

NUB Antrag 2021 / 2022

Tisagenlecleucel

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: Tisagenlecleucel

1.2 Alternative Bezeichnung(en) der Methode

Kymriah®

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 Tisagenlecleucel 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-CLL, B-NHL oder B-Vorläufer-ALL) 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 Tisagenlecleucel) 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: Diffus großzelliges B-NHL

NUB-Musteranfrage CAR-T Tisagenlecleucel

[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 22-25 CAR-T Tisagenlecleucel Stand 2021-09-14 final

NUB Antrag 2021 / 2022

Tisagenlecleucel

In der internationalen, einarmigen Studie JULIET (Schuster et al. New Engl J Med 2019;380(1):45-56) wurden erwachsene Patienten mit refraktärem bzw. rezidiviertem DLBCL eingeschlossen. Bei 54% der 99 Patienten für die der Endpunkt analysiert wurde (167 Patienten waren in die Studie eingeschlossen und 115 infundiert) wurde eine Remission der Erkrankung erzielt (40% komplette Remission (CR) und 13% partielle Remission (PR)). Das mediane Gesamtüberleben lag bei 11.7 Monaten und war für die Patienten in CR noch nicht erreicht. Betrachtet man Patienten, die eine CR erreichten, so waren 78,5% dieser Patienten auch nach 12 Monaten noch ohne Rezidiv. Die mediane Ansprechdauer als auch das mediane Gesamtüberleben in dieser Population war zum Zeitpunkt der Publikation noch nicht erreicht.

Evidenzlage: ALL bei Patienten bis einschließlich 25 Jahren

In der ELIANA Studie (Maude et al, New Engl J Med. 2018; 378(5):439-48) mit 75 Patienten mit rezidivierender oder refraktärer ALL zeigte sich bei 81% der Patienten innerhalb von drei Monaten eine komplette Remission ohne nachweisbare minimale Resterkrankung (MRD).

Die Gesamtüberlebensrate zum Zeitpunkt 12 Monate betrug 76%, wobei die mediane Dauer des Ansprechens nicht erreicht wurde.

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)?

Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahre mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL).

Erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

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

Bislang war für Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL der einzige kurative Ansatz die allogene Stammzelltransplantation. Diese kommt jedoch nicht für alle Patienten in Frage. Außerdem ist diese mit schweren und teilweise langanhaltenden Nebenwirkungen und Spätfolgen assoziiert.

Für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen Lymphom können nur selten kurative Optionen wie die allogene Stammzelltransplantation genutzt werden. Demnach gibt es keine Methode, die durch Tisagenlecleucel abgelöst wird. Es wird eine potenziell kurative Therapiemöglichkeit geschaffen, die es bisher nicht gab.

Aktuell wird eine CAR-T-Therapie meist nach Versagen einer allogenen Stammzelltransplantation oder bei Nichtdurchführbarkeit einer solchen angewandt.

NUB Antrag 2021 / 2022

Tisagenlecleucel

Für bestimmte Indikationen wie diffus großzelliges NHL besteht eine Überschneidung der Zulassung mit Axicabtagen Ciloleucel, bei anderen Indikationen auch mit Eigenherstellungen.

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

Tisagenlecleucel wurde am 23.8.2018 zugelassen und ist eine vollständig neue Therapieoption. Es ist keine neue Chemotherapie, sondern ein neuartiges Prinzip (Immunzelltherapie, CAR-T-Zelltherapie). Gleichzeitig wurde für Non-Hodgkin-Lymphome auch ein Präparat einer anderen Firma von der EMA zugelassen (Axicabtagen Ciloleucel). In einzelnen Kliniken in Deutschland werden die CAR-T-Zellen auch mit einer eigenen Herstellungsgenehmigung in eigenen Laboren hergestellt.

In den Informationen nach §6 Abs. 2 KHEntgG für 2021 hatte die Gabe von CAR (Chimärer Antigen Rezeptoren) 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?

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

3.1 Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?

Herbst 2018

3.2 Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?

23.8.2018

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)?

Tisagenlecleucel wird schätzungsweise in ca. 25 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: Eine einmalige Dosis von Tisagenlecleucel kostet 265.000 € (AMNOG-Erstattungspreis), 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.

NUB Antrag 2021 / 2022

Tisagenlecleucel

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 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
R63

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

Tisagenlecleucel wurde erst am 23.8.2018 zugelassen. Für das Datenjahr 2021 können aus den Kalkulationskrankenhäusern aufgrund der geringen Fallzahlen des Therapieansatzes nur sehr wenige Kostendaten für den Einsatz vorliegen. Eine sachgerechte Abbildung im G-DRG System 2022 war damit wahrscheinlich nicht möglich. Die Gabe der CAR-T-Zellen umfasst zusätzliche Kosten zur abrechenbaren DRG von ca. 300.000 € pro Applikation und können aber 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.