|  |
| --- |
| **Haben Sie externe Hilfestellungen in Anspruch genommen? Wenn ja, bitte geben Sie an, welche Hilfestellung Sie in Anspruch genommen haben?** |
| Dieser Antrag wurde durch die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. (DGHO) vorformuliert. |

|  |
| --- |
| **1.1 Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode (Kurzbezeichnung)** |
| Übertragung von CAR T-Zellen (T-Zellen mit chimärem Antigenrezeptor) |

|  |
| --- |
| **1.2 Alternative Bezeichnung(en) der Methode** |
| Zelluläre Immuntherapie mit chimären, Antigenrezeptor modifizierten T-Zellen (CAR T-Zell-Therapie) |

|  |
| --- |
| **Wurde für diese angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode von Ihrem Krankenhaus bereits vor dem 01.01.2016 eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHEntG an das InEK übermittelt** |
| Ja/nein |

|  |
| --- |
| **1.3 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, deren in-vitro Transduktion mit einem spezifischen T-Zell-aktivierenden chimären Antigenrezeptor (CAR), 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 ausschließlich um frühe klinische (Phase 1 und 2) Studien an Patienten mit fortgeschrittenen (rezidivierten o. refraktären) Erkrankungen. Bei Patienten mit ALL, CLL oder NHL konnten dabei hohe Ansprechraten erzielt werden, dabei zu einem großen Anteil Komplettremissionen. Für Patienten mit soliden Tumoren sind die vorliegenden Daten noch sehr begrenzt, u.a. da die Identifikation geeigneter Zielantigene aufwändiger ist. Kasuistische Berichte weisen aber auch hier auf eine Effektivität hin. (Übersichten hierzu bei Geyer MB & Brentjens RJ: Cytotherapy 2016; Beatty GL & O’Hara M: Pharmacology & Therapeutics 2016; 166: 30-39 ).  Dosis: Zelldosis individuell. |

|  |
| --- |
| **1.4 Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?** |
| 8-802.23 Transfusion von Lymphozyten mit tumorspezifischer In–vitro-Aufbereitung  8-802.44 Transfusion von Lymphozyten vom gleichen Spender nach Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen mit tumorspezifischer In-vitro-Aufbereitung |

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

|  |
| --- |
| **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 ist eine Therapie für Patienten, bei denen bisher keine Therapie möglich war. |

|  |
| --- |
| **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. 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. |

|  |
| --- |
| **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?** |
| Bisher nur in Studien |

|  |
| --- |
| **3.2 Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?** |
|  |

|  |
| --- |
| **3.3 Wann wurde die Methode in Ihrem Krankenhaus eingeführt?** |
| XXXXX |

|  |
| --- |
| **3.4 In wie vielen Kliniken wird diese Methode derzeit eingesetzt (Schätzung)?** |
| In ca 5-10 Zentren mit der entsprechenden Möglichkeit zur Herstellung der CAR T-Zellen,. |

|  |
| --- |
| **3.5 Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2015 oder in 2016 mit dieser Methode behandelt?** |
| In 2015 |
| XXXXX |
| In 2016 |
| XXXXX |

|  |
| --- |
| **3.6 Wieviele Patienten planen Sie im Jahr 2017 mit dieser Methode zu behandeln?** |
| XXXXX |

|  |
| --- |
| **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 CART Zellen im GMP-Labor:  Personalkosten  Personal (32 h MTA, Besoldung ca. E09) 650,00 €  Personal (Sachkundige Person, QM) 800,00 €  Sachkosten  Plastikmaterialien: Tubing Set und Adapter, Zellkulturbeutel 1.671,00 €  T-Zell-Isolation: CliniMACS CD4 Reagent, CliniMACS CD8 Reagent 4.230.00 €  Kulturmedium und Puffer 630,00 €  T-Zell-Stimulation (MACS GMP TransAct Kit, Zytokine) 3.190,00 €  Viraler Vektor 45.400,00 €  Betriebskosten GMP-Labor (ca. 12 Tage) 12.000,00 €  Gesamtkosten pro Produkt (Personal- + Sachkosten) 68.571,00 € |
|  |

|  |
| --- |
| **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?** |
| CAR T-Zellen wurden bisher nur in Studien angewandt. Für das Datenjahr 2015 können aus den Kalkulationshäusern keine ausreichenden Kostendaten für den Einsatz vorliegen.  Eine sachgerechte Abbildung im G-DRG System wird damit nicht möglich.  Die zusätzlichen Kosten von ca. 68 000 € pro Applikation können aber mit der Fallpauschale allein nicht ausreichend abgebildet werden.  Aufgrund der hohen Kosten kommt es zu einer Schieflage in der betroffenen DRG. |