|  |
| --- |
| **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) vorformuliert. |

|  |
| --- |
| **1.1 Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode (Kurzbezeichnung)** |
| Gabe von CAR T-Zellen zur Behandlung von hämatologischen Erkrankungen |

|  |
| --- |
| **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 |

|  |
| --- |
| **1.4 Wurde für diese angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode von Ihrem Krankenhaus bereits vor dem 01.01.2022 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, B-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 (rezidivierten 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; Lee DW et al. *Lancet* 2015, 385(9967):517-28; 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. Erste Studien zeigen auch bei ersten soliden Indikationen eine Effektivität (Straathof et al. Sci Transl Med. 2020 Nov 25;12(571); Majzner et al. Nature. 2022 Mar;603(7903):934-941)Zwei kommerziell erhältliche Präparate wurden am 23.8.2018 von der EMA zugelassen (Axicabtagen Ciloleucel und Tisagenlecleucel). Weitere Präparate sind 2022 auf den Markt gekommen. 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?** |
| 8-802.248-802.34 |

|  |
| --- |
| **1.7 Anmerkungen zu den Proceduren** |
| Zusatzkode entsprechend der Genehmigungen:5-936.0 Nationale Genehmigung5-936.2 Herstellungserlaubnis nach § 13 Abs. 4 Arzneimittelgesetz |

|  |
| --- |
| **2.1 Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?** |
| Patienten mit therapierefraktären Erkrankungen, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. |

|  |
| --- |
| **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. 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 den Informationen nach §6 Abs. 2 KHEntgG für 2020 hatte die Gabe von CAR (Chimärer Antigen Rezeptoren) T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen den Status 1 (Position 152 der NUB-Liste 2022) |

|  |
| --- |
| **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. Der stationäre Aufenthalt beträgt jedoch meist zwischen 2 und 4 Wochen.  |

|  |
| --- |
| **3.1 Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?** |
| 2018 in spezialisierten Zentren.  |

|  |
| --- |
| **3.2 Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?** |
| Die Kliniken, die diese Therapie durchführen, haben individuell eine Genehmigung des PEI zur Herstellung der Produkte nach AMG. |

|  |
| --- |
| **3.3 Wann wurde 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 2021 oder in 2022 mit dieser Methode behandelt?** |
| In 2021 |
| [bitte ergänzen] |
| In 2022 |
| [bitte ergänzen] |

|  |
| --- |
| **3.6 Wieviele Patienten planen Sie im Jahr 2023 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 (ÄDFür die Applikation: ca. 30 Minuten (ÄD) und ca. 30 Minuten (PD)Für die Überwachung: ca. 120 Minuten (PD) |

|  |
| --- |
| **4.2 Welche DRG(s) ist/sind am häufigsten von dieser Methode betroffen?** |
| A36R63R61R60 |

|  |
| --- |
| 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 2021 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 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. |