

NUB Antrag 2021 / 2022

Lisocabtagen–Maraleucel

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: Lisocabtagen-Maraleucel

1.2 Alternative Bezeichnung(en) der Methode

Breyanzi®
Liso-Cel

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

Wirkmechanismus:

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

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 Lisocabtagen-Maraleucel) 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.

Evidenzlage:

NUB Antrag 2021 / 2022

Lisocabtagen–Maraleucel

In einer Phase 1 -Studie (TRANSCEND NHL 001) wurden 344 erwachsene Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem diffus großzelligem B-NHL (DLBCL) nach mindestens zwei vorhergehenden Therapie eingeschlossen. Von 269 Patienten, welche mind. eine Dosis Lisocabtagen-Maraleucel erhielten, zeigten 73% ein Ansprechen der Erkrankung und 53% eine komplette Remission.

Das mediane Gesamtüberleben der Patienten, welche Lisocabtagen-Maraleucel erhielten, lag bei 21,1 Monaten (Abramson et al., Lancet. 2020 Sep 19).

Unerwünschte Wirkungen: Bei der Therapie mit Lisocabtagen maraleucel trat in der TRANSCEND NHL 001 Studie bei 42% der Patienten ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) auf; 20% der Patienten erhielten Tocilizumab und/oder Kortikosteroide zur Behandlung des CRS.

Bei 30% der Patienten traten neurologische Nebenwirkungen (NE) auf, die bei 10% der Patienten ausgeprägt waren (\geq Grad 3). Für CRS und NE wurden keine Grad 5 Ereignisse beobachtet (Abramson et al., Lancet. 2020 Sep 19)

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)?

Gemäß Zulassungsantrag ist Lisocabtagen maraleucel indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL; ICD-10 GM 2020 C83.3), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL; ICD-10 GM C85.2) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B; ICD-10 GM C82.4) nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapielinien

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 Lisocabtagen Maraleucel 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?

Lisocabtagen-Maraleucel bietet einen neuartigen, potenziell kurativen Therapieansatz mit langanhaltenden Remissionen für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B, für die bislang keine vielversprechenden kurativen Ansätze vorhanden waren.

Im August 2018 sind zwei Präparate für teilweise überschneidende Indikationen von der EMA zugelassen worden (Tisagenlecleucel für DLBCL und Axicabtagen-Ciloleucel für DLBCL und PMBCL). Mit Lisocabtagen-Maraleucel wird 2021 ein weiteres CAR-T-Zell Präparat mit teilweise sich überschneidender Indikation zugelassen. In

NUB-Musteranfrage CAR-T Lisocabtagen-Maraleucel

[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 22-24 CAR-T Lisocabtagen-Maraleucel Stand 2021-09-21 final

NUB Antrag 2021 / 2022

Lisocabtagen–Maraleucel

einzelnen Kliniken in Deutschland werden CAR-T-Zellen auch mit einer Herstellungsgenehmigung des PEIs 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“ 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?

Nach erfolgter Zulassung durch die EMA im 2. Quartal 2022.

3.2 Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?

Wird im 2. Quartal 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)?

Lisocabtagen-Maraleucel 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)?

Sachkosten:

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

Es ist davon auszugehen, dass auch Lisocabtagen-Maraleucel analog zu den bereits zugelassenen CAR-T (Axicabtagen Ciloleucel und Tisagenlecleucel) 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.

NUB Antrag 2021 / 2022

Lisocabtagen–Maraleucel

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-Zelltherapien wurden erst am 23.8.2018 zugelassen. Lisocabtagen-Maraleucel wird als weitere CAR-T-Zelltherapie zur Behandlung Lymphomen im 2. Quartal 2022 erwartet.

Aus dem Datenjahr 2021 können daher aus den Kalkulationshäusern keine Kostendaten für den Einsatz von Lisocabtagen-Maraleucel vorliegen. Die Kosten- und Leistungsdaten anderer CAR-T-Therapien reichten bisher offenbar ebenfalls noch nicht für eine Kalkulation sowohl der DRG für den Aufenthalt als auch das entsprechende CAR-T-Produkt selbst.

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-Therapien sind bereits als NUB-Leistungen abgebildet.