|  |
| --- |
| **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. und die deutsche Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V. vorformuliert. |

|  |
| --- |
| **Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode** |
| Gabe von CAR T-Zellen zur Behandlung von hämatologischen Erkrankungen: Tisagenlecleucel |

|  |
| --- |
| **Alternative Bezeichnung(en) der Methode** |
| Kymriah® |

|  |
| --- |
| **Beruht die neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode vollständig oder in Teilen auf dem Einsatz eines Medizinproduktes?** |
| [nein ankreuzen] |

|  |
| --- |
| **Wurde für diese angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode von Ihrem Krankenhaus bereits vor dem 01.01.2023 eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHEntG an das InEK übermittelt?** |
| [Ja/nein ankreuzen. Bei ja Nummer aus Liste auswählen] |

|  |
| --- |
| **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 (CAR-T-Therapie).  Das Verfahren umfasst die Entnahme von peripheren mononukleären Zellen mittels Apherese beim Patienten, deren in-vitro Transduktion mit einem spezifischen T-Zell-aktivierenden chimären Antigenrezeptor (CAR) und ihrer in-vitro Expansion und die anschließende Reinfusion der CAR T-Zellen. Der CAR besteht aus einem murinen Einzelketten-Antikörperfragment, welches CD19 erkennt und mit den intrazellulären Signaldomänen 4-1BB (CD137) und CD3-zeta verbunden ist. Die Komponente CD3-zeta ist wichtig für die Einleitung der T-Zell-Aktivierung und die antitumorale Aktivität, während 4-1BB die Expansion und Persistenz von Tisagenlecleucel verbessert. Nach der Bindung an CD19-exprimierende Zellen übermittelt der CAR ein Signal, welches die T-Zell-Expansion und die Persistenz von Tisagenlecleucel fördert  Die Herstellung der CAR T-Zellen (zugelassen als Tisagenlecleucel) aus Zellen des Apheresats erfolgt patientenindividuell in einem Labor der Herstellungsfirma. Dabei wird mittels eines Vektors die DNA-Sequenz für den CAR in das Erbgut der T-Zellen eingeschleust.  Evidenzlage: Diffus großzelliges B-NHL  In der multizentrischen, einarmigen Studie JULIET wurden erwachsene Patienten mit refraktärem bzw. rezidiviertem DLBCL eingeschlossen. Bei 54,5% (95% KI 44,2;64,6) 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.  Evidenzlage: ALL bei Patienten bis einschließlich 25 Jahren  In der multizentrischen, einarmigen ELIANA-Studie mit 79 Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL zeigte sich bei 65 % der Patienten ein Ansprechen.  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.  Evidenzlage: rezidiviertes/refraktäres iNHL vom histologischen Subtyp FL  In der offenen, einarmigen multizentrischen Elara-Studie wurden 98 Patienten eingeschlossen, bei denen in 68,4 % (95% KI 58,2;77,4) eine komplette Remission erreicht wurde Quelle: Fachinformation Stand April 2023.  Dosis: Einmalgabe des patientenspezifisch hergestellten Zellprodukts. |

|  |
| --- |
| **Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?** |
| 8-802.24  8-802.34 |

|  |
| --- |
| **Anmerkungen zu den Prozeduren** |
| Zusatzschlüssel: 5-936.1 Internationale Zulassung  Derzeit sind keine Prozedurenkodes aus Kapitel 6 Medikamente zur Unterscheidung der verschiedenen CAR-T Zellprodukte vorhanden. |

|  |
| --- |
| **Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?** |
| Tisagenlecleucel wird angewendet bei .-Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahre mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL).  -Erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie...  Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach zwei oder mehrerer Linien einer systemischen Therapie. |

|  |
| --- |
| **Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?** |
| Es handelt sich um eine Ergänzung zu den bestehenden Behandlungsmöglichkeiten. Eine allogene Stammzelltransplantation kann mit der CAR-T-Zelltherapie in vielen Fällen vermieden werden.  Für bestimmte Indikationen wie diffus großzelliges NHL und teilweise beim follikulären Lymphom besteht eine Überschneidung der Zulassung mit Axicabtagen Ciloleucel und Lisocabtagen-Maraleucel, bei anderen Indikationen auch mit Eigenherstellungen. |

|  |
| --- |
| **Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode?** |
| In den Informationen nach §6 Abs. 2 KHEntgG für 2023 hat die Gabe von CAR T-Zellen zur Behandlung von hämatologischen Erkrankungen den Status 1 |

|  |
| --- |
| **Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?** |
| Laut Datenbrowser des INEK für das Jahr 2022 betrug die mittlere Verweildauer bei der Prozedur 8-802.24 bei 607 Fällen 23,4 Tage. 281 Fälle davon wurden in die DRG R61H und R61E gruppiert, die im Fallpauschalenkatalog 2022 eine mittlere Verweildauer von 4,6 bzw. 9,2 Tage aufweisen. Alle Fälle lagen über der oberen Grenzverweildauer von 11 bzw. 20 Tagen.  Dies bestätigt die klinische Erfahrung, dass Patienten mit CAR-T-Therapie eine deutlich längere Verweildauer haben als andere Lymphompatienten in der Basis-DRG R61. |

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

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

|  |
| --- |
| **Wann wurde bzw. wird die Methode in Ihrem Krankenhaus eingeführt?** |
| [bitte ergänzen] |

|  |
| --- |
| **In wie vielen Kliniken wird diese Methode derzeit eingesetzt (Schätzung)?** |
| Die Gabe von CAR T-Zellen zur Behandlung von hämatologischen Erkrankungen wird in ca. 40 Kliniken in Deutschland eingesetzt |

|  |
| --- |
| **Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2022 oder in 2023 mit dieser Methode behandelt?** |
| In 2022 |
| [bitte ergänzen] |
| In 2023 |
| [bitte ergänzen] |

|  |
| --- |
| **Wieviele Patienten planen Sie im Jahr 2024 mit dieser Methode zu behandeln?** |
| [bitte ergänzen] |

|  |
| --- |
| **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 239.000 € (AMNOG-Erstattungspreis ab 15.09.2023), eine Mehrwertsteuer wird nicht erhoben.  Zusätzlich entstehen dem Krankenhaus die Kosten zur Präparation der Lymphozyten, die der Firma zur Herstellung der patientenspezifischen CAR-T-Zellen geliefert werden müssen. Diese Leistung (Apherese) ist laut G-BA Beschluss nicht extra erstattungsfähig, sondern Teil der Herstellung des Arzneimittels. Die Kosten einer Apherese betragen ca. 4000 €. Die Abbildung dieser Kosten wird aktuell Krankenhaus-individuell mit den Herstellungsfirmen vereinbart.  Weiterhin entstehen den Zentren Mehrkosten bei der Gabe der Zellen, die weiterhin nicht vollumfänglich in den typischerweise angesteuerten DRGs aus R61 und R63 abgebildet sind. Diese Kosten liegen bei mindestens 8.000€ pro Gabe.  Die Mehrkosten beruhen auf sehr aufwendiger GMP-konformer Lagerung und Behandlung der Zellen, zahlreichen Kontrollen (die vorgeschrieben sind unabhängig vom Befinden des Patienten), Überwachung und Behandlung von Komplikationen, fachspezifisches und extra für diese Therapie geschultes Personal. Diese Mehrkosten entsprechen nach Schätzungen des VUD etwa den Kosten der DRG A15C gem. InEK-Kostenmatrix abzüglich der Transplantatkosten in Spalte 5, weshalb diese Kosten auch Kalkulationsgrundlage für ein zusätzliches NUB-Entgelt (z. B. „Gabe von CAR T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen, Kosten Zusatzaufwand“) in Höhe von bisher 15.000 Euro waren, welche den Mehraufwand der CAR-T-Zell-Gabe im stationären Kontext widerspiegeln soll. Für 2023 wurden, teilweise sinkenden Mehrkosten in etlichen Zentren folgend, geringere Zusatz-NUB-Entgelte um 5.000 bis 7.500 Euro vereinbart. Die Integration dieser Mehrkosten in eine DRG ist bisher aufgrund inkonsistenter Kosten- und Leistungsdaten nicht gelungen. |

|  |
| --- |
| **Welche DRG(s) ist/sind am häufigsten von dieser Methode betroffen?** |
| R61H  R61E  R61B  R61D  R61A  R63H  A36B |

|  |
| --- |
| **Warum ist diese Methode aus Ihrer Sicht derzeit im G-DRG-System nicht sachgerecht abgebildet?** |
| Tisagenlecleucel wurde im Jahr 2018 zugelassen und ist seit dem Jahr 2018 in Deutschland auf dem Markt.  Für das Datenjahr 2023 sollten aus den Kalkulationshäusern Kostendaten für den Einsatz vorliegen.  Wir vermuten, dass die Stichprobe jedoch zu klein war, als dass genügend Kosten- und Leistungsinformationen aus den Krankenhäusern vorliegen, um damit eine sachgerechte Abbildung im G-DRG System 2024 zu ermöglichen.  Die zusätzlichen Kosten von ca. 239.000 € plus mindestens 8000€ Mehrkosten bei Gabe pro Applikation/Aufenthalt können aber mit der/den o.g. Fallpauschale(n) allein nicht ausreichend abgebildet werden und Tisagenlecleucel ist bisher im ZE Katalog nicht enthalten.  Aufgrund der hohen Kosten des Medikaments kommt es zu einer Unterfinanzierung in den entsprechenden Fällen der betroffenen DRG(s).  Weitere CAR-T-Zell-Therapien mit teilweise überschneidenden Indikationen hatten 2023 ebenfalls NUB-Status 1. |