

## **CAR-T-Zelltherapie**

### **Qualitätsgesicherte Durchführung in Deutschland**

**Stand 5/2020**

#### **Zusammenfassung**

Die Immuntherapie mit chimären Antigen-Rezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen) hat neue Perspektiven für eine gezielte Immuntherapie maligner Erkrankungen mit kurativem Potenzial bei Patienten mit rezidivierten/refraktären, aggressiven B-Zell-Lymphomen und rezidivierter/refraktärer B-Linien-ALL eröffnet. Seit August 2018 sind zwei kommerzielle CAR-T-Zelltherapieprodukte in der EU zugelassen, sie wurden im Herbst 2018 auf dem deutschen Markt eingeführt. Die DGHO hat sich frühzeitig in die Diskussion über eine flächendeckende und qualitätsgesicherte Versorgung eingebracht. Erfahrungen sollten zunächst an einer begrenzten Anzahl von qualifizierten Institutionen gewonnen und ausgewertet werden. Im Mai 2020 führten wir eine Umfrage bei allen Zentren in Deutschland durch, die mit mindestens einem der beiden kommerziellen Anbieter einen Vertrag abgeschlossen hatten. Die Ergebnisse sind:

- In Deutschland haben 26 Zentren Verträge über kommerziell verfügbare CAR-T-Zellen abgeschlossen. Die Zahl der Zentren liegt weit oberhalb der Zahl von Zentren in anderen, europäischen Ländern.
- Die Zahl der bisher durchgeführten CAR-T-Zelltherapien mit kommerziellen Produkten liegt deutlich unter den Schätzungen. Das kann durch initiale, organisatorische Probleme bedingt sein. Die Mehrzahl der Zentren rechnet mit einer Steigerung der Patientenzahlen in den nächsten 12 Monaten.
- Die Rate der intensivpflichtigen Patienten liegt bei 14%, die Mortalität bei 3%
- Die Durchführung von CAR-T-Zelltherapien wurde durch die COVID-19-Pandemie nur gering beeinträchtigt.

CAR-T-Zellen sind in Deutschland in der Versorgung angekommen. Auf der Basis der bisherigen Erfahrungen können die qualitätssichernden Maßnahmen zur Durchführung der Therapie angepasst werden.

#### **Hintergrund**

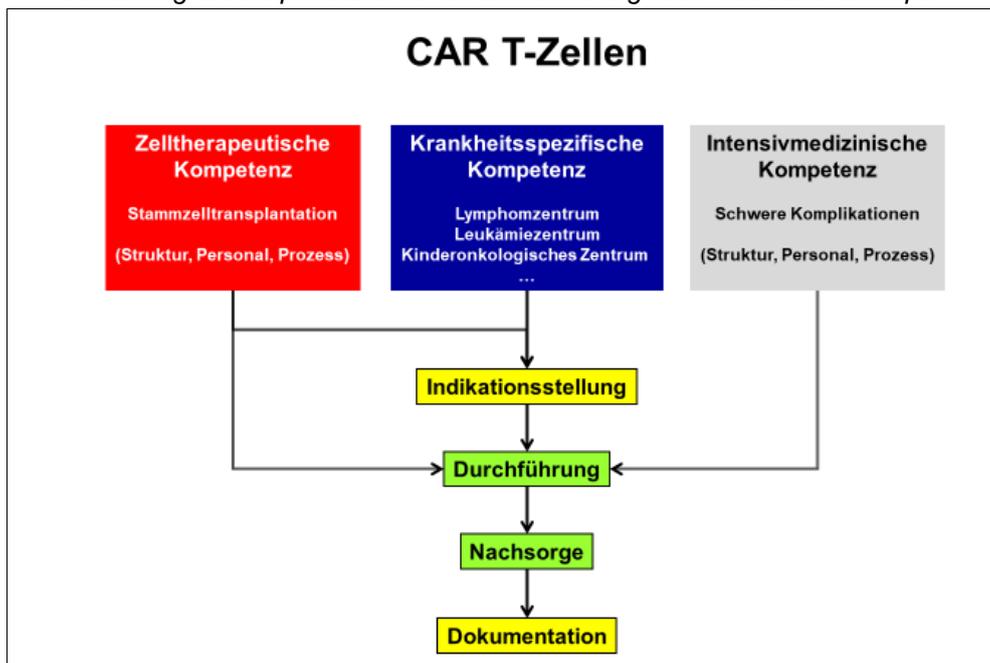
Die Immuntherapie mit chimären Antigen-Rezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen) hat neue Perspektiven für eine gezielte Immuntherapie maligner Erkrankungen mit kurativem Potenzial bei Patienten mit rezidivierten/refraktären, aggressiven B-Zell-Lymphomen und rezidivierter/refraktärer B-Linien-ALL eröffnet. CAR-T-Zelltherapien wurden in Deutschland bereits seit mehreren Jahren durchgeführt, zuerst im Rahmen klinischer Studien. Die ersten beiden kommerziellen CAR-T-Zellprodukte wurden im August 2018 von der European Medicines Agency (EMA) zugelassen und kurz darauf auf dem deutschen Markt eingeführt. Beide Produkte enthalten chimäre Antigen-Rezeptoren gegen CD19, ein Oberflächenmolekül von B-Lymphozyten. Die Zulassungen sind:

- Axicabtagen Ciloleucel (Yescarta®) für Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und für Patienten mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL), jeweils beschränkt auf Patienten mit rezidivierter bzw. refraktärer Erkrankung nach zwei oder mehr systemischen Therapien [1].

- Tisagenlecleucel (Kymriah®) für die Behandlung von Kindern und Erwachsenen (bis 25 Jahre) mit Akuter Lymphatischer Leukämie (ALL) der B-Zellreihe und für Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), jeweils beschränkt auf Patienten mit rezidivierter bzw. refraktärer Erkrankung nach zwei oder mehr systemischen Therapien [2].

Als entscheidend für eine Patienten-orientierte und qualitätsgesicherte Anwendung wurde die Bündelung lokal vorhandener Kompetenzen in CAR-T-Zellzentren angesehen, siehe [Abbildung 1](#):

*Abbildung 1: Kompetenzen für die Durchführung einer CAR-Zell-Therapie*



Im Mai 2020 haben wir eine anonyme Umfrage zur Durchführung der CAR-T-Zelltherapie in Deutschland durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Umfrage sind Grundlage der folgenden Ausführungen. 25 von 26 Zentren haben sich an der Umfrage beteiligt.

### Zentren

Forschung zu CAR-T-Zellen findet in Deutschland bereits seit vielen Jahren statt. Nach Erfüllung der administrativen und regulatorischen Voraussetzungen einschl. der umfangreichen Schulungen der lokalen Teams sind die beiden kommerziellen Präparate mit einiger Verzögerung flächendeckend in Deutschland eingeführt worden. [Abbildung 2](#) gibt einen Überblick über den Beginn der CAR-T-Zelltherapie in Deutschland.

Abbildung 2: Beginn der CAR-T-Zelltherapie (Stand 5/2020)

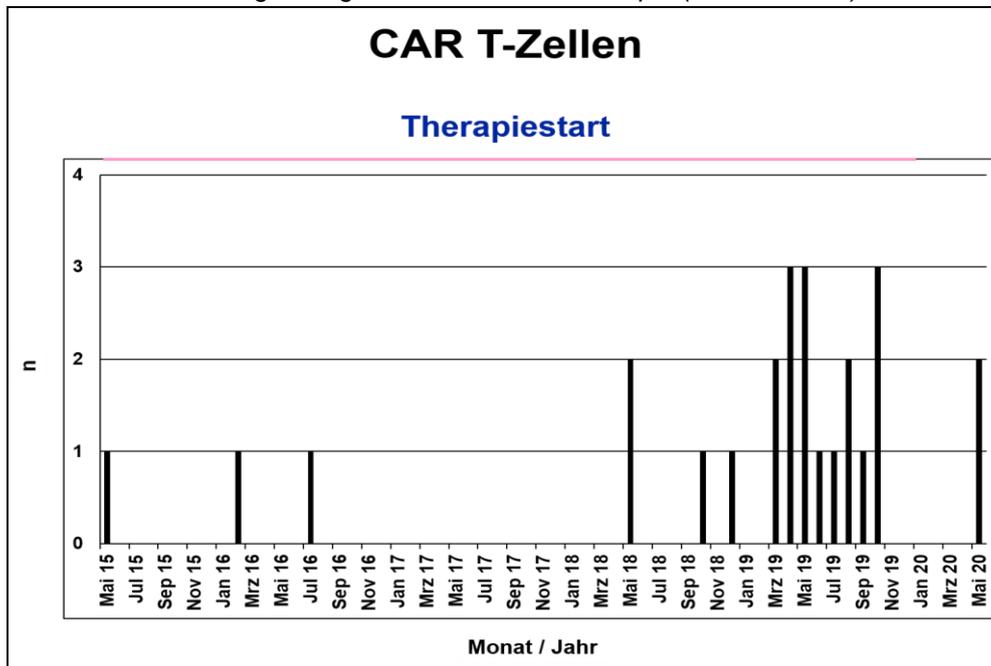
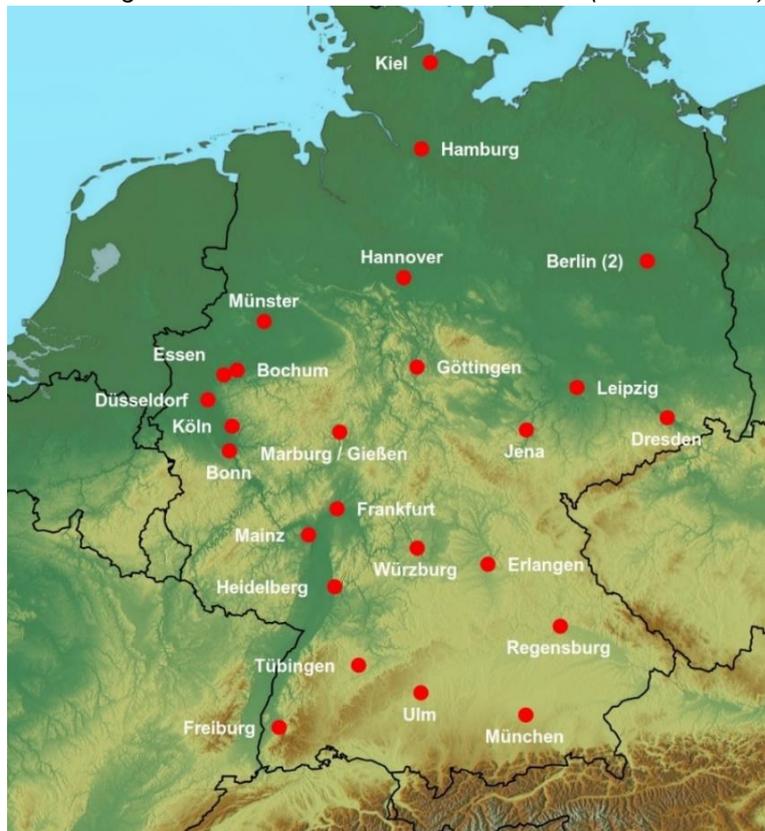


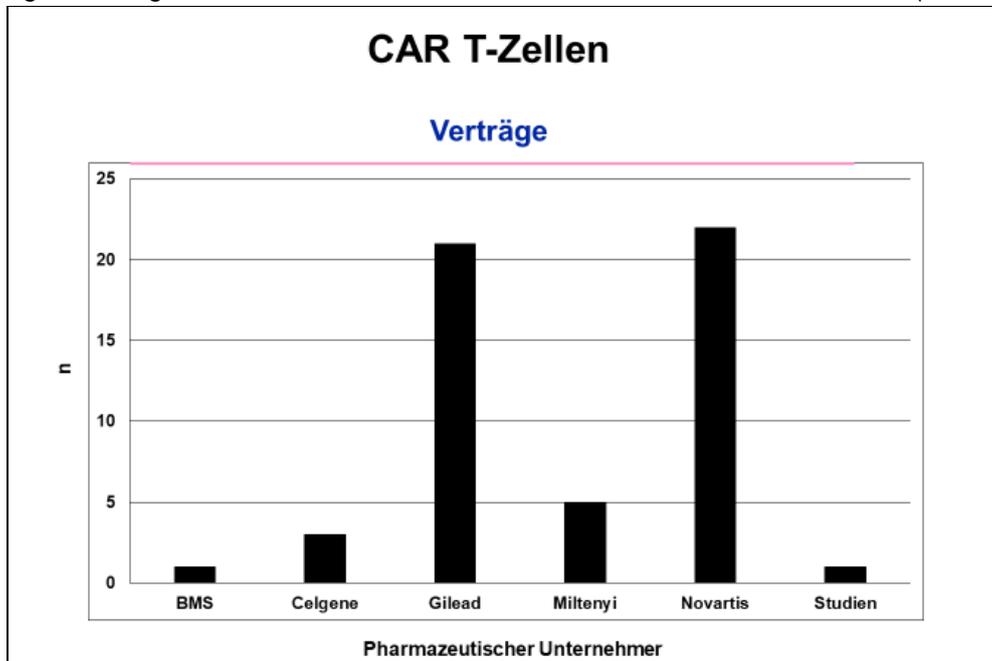
Abbildung 3 gibt einen Überblick über die bundesweite Verteilung der Zentren, die mit mindestens einem der Hersteller entsprechende Verträge abgeschlossen haben.

Abbildung 3: CAR-T-Zellzentren in Deutschland (Stand 5/2020)



Die große Mehrzahl der Zentren hat Verträge mit beiden Herstellern abgeschlossen, siehe [Abbildung 4](#).

Abbildung 4: Verträge der Zentren mit kommerziellen Herstellern von CAR-T-Zellen (Stand 5/2020)



### Patienten

In der elektronischen Umfrage zu bisher durchgeführten Therapien mit CAR-T-Zellen zeigen sich deutliche Zentrumsunterschiede. Gefragt wurde nach den seit August 2018 durchgeführten CAR-T-Zell-Therapien. [Abbildung 5](#) fasst die Daten zu den aggressiven B-NHL, [Abbildung 6](#) die Daten zur B-Linien-ALL graphisch zusammen.

Abbildung 5: CAR-T-Zelltherapie bei Patienten mit aggressiven B-NHL, von 8/2018 bis 5/2020

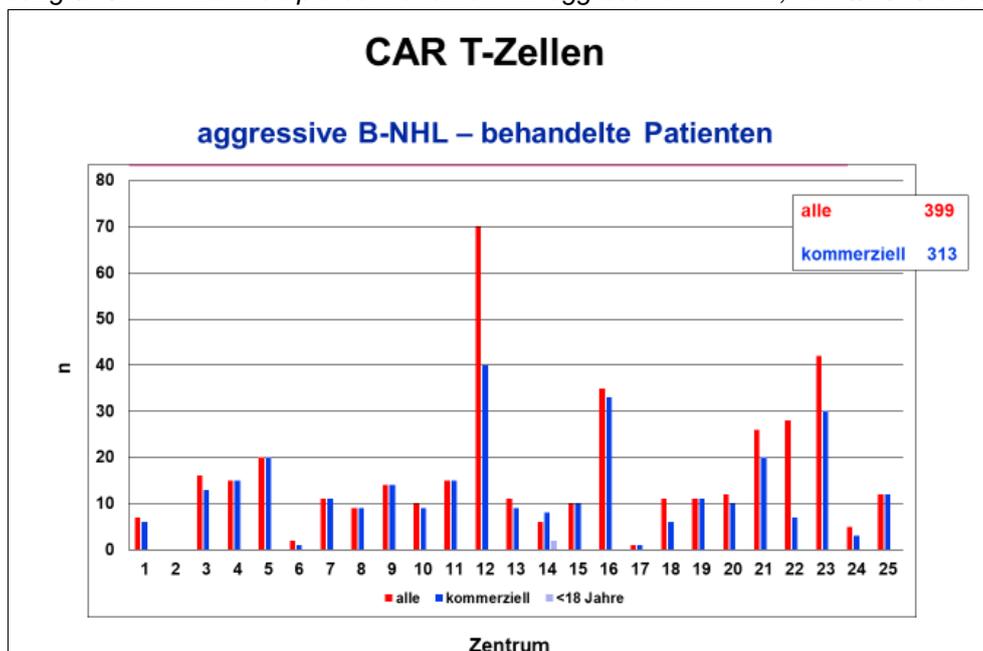
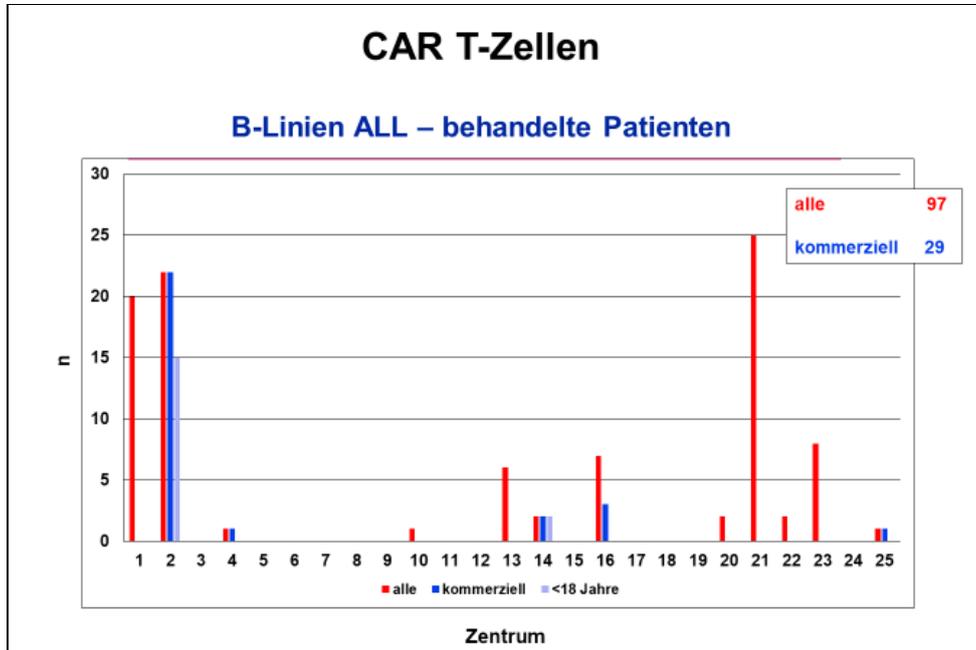
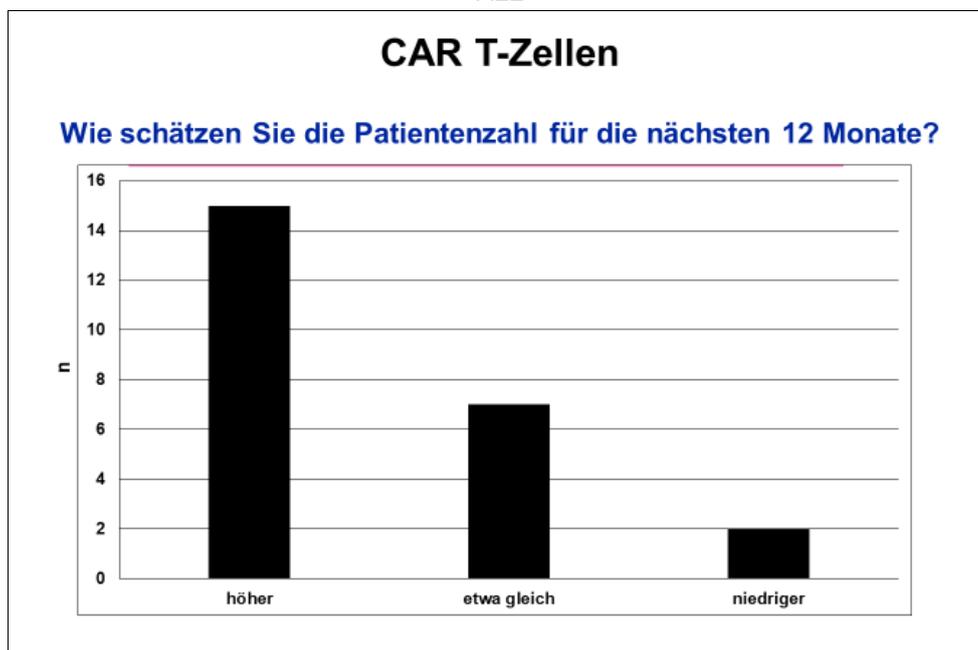


Abbildung 6: CAR-T-Zelltherapie bei Patienten mit B-Linien-ALL, von 8/2018 bis 5/2020



In den Verfahren zur frühen Nutzenbewertung durch den G-BA wurde die Patientenzahl für Patienten mit rezidiviertem/refraktärem, aggressivem B-NHL auf etwa 600 (440 – 770) pro Jahr geschätzt, für Patienten mit rezidivierter/refraktärer B-Linien-ALL zwischen 50 und 65 pro Jahr. Die bisherigen Zahlen liegen deutlich unterhalb dieser Schätzungen. Das kann zum einen an logistischen Problemen in der Einführungsphase von Kymriah® und Yescarta® liegen, aber auch an einer stringenten Indikationsstellung. Für die nahe Zukunft wird von der Mehrzahl der Zentren eine Steigerung der Patientenzahlen erwartet, siehe [Abbildung 7](#).

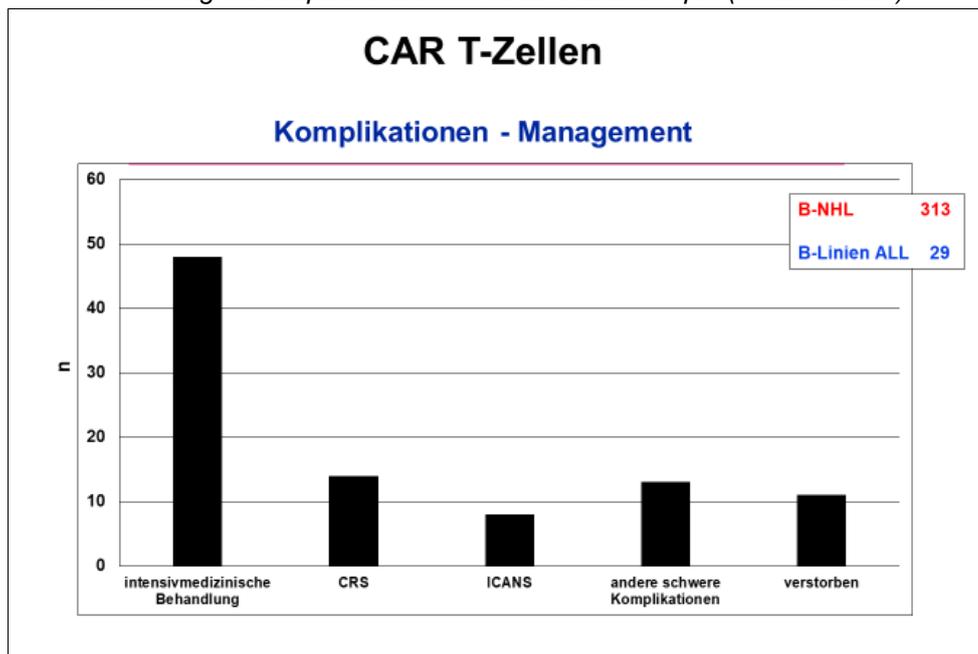
Abbildung 7: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Indikationen B-NHL und B-Linien-ALL



## Komplikationen

In der Einführungsphase stand die Sorge vor den spezifischen, schweren Nebenwirkungen der Therapie mit Anti-CD19-CAR-T-Zellen im Vordergrund. Dies sind kurzfristig insbesondere das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) und das Immuneffektorzell-assoziierte Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS), längerfristig Zytopenien und Hypogammaglobulinämie. Die Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen ist in [Abbildung 8](#) dargestellt.

Abbildung 8: Komplikationen der CAR-T-Zelltherapie (Stand 5/2020)



Die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung bestand bei 48 der 342 erfassten Patienten (14%). 11 (3%) Patienten starben im zeitlichen Zusammenhang mit der CAR-T-Zelltherapie. Hier ist anzumerken, dass auch Patienten, die aufgrund einer rasch progredienten Grundkrankheit verstorben sind, bei den Todesfällen mitgezählt wurden.

## Hürden

In der Anfangsphase gab es einige Unzufriedenheit durch organisatorische Probleme. Diese sind in [Abbildung 9](#) thematisiert.

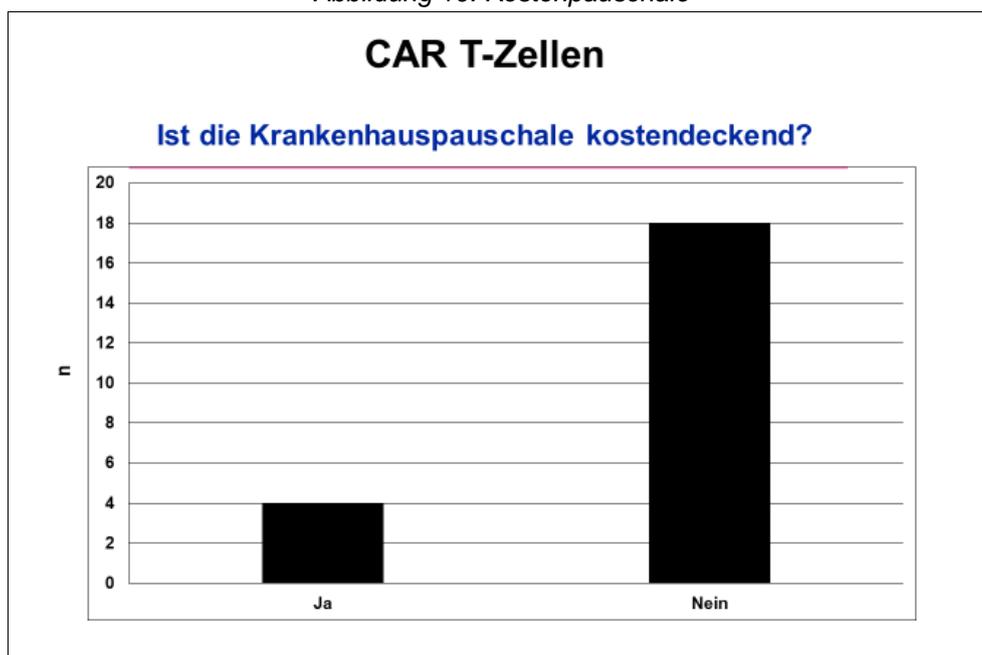
Abbildung 9: Organisatorische Probleme (Stand 5/2020)



Inzwischen liegt die durchschnittliche Zeit zwischen Indikationsstellung und Therapie bei etwa 6 Wochen, etwas variabel in Abhängigkeit vom gewählten Präparat.

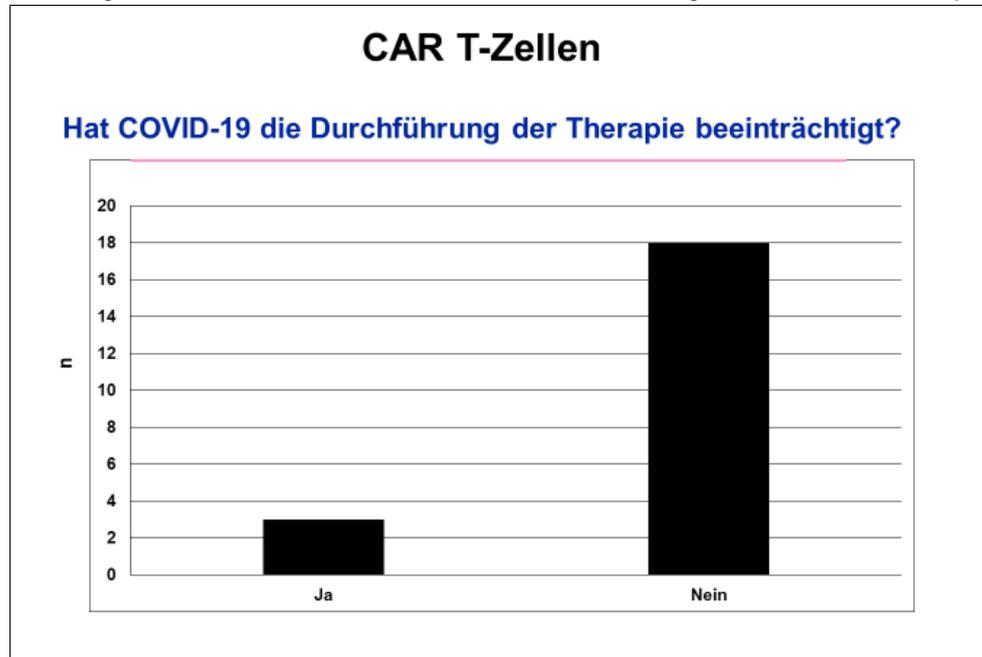
Ein großer Diskussionspunkt ist die Finanzierung der CAR-T-Zelltherapie im stationären Bereich. Die zusätzlichen Kosten werden durch die abrechenbaren DRG-Pauschalen nicht vollständig gedeckt. Nach detaillierten Berechnungen, auch durch die DGHO und den VUD, und anschließenden Verhandlungen zwischen der Deutschen Krankenhausgesellschaft und dem GKV-Spitzenverband, wurde ein Pauschalbetrag von ca. €15.000 vereinbart. Dieser Betrag wird von den Zentren kritisch bewertet, siehe [Abbildung 10](#).

Abbildung 10: Kostenpauschale



Aus gegebenem Anlass haben wir auch nach dem Einfluss der COVID-19 Pandemie auf die Durchführung der Therapie gefragt, siehe [Abbildung 11](#).

Abbildung 11: Einfluss von COVID-19 auf die Durchführung von CAR-T-Zelltherapien



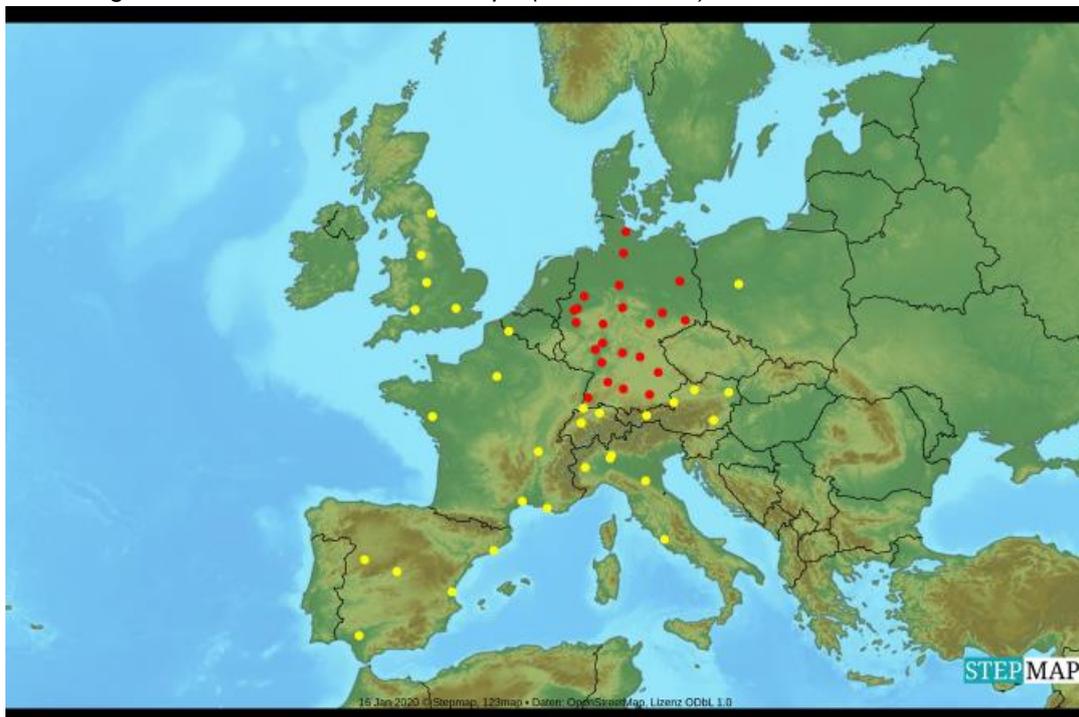
## Diskussion

Die Therapie mit CAR-T-Zellen ist in der Versorgung angekommen. Erfahrungen sollten zunächst an einer begrenzten Anzahl von qualifizierten Institutionen gewonnen und ausgewertet werden. Im Mai 2020 führten wir eine Umfrage bei allen Zentren in Deutschland durch, die mit mindestens einem der beiden kommerziellen Anbieter einen Vertrag abgeschlossen hatten. Besonderheiten sind:

- Zahl der Zentren

In Deutschland haben 26 Zentren Verträge über kommerziell verfügbare CAR-T-Zellen abgeschlossen. Die Zahl der Zentren liegt weit oberhalb der Zahl von Zentren in anderen, europäischen Ländern, siehe [Abbildung 12](#).

Abbildung 12: CAR-T-Zellzentren in Europa (Stand 1/2020)



Auch diese vergleichsweise hohe Zahl an Zentren hat in Deutschland zu Kritik seitens der Kliniken geführt, die initial nicht alle Kriterien erfüllt haben. Eine kritische Hürde für einige Kliniken war die Zahl von 120 allogenen Stammzelltransplantationen innerhalb von 3 Jahren. Dieser Surrogatparameter für Erfahrungen in der Zelltherapie ist nicht evidenzbasiert. Die praktischen Erfahrungen legen nahe, dass auch die Vorhaltung der Logistik für die autologe Stammzelltransplantation als Qualitätskriterium geeignet ist.

- Zahl der Patienten

Die Zahl der bisher durchgeführten CAR-T-Zelltherapien mit kommerziellen Produkten liegt deutlich unter den Schätzungen. Das kann durch initiale, organisatorische Probleme bedingt sein. Die Mehrzahl der Zentren rechnet mit einer Steigerung der Patientenzahlen in den nächsten 12 Monaten.

- Komplikationen

Die Rate der intensivpflichtigen Patienten liegt bei 14%. Diese Rate ist deutlich niedriger als erwartet. Zwischenzeitlich wurden international Kriterien für die frühzeitige Identifikation von Patienten mit CRS und ICANS erarbeitet, auch als ONKOPEDIA Leitlinie für den Umgang mit Nebenwirkungen der CAR-T-Zelltherapie veröffentlicht. Die Todesfallrate von 3% ist nicht unerwartet angesichts des prognostisch ungünstigen Patientenkollektivs von Patienten mit rezidiviertem/refraktärem B-NHL bzw. B-Linien-ALL.

- COVID-19

Die Durchführung von CAR-T-Zelltherapien wurde durch die COVID-19-Pandemie nur gering beeinträchtigt. Die DGHO hat sehr frühzeitig gefordert, dass die Durchführung notwendiger Therapien in der Onkologie nicht durch die Angst vor COVID-19 eingeschränkt werden darf. Die Umsetzung zeigt sich möglicherweise in dieser Auswertung.

Die bisherigen Erfahrungen in der CAR-T-Zelltherapie erlauben, die qualitätssichernden Maßnahmen anzupassen. Das betrifft insbesondere die Strukturkriterien der Zentren und einige, sehr bürokratische Hürden. Die Anpassung erlaubt auch, das Verfahren der CAR-T-Zelltherapie wirtschaftlicher durchzuführen.

## Referenzen

1. <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/kymriah>
2. <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/yescarta>

\* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.

\*\* Abkürzungen: B-Linien-ALL – Akute Lymphatische Leukämie der B-Zellreihe, B-NHL – Non-Hodgkin-Lymphom der B-Zellreihe, CAR-T-Zellen - Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen, DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss, GKV-SV – Spitzenverband Bund der Krankenkassen, VUD – Verband der Universitätsklinika Deutschland;

*Die Umfrage und die Zusammenstellung wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Zusammenarbeit mit Christoph Mußmann und Michael Oldenburg erarbeitet.*

Für die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper  
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele  
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maïke de Wit  
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm  
Mitglied im Vorstand