autoleucel wurde als weitere CAR-T Zelltherapie am 15.02.2021 in Deutschland in Verkehr gebracht.

Für das Datenjahr 2020 können daher aus den Kalkulationshäusern nur sehr wenige Kostendaten vorher zugelassener CAR-T-Zellen vorliegen.

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

Die Gabe dieser CAR-T-Zellen umfasst zusätzlichen Kosten zur abrechenbaren DRG von ca. 375.000 Euro 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.