

NUB Antrag 2021 / 2022

CAR T-Zellen Eigenproduktion

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 - Eigenproduktion

1.2 Alternative Bezeichnung(en) der Methode

CAR-T Zellen als Eigenprodukte von Zentren (aus eigenen GMP-konformen Herstellungen)
Zelluläre Immuntherapie mit chimären, Antigenrezeptor modifizierten T-Zellen (CAR T-Zell-Therapie)
Übertragung von CAR T-Zellen (T-Zellen mit chimärem Antigenrezeptor)

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:

Es handelt sich um eine Form der zellulären Immuntherapie, bei der gentechnologisch modifizierte T-Lymphozyten beim Patienten zur Anwendung kommen. Das Verfahren umfasst die Entnahme der T-Zellen mittels Apherese beim Patienten, deren in-vitro Transduktion mit einem spezifischen T-Zell-aktivierenden chimären Antigenrezeptor (CAR), die in-vitro Expansion und die anschließende Reinfusion der CAR T-Zellen. Darüber hinaus ist vor Rückgabe der ex-vivo prozessierten T-Zellen eine einheitliche lymphodepletierende Chemotherapie erforderlich. Die antineoplastische Wirkung beruht auf der Erkennung eines spezifischen Tumorantigens (z.B. CD19 bei lymphatischen Neoplasien wie B-CLL, -NHL oder B-Vorläufer-ALL) und Initiierung einer stabilen Immunantwort durch die modifizierten T-Lymphozyten.

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:

Das Verfahren wurde bisher ganz überwiegend bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien und nur sehr begrenzt bei soliden Tumoren untersucht. Dabei handelt es sich um klinische Phase 1 und 2 Studien an Patienten mit fortgeschrittenen (rezidierten oder refraktären) Erkrankungen. Kinder und Erwachsene mit einem therapierefraktären Rezidiv einer ALL haben nur eine Überlebenszeit von wenigen Monaten. Die vorliegenden Ergebnisse der Behandlung mit CD19-spezifischen CAR T-Zellen haben demgegenüber molekulare Remissionen bei über 70% gezeigt (Maude SL et al. *NEJM* 2018, 378(5):439-448; Maude SL et al. *N Engl J Med* 2014, 371(16):1507-17; Davila et al. *Sci Transl Med* 2014, 6(224):224ra25; Lee DW et al. *Lancet* 2015, 385(9967):517-

NUB-Musteranfrage CAR T Eigenproduktion

[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 22-26 CAR T Eigenproduktion Stand 2021-09-21 final

NUB Antrag 2021 / 2022

CAR T-Zellen Eigenproduktion

28; Turtle CJ et al. *J Clin Invest* 2016, 126(6):2123-38; Gardner RA et al. *Blood* 2017, 129(25):3322-3331). Auch bei Patienten mit CLL oder NHL konnten Ansprechraten von 60-80% mit einem hohen Anteil vollständiger Remissionen erzielt werden (Neelapu et al. *NEJM* 2017, 377:2531-44; Schuster et al. *New Engl J Med* 2017;377(26):2545-2554; Kochenderfer JN et al. *J Clin Oncol* 2017, 35(16):1803-1813; Turtle CJ et al. *Sci Transl Med* 2016, 8(355):355ra116; Turtle CJ et al. *J Clin Oncol* 2017, 35(26):3010-3020).

Erste Langzeitdaten zeigen, dass die erzielten Remissionen bei vielen der Patienten anhalten. Unter 75 pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit refraktärer ALL lag das rezidivfreie Überleben nach 12 Monaten bei 50% (Maude SL et al. *NEJM* 2018, 378(5):439-448). Und unter 108 Patienten mit refraktärem Non-Hodgkin-Lymphom, die mit CAR T-Zellen behandelt wurden, befanden sich nach 1 Jahr noch 40% in anhaltender Remission (Neelapu et al. *NEJM* 2017, 377:2531-44).

Für Patienten mit soliden Tumoren sind die vorliegenden Daten noch sehr begrenzt, u.a. da die Identifikation geeigneter Zielantigene aufwändiger ist. Kasuistische Berichte und erste Studien weisen auch hier auf eine Effektivität hin (O'Rourke et al. *Sci Transl Med* 2017;9(399); Brown CE et al. *N Engl J Med.* 2016;375(26):2561-9; Straathof et al. *Cancer Res* 2018;78(13 Suppl): Abstract nr CT145.)

Die ersten kommerziell erhältlichen Präparate wurden am 23.8.2018 von der EMA zugelassen (Axicabtagen Ciloleucel und Tisagenlecleucel). Für weitere Präparate (vorrangig gegen andere hämatologische Erkrankungen) werden voraussichtlich 2022 auf den Markt kommen. Die in diesem Antrag beschriebenen Zellen sind vom Prinzip ähnlich, können aber je nach angewandter Modifizierung auch gegen andere Malignome bzw. Erkrankungen eingesetzt werden.

1.6 Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?

8-802.24
8-802.34

1.7 Anmerkungen zu den Prozeduren

Zusatzkode entsprechend der Genehmigungen:
5-936.2 Herstellungserlaubnis nach § 13 Abs. 4 Arzneimittelgesetz

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

Patienten mit therapierefraktären Lymphomen oder Leukämien, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt und Patienten, die nach allogener Stammzelltransplantation einen therapierefraktären Rückfall ihrer Erkrankung haben.

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

Es wird keine Methode abgelöst, sondern es handelt sich um eine Therapie für Patienten, bei denen bisher keine Therapie möglich war. Oft werden die Eigenprodukte gegen hämatologische Erkrankungen eingesetzt, gegen die es keine EMA-zugelassenen CAR-T-Produkte gibt.

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

Die Methode der CAR T-Zell-Therapie gehört zur Gruppe der zellulären Immuntherapie und ist technisch mit den Verfahren der Transplantation autologer bzw. allogener hämatopoetischer Stammzellen vergleichbar. Dabei kann sie keinem dieser beiden Verfahren gleichgesetzt werden, da zwar autologe (T-)Zellen Verwendung finden, welche jedoch eine gentechnische Veränderung erfahren und auch keine Stammzellen sind.

NUB Antrag 2021 / 2022

CAR T-Zellen Eigenproduktion

Die Möglichkeit der Gabe genveränderter T-Zellen wurde erst in den letzten Jahren möglich durch die Einführung neuer Genkonstrukte. Es handelt sich daher um eine vollkommen neue Behandlungsmethode. In einzelnen Kliniken in Deutschland werden CAR-T-Zellen bereits 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“ 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?

2018 in spezialisierten Zentren.

3.2 Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?

Es liegen entsprechende Genehmigungen des PEI vor.

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)?

In ca 5-10 Zentren mit der entsprechenden Möglichkeit zur Eigen-Herstellung der CAR T-Zellen.

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)?

Kosten für die Herstellung der CAR T Zellen im GMP-Labor:

Die Kosten für die Herstellung der CAR-T-Zellen sind je nach Klinik sehr unterschiedlich, da teilweise die Kosten im Forschungslabor, teilweise in der Routineanwendung entstehen. Auch hängen die Kosten von der Anzahl der behandelten Patienten ab. Für das Betreiben entsprechender GMP-Einrichtungen fallen sehr hohe Fixkosten an, die entsprechend der Fallzahl sehr unterschiedlich auf die Einzelkosten wirken.

Es ist zu erwarten, dass sie etwas niedriger sind als die kommerziell erhältlichen Produkte (Kosten hier ca. 275 000 bis 282 000€), zumal der transatlantische Transport entfällt.

Personalkosten zur endgültigen Applikation der Zellen:

Für das Auftauen der Zellen: ca. 5 Minuten (ÄD)

Für die Applikation: ca. 30 Minuten (ÄD) und ca. 30 Minuten (PD)

Für die Überwachung: ca. 120 Minuten (PD)

NUB Antrag 2021 / 2022

CAR T-Zellen Eigenproduktion

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

A36
R63
R61
R60

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

CAR T-Zellen wurden bisher nur in Studien angewandt.

Für das Datenjahr 2020 können aus den Kalkulationshäusern keine ausreichenden Kostendaten für den Einsatz vorliegen. Es wurden nur wenige Fälle mit Eigenprodukten aus dem UK Heidelberg an das InEK gemeldet. Eine sachgerechte Abbildung im G-DRG System 2022 war damit wahrscheinlich nicht möglich.

Die hohen zusätzlichen Kosten pro Applikation bei der Herstellung in eigenen Labors können aber mit der Fallpauschale allein nicht ausreichend abgebildet werden.

Aufgrund der hohen Kosten kommt es aber mit Sicherheit zu einer Schieflage in den betroffenen DRG s R60, R63 (bei AML und ALL) und R61 (bei NHL) zu den bisherigen Indikationen. Selbst die Abbildung in der Basis-DRG A36 bei ggf. erforderlichem Intensivaufenthalt deckt die Kosten der Eigenproduzierten CAR-T nicht annähernd.