|  |
| --- |
| **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)** |
| Gabe von CAR (Chimärer Antigen Rezeptoren) T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen |

|  |
| --- |
| **1.2 Alternative Bezeichnung(en) der Methode** |
| Zelluläre Immuntherapie mit chimären, Antigenrezeptor modifizierten T-Zellen (CAR T-Zell-Therapie)  Übertragung von CAR T-Zellen (T-Zellen mit chimärem Antigenrezeptor)  KymriahTM [Handelsname in USA für Tisagenlecleucel (CTL019)] |

|  |
| --- |
| **1.3 Beruht die neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode vollständig oder in Teilen auf dem Einsatz eines Medizinproduktes?** |
| Hier nein ankreuzen |

|  |
| --- |
| **1.4 Wurde für diese angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode von Ihrem Krankenhaus bereits vor dem 01.01.2017 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), und die anschließende Reinfusion der CAR T-Zellen. Darüber hinaus ist vor Rückgabe der ex-vivo prozessierten T-Zellen eine einheitliche Lymphozyten-depletierende 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 ausschließlich um frühe klinische (Phase 1 und 2) Studien an Patienten mit fortgeschrittenen (rezidivierten o. 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 zeigen demgegenüber molekulare Remissionen bei über 70% [Maude SL et al. *N Engl J Med* 2014, 371(16):1507-17; Davila et al. *Sci Transl Med* 2014, 6(224):224ra25; 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]. Von 63 Patienten, die in der bisher größten Phase II Studie CD19-spezifische CAR T-Zellen erhalten haben, befanden sich nach 12 Monaten noch 33 (52%) in anhaltender vollständiger (molekularer) Remission (Buechner, J et al. June 24, 2017. EHA: aS476). Auch bei Patienten mit CLL oder NHL konnten Ansprechraten von 60-80% mit einem hohen Anteil vollständiger Remissionen erzielt werden (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).  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).  Ein erstes CAR T-Zell-Produkt wurde als KymriahTM (Tisagenlecleucel) wurde am 30.08.2017 durch die FDA für die Behandlung von Patienten mit refraktärer oder rezidivierter B-Vorläufer-ALL bis zum Alter von 25 Jahren in den USA zugelassen.  Weitere Zelltherapien gegen weitere hämatologischen Neoplasien sind in der Vorbereitung für die Zulassung sowohl in den USA als auch in Europa. Daneben gibt es Projekte zur Eigenentwicklung von CAR-T-Zellen an großen hämatologischen Zentren in Deutschland.  Dosis: Zelldosis individuell. |

|  |
| --- |
| **1.6 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 |

|  |
| --- |
| **1.7 Anmerkungen zu den Proceduren** |
| Für 2018 erfolgte ein Antrag des Universitätsklinikums Köln zur (Mit-)Kodierung mit dem OPS-Kode 8-802.50, der für 2018 nicht umgesetzt wurde (nach Aktualisierungsliste OPS Stand 2017-09-08. |

|  |
| --- |
| **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.  Zulassung von Tisagenlecleudel in den USA: Patienten bis zu einem Alter von 25 Jahren, die an einer B-Zell-ALL leiden, die refraktär ist, oder die ein Rezidiv erleiden. |

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

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

|  |
| --- |
| **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 Einzelfällen |

|  |
| --- |
| **3.2 Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?** |
| Tisagenlecleucel wurde 30.08.2017 in den USA von der FDA zugelassen |

|  |
| --- |
| **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. In Zukunft auch in weiteren Zentren, die das nun auf dem USA-Markt erhältliche Tisagenlecleucel oder weitere CAR-T-Zell-Konstrukte anderer pharmazeutischer Hersteller, die in nächster Zeit auf den Markt kommen, einsetzen können. |

|  |
| --- |
| **3.5 Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2016 oder in 2017 mit dieser Methode behandelt?** |
| In 2016 |
| [bitte ergänzen] |
| In 2017 |
| [bitte ergänzen] |

|  |
| --- |
| **3.6 Wieviele Patienten planen Sie im Jahr 2018 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:  Personalkosten  Personal (MTA, Wissenschaftler) 4000,00 €  Personal (Sachkundige Person, QM) 2000,00 €  Sachkosten  Plastikmaterialien: Tubing Set und Adapter, Zellkulturbeutel 4.000,00 €  T-Zell-Isolation: CliniMACS CD4 Reagent, CliniMACS CD8 Reagent 9.000.00 €  Kulturmedium und Puffer 2.000,00 €  T-Zell-Stimulation (MACS GMP TransAct Kit, Zytokine) 5.000,00 €  Viraler Vektor ca. 50.000,00 €  Betriebskosten GMP-Labor 40.000,00 €  Transportkosten der Zellen, wenn für eine andere Klinik hergestellt wird3.000,00 €  Gesamtkosten pro Produkt (Personal- + Sachkosten) 120.000,00 €  Die tatsächlichen Kosten hängen sehr stark von der behandelten Patientenzahl ab, da die Fixkosten (GMP-Herstellbedingungen, Herstellerlaubnis, QM usw.) sehr hoch sind. Daher ist die genannte Kostenaufstellung eher niedrig kalkuliert und als Mindestsumme zu betrachten.  **Tisagenlecleucel kostet in den USA 475.000 Dollar.** |

|  |
| --- |
| **4.2 Welche DRG(s) ist/sind am häufigsten von dieser Methode betroffen?** |
| R60, R63, R61 |

|  |
| --- |
| 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 2016 können aus den Kalkulationshäusern keine ausreichenden Kostendaten für den Einsatz vorliegen.  Eine sachgerechte Abbildung im G-DRG System 2018 wird damit nicht möglich.  Die zusätzlichen Kosten von mindestens 120.000 € pro Applikation bei der Herstellung in eigenen Labors bzw. von 475.000 $ bei Bezug aus den USA können aber mit der Fallpauschale allein nicht ausreichend abgebildet werden. Es ist noch nicht bekannt, welche Kosten für das Präparat aus den USA in Europa entstehen oder wie hoch die Preise weiterer in Entwicklung befindlicher Konstrukte anderer pharmazeutischer Hersteller sein werden. Mit Ausweitung auf andere Entitäten und weiterer Verbreitung ist in der Zukunft mit einer Senkung der Kosten zu rechnen.  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. |