

NUB Antrag 2024/2025

CAR T-Zellen Eigenproduktion

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. vorformuliert.

Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode

Gabe von CAR T-Zellen zur Behandlung von hämatologischen Erkrankungen - Eigenproduktion

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)

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 01.01.2024 eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHEntG an das InEK übermittelt?

Ja/nein ankreuzen. Bei ja Nummer aus Liste auswählen

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.. 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 um klinische Phase 1 und 2 Studien an Patienten mit fortgeschrittenen (rezidierten 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; 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). Auch bei Patienten mit CLL oder NHL konnten Ansprechraten von 60-80% mit einem hohen Anteil vollständiger

NUB-Musteranfrage Gabe von CAR T-Zellen - Eigenproduktion

[Arbeitskreis DRG und Gesundheitsökonomie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.](#)

www.dgho.de

Seite 1 von 5

25 024 CAR T-Zellen - Eigenproduktion_NUB-Anfrage-DGHO_Stand 2024-09-07 final

NUB Antrag 2024/2025

CAR T-Zellen Eigenproduktion

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)

Die ersten kommerziell erhältlichen Präparate wurden am 23.8.2018 von der EMA zugelassen (Axicabtagen Ciloleucel und Tisagenlecleucel). Weitere Präparate (vorrangig gegen andere hämatologische Erkrankungen) sind inzwischen 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.

Dosis: Einmalgabe des patientenspezifisch hergestellten Zellprodukts.

Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?

8-802.24

8-802.34

Anmerkungen zu den Prozeduren

Zusatzkode entsprechend der Genehmigungen:

5-936.2 Herstellungserlaubnis nach § 13 Abs. 4 Arzneimittelgesetz

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.

In der Regel kommen CAR-T-Eigenherstellungen v.a. dort zum Einsatz, wo es keine Zulassung für kommerzielle CAR-T-Produkte gibt oder deren Produktionskapazitäten nicht ausreichen. Eigenprodukte haben aber mit wachsender Evidenz und Fallzahl eine zunehmende Bedeutung auch neben kommerziellen Produkten in gleichen Anwendungsgebieten.

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 noch gegen hämatologische Erkrankungen eingesetzt, gegen die es keine EMA-zugelassenen CAR-T-Produkte gibt. Dies könnte sich in Zukunft ändern.

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. Diese sind auch keine Stammzellen.

NUB-Musteranfrage Gabe von CAR T-Zellen - Eigenproduktion

[Arbeitskreis DRG und Gesundheitsökonomie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.](#)

www.dgho.de

Seite 2 von 5

25 024 CAR T-Zellen - Eigenproduktion_NUB-Anfrage-DGHO_Stand 2024-09-07 final

NUB Antrag 2024/2025

CAR T-Zellen Eigenproduktion

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 einzelnen Kliniken in Deutschland werden CAR-T-Zellen bereits mit einer Herstellungsgenehmigung des PEI im eigenen Reinraum-Labor hergestellt. In den Informationen nach §6 Abs. 2 KHEntgG für 2024 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 2023 betrug die mittlere Verweildauer bei der Prozedur 8-802.24 bei 1081 Fällen 23,8 Tage. 488 Fälle davon wurden in die DRG R61H und R61E gruppiert, die im Fallpauschalenkatalog 2023 eine mittlere Verweildauer von 4,4 bzw. 9,5 Tage aufweisen. Alle Fälle lagen über der oberen Grenzverweildauer von 12 bzw. 20 Tagen. Fälle mit der Prozedur 8-802.24 in der DRG R61H sind zu 98% Langlieger.

Dies bestätigt die klinische Erfahrung, dass Patienten mit CAR-T-Therapie eine deutlich längere Verweildauer haben als andere Patienten, v.a. in der Basis-DRG R61.

Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?

2018 in spezialisierten Zentren.

Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?

Es liegen entsprechende Genehmigungen des PEI vor.

Wann wurde bzw. wird die Methode in Ihrem Krankenhaus eingeführt?

[bitte ergänzen]

In wie vielen Kliniken wird diese Methode derzeit eingesetzt (Schätzung)?

In ca. 5-10 Zentren mit der entsprechenden Möglichkeit zur Eigenherstellung der CAR T-Zellen.

Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2023 oder in 2024 mit dieser Methode behandelt?

In 2023

[bitte ergänzen]

In 2024

[bitte ergänzen]

Wieviele Patienten planen Sie im Jahr 2025 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)?

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 Reinraum-Labor, 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. 240.000 bis 420.000€), zumal der oft notwendige aufwändige Transport entfällt.

NUB Antrag 2024/2025

CAR T-Zellen Eigenproduktion

Auch bei CAR-T-Eigenprodukten sind die Mehrkosten der Zellgewinnung (Apherese, ca. 4.000 Euro) und die Mehrkosten der stationären Versorgung, die noch nicht durch DRG abgedeckt sind (bis 2022 NUB-Zuschlag von bis zu 15.000 Euro, 2023 bei 5.000 bis 7.500 Euro pro Fall) relevant:

Diese **Entnahme** der T-Zellen (Apherese) ist laut G-BA Beschluss bei den kommerziellen Produkten nicht extra erstattungsfähig, sondern Teil der Herstellung des Arzneimittels. Dies wird von den Kostenträgern auf die Eigenherstellungen übertragen. Die Kosten einer Apherese betragen ca. 4000 €. Diese Kosten müssen aktuell die Zentren, die Eigenherstellungen einsetzen wollen, selbst tragen.

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 auch 2024 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 bis zu 15.000 Euro waren, welche den Mehraufwand der CAR-T-Zell-Gabe im stationären Kontext widerspiegeln sollte. Für 2023 wurden, sinkenden Mehrkosten in etlichen Zentren folgend, geringere Zusatz-NUB-Entgelte bis 7.500 Euro vereinbart. Die Integration dieser Mehrkosten in eine DRG ist bisher aufgrund inkonsistenter Kosten- und Leistungsdaten nicht gelungen, stattdessen wurde für 2024 das neue ZE2024-220 Zusatzaufwand bei Behandlung mit Gabe von CAR-T-Zellen geschaffen. Erste Verhandlungsergebnisse deuten auf Erlöse wie zuletzt bei dem Zusatz-NUB 2023 oder etwas darunter hin. Eine Kostenkalkulation des VUD zeigt jedoch noch im Mittel deutlich höhere ungedeckte Mehrkosten bei starken Schwankungen zwischen den Zentren.

Personalkosten zur endgültigen Applikation der Zellen:

Für das Auftauen der Zellen: ca. 5 Minuten (ÄD)

Für die Applikation: ca. 30 Minuten (ÄD) und ca. 30 Minuten (PD)

Für die Überwachung: ca. 120 Minuten (PD)

Welche DRG(s) ist/sind am häufigsten von dieser Methode betroffen?

R60

R61

R63

A36B

Warum ist diese Methode aus Ihrer Sicht derzeit im G-DRG-System nicht sachgerecht abgebildet?

CAR T-Zellen aus Eigenproduktion wurden bisher in vom PEI geforderten Studien angewandt. Einzelne Zentren stehen unmittelbar vor einer 4b-Genehmigung.

Für das Datenjahr 2023 können aus den Kalkulationshäusern keine ausreichenden Kostendaten für den Einsatz vorliegen. Es wurden vor allem Fälle mit Eigenprodukten aus dem UK Heidelberg an das InEK gemeldet.

Eine sachgerechte Abbildung im G-DRG System 2025 war damit wahrscheinlich nicht möglich.

Die hohen zusätzlichen Kosten pro Applikation bei der Herstellung in eigenen Labors können aber mit der Fallpauschale allein und dem neuen ZE2024-220 nicht ausreichend abgebildet werden. Analog den kommerziellen CAR-T benötigen auch Eigenprodukte deutscher Zentren ein NUB-Entgelt.

NUB-Musteranfrage Gabe von CAR T-Zellen - Eigenproduktion

[Arbeitskreis DRG und Gesundheitsökonomie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.](#)

www.dgho.de

Seite 4 von 5

25 024 CAR T-Zellen - Eigenproduktion_NUB-Anfrage-DGHO_Stand 2024-09-07 final

NUB Antrag 2024/2025

CAR T-Zellen Eigenproduktion

Aufgrund der hohen Kosten kommt es ansonsten mit Sicherheit zu einer Unterfinanzierung in den betroffenen DRG s R60, R61 und R63 (bei Lymphomen und Leukämien) 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.