|  |
| --- |
| **Haben Sie externe Hilfestellungen in Anspruch genommen? Wenn ja, bitte geben Sie an, welche Hilfestellung Sie in Anspruch genommen haben?** |
| Dieser Antrag wurde 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: Tisagenlecleucel |

|  |
| --- |
| **1.2 Alternative Bezeichnung(en) der Methode** |
| Kymriah®  Gabe von CAR (Chimäre Antigen Rezeptoren) T-Zellen zur Behandlung von hämatologischen Erkrankungen |

|  |
| --- |
| **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** |
| Wirkmechanismus:  Bei Tisagenlecleucel handelt es sich um eine Form der zellulären Immuntherapie, bei der gentechnisch modifizierte T-Lymphozyten zur Anwendung kommen.  Das Verfahren umfasst die Entnahme der T-Zellen mittels Apherese bei Patientin/Patienten, deren in-vitro Transduktion mit einem spezifischen T-Zell-aktivierenden chimären Antigenrezeptor (CAR) und ihre 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 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 Leukämie- oder Lymphomzellen und erfahren dadurch eine spezifische Aktivierung, die zur Vernichtung der Zellen führt. Anschließend verbleiben die CAR T-Zellen im Körper 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 lentiviralen 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  In der internationalen einarmigen Studie (Schuster et al. New Engl J Med 2017;377(26):2545-2554) wurden erwachsene Patienten mit refraktärem oder rezidivierendem 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 der letzten Analyse bei 11.7 Monaten und war für die Patienten in CR noch nicht erreicht. Betrachtet man Patienten, die ein (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 aktualisierten Analyse noch nicht erreicht.  Evidenzlage: ALL bei Patienten unter 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 in folgender Zelldosis:  Dosierung bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit B-Zell-ALL:  - Körpergewicht bis 50 kg: 0,2 bis 5 x 106 CAR-positive T-Zellen/kg  - Körpergewicht über 50 kg: 0,1 bis 2,5 x 108 CAR-positive T-Zellen (unabhängig vom Körpergewicht).  Dosierung bei erwachsenen DLBCL- und FL-Patienten:  - 0,6 bis 6 x 108 CAR-positive T-Zellen (unabhängig vom Körpergewicht). |

|  |
| --- |
| **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)?** |
| Bei Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL).  Bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem 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 (erneute) allogene Stammzelltransplantation. Diese birgt jedoch nur eine minimale kurative Chance und kommt nicht für alle Patienten in Frage. Außerdem ist die Transplantation, insbesondere als Zweittransplantation, mit schweren, nicht selten fatalen und teilweise langanhaltenden Nebenwirkungen und lebensqualitätsmindernden und/oder lebenszeitbegrenzenden Spätfolgen assoziiert.  Für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem 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 Stammzelltranspllantation oder bei Nichtdurchführbarkeit einer solchen angewandt.  Für bestimmte Indikationen wie ein 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 neues Prinzip (Immunzelltherapie, CAR-T-Zelltherapie). Gleichzeitig wurde für Non-Hodgkin-Lymphome auch Präparate anderer Firmen von der EMA zugelassen. Für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit B-Zell ALL ist aktuell ausschließlich Tisagenlecleucel zugelassen. 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 152 der NUB-Liste 2022) |

|  |
| --- |
| **2.4 Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?** |
| Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten mindestens 14 bis 21 Tagen stationär betreut werden, bei Auftreten von schwerwiegenden Komplikationen auch länger. |

|  |
| --- |
| **3.1 Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?** |
| Herbst 2018 |

|  |
| --- |
| **3.2 Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?** |
| EMA 23.8.2018. |

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

|  |
| --- |
| **3.4 In wie vielen Kliniken wird diese Methode derzeit eingesetzt (Schätzung)?** |
| Wenige, spezialisierte Kliniken (ca 20-30) |

|  |
| --- |
| **3.5 Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2021 oder in 2022 mit dieser Methode behandelt?** |
| In 2021 |
| XXXXX |
| In 2022 |
| XXXXX |

|  |
| --- |
| **3.6 Wie viele Patienten planen Sie im Jahr 2023 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)?** |
| Sachkosten: Eine einmalige Dosis von Tisagenlecleucel kostet 265.000 € (AMNOG-Erstattungspreis), eine Mehrwertsteuer wird nicht erhoben.  Zusätzlich entstehen dem Krankenhaus die Kosten zur Entnahme der Lymphozyten, die der Firma zur Herstellung der patientenspefizischen CAR-T –Zellen geliefert werden müssen. Diese Leistung (Apherese) ist laut G-BA Beschluss nicht extra erstattungsfähig, sondern Teil der Herstellung des Arzneimittels.  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 (275.000 €) und der abzurechnenden DRG, die derzeit noch ohne diese Behandlung kalkuliert wurde. Die Mehrkosten beruhen auf sehr aufwändiger GMP-konformer Lagerung und Behandlung mit den Zellen, zahlreichen Kontrollen (die vorgeschrieben sind unabhängig vom Befindens des Patienten), Überwachung und Behandlung von Komplikationen, sowie fachspezifischem und extra für diese Therapie geschultem Personal.  Die Gesamtkosten entsprechen nach Schätzungen des VUD etwa den Erlösen der DRG A15C, weshalb diese Kosten auch Kalkulationsgrundlage für den DRG-Zuschlag in Höhe von 15.000 Euro auf DRGs aus R61 und R63 im Jahr 2019 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 Krankenhäusern mit einer Kalkulationsvereinbarung aufgrund der Neuheit des Therapieansatzes nur sehr wenige Kostendaten für den Einsatz vorliegen. Eine sachgerechte Abbildung im G-DRG System 2023 wird damit nicht möglich.  Die Gabe der CAR-T-Zellen umfasst zusätzlichen Kosten zur abrechenbaren DRG von ca. 300.000 € pro Applikation, die 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. |

|  |
| --- |
| **4.4 Wurde für diese Methode bereits eine Anfrage gemäß § 6 Abs. 2 KHEntgG beim InEK gestellt?** |
| Wenn Sie für die angefragte Methode bereits in den vergangenen Jahren eine Anfrage gemäß § 6 Abs. 2 KHEntgG gestellt haben, kreuzen Sie bitte „Von Ihrem Krankenhaus“ an. Wenn Ihnen bekannt ist, dass ein anderes Krankenhaus für die von Ihnen aktuell angefragte Methode bereits eine Anfrage gemäß § 6 Abs. 2 KHEntgG gestellt hat, kreuzen Sie bitte „Von einem anderen Krankenhaus“ an. Ansonsten kreuzen Sie bitte nichts an.  Von ihrem Krankenhaus XX  Von einem anderen Krankenhaus (falls Ihnen bekannt) **Ja**. |

XXXXX – gelb markierte XXX: vom KH auszufüllen.