CAR-T-Zell-Therapie

In der Versorgung angekommen

Vor drei Jahren kamen in Deutschland die ersten beiden CAR-T-Zell-Therapeutika auf den Markt. Für die beteiligten Akteure war ihre Einführung mit zahlreichen Herausforderungen verbunden. Heute werden die betroffenen Patienten in mittlerweile 31 Zentren qualitätsgesichert versorgt.

Mit Kymriah und Yescarta wurden im August 2018 die ersten beiden CAR-T-Zell-Therapeutika für die Behandlung von akuter lymphatischer Leukämie und Non-Hodgkin-Lymphomen zugelassen. Mit der Zulassung verbunden waren große Erwartungen der betroffenen Patienten – aber auch große Herausforderungen für die beteiligten Akteure des Gesundheitswesens. Denn sie mussten entscheiden, wie die neue Therapie bewertet, bezahlt und qualitätsgesichert verordnet werden soll.

Drei Jahre später fällt die Bilanz positiv aus. Trotz der Herausforderungen sei die Einführung der neuen CAR-T-Zell-Therapeutika in Deutschland grundsätzlich als erfolgreich anzusehen, heißt es in einer Analyse, die das Beratungsunternehmen PwC Strategy& im Auftrag des Pharmaunternehmens Gilead Sciences angefertigt hat.

Der unparteiische Vorsitzende des Gemeinsame Bundesausschusses (G-BA), Prof. Josef Hecken, rekapituliert die Schwierigkeiten, die es 2018 gab. „Als die ersten CAR-T-Zell-Therapien auf den Markt kamen, war rechtlich noch unklar, unter welchen Vorzeichen sich der G-BA damit zu befassen hat: Bewerten wir sie in einem mehrjährigen Prüfverfahren als eine Behandlungsmethode oder fallen sie unter die frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln?“, erklärt Hecken dem *Deutschen Ärzteblatt (DÄ)*. Hier habe der Gesetzgeber schnell die benötigte Klarstellung herbeigeführt: Neue Gen- und Zelltherapeutika seien dem AMNOG-Verfahren unterstellt, in dem der G-BA neue Arzneimittel bewertet.

Da es sich bei den CAR-T-Zell-Therapeutika um Orphan Drugs zur Behandlung seltener Erkrankungen handelte, galt ihr Zusatznutzen bis zu der Umsatzschwelle von 50 Millionen Euro im Jahr als belegt. „Die pharmazeutischen Unternehmen waren also lediglich zur Vorlage der Zulassungsstudien verpflichtet“, so Hecken. „Da CAR-T-Zell-Therapien auf einem hochkomplexen neuartigen Therapiekonzept beruhen, macht sich hier das Fehlen von weiteren Studien besonders schmerzlich bemerkbar. Es geht vielfach um medizinisch mit hohen Erwartungen verbundene neue Therapieoptionen, aber wir wissen mit dem Start in der Versorgung noch wenig über die langfristigen Behandlungserfolge und die Gefahr von Komplikationen und Nebenwirkungen.“

Foto: daboost/stock.adobe.com

Über eine Infusion werden den Patienten ihre eigenen, gentechnisch veränderten T-Zellen wieder zugeführt.

Vor dem Hintergrund der bestehenden Unsicherheiten hat der G-BA verpflichtende Qualitätsanforderungen für die Anwendung von CAR-T-Zell-Therapien in Kliniken und Praxen erlassen. Dazu gehören neben einer bestimmten räumlichen und medizintechnischen Ausstattung vor allem Erfahrung bei der Behandlung und Nachsorge. Dabei ist eine Konzentration der CAR-T-Zell-Therapien auf spezialisierte Einrichtungen ausdrücklich gewünscht. „Im Rückblick besonders bemerkenswert war das äußerst konstruktive Stellungnahmeverfahren zur Qualitätssicherungsrichtlinie“, sagt Hecken. „Im Austausch mit den pharmazeutischen Unternehmen und wissenschaftlichen Fachgesellschaften haben wir unseren ursprünglichen Beschlussentwurf umfangreich angepasst. Insgesamt konnten wir ein gutes Ergebnis erzielen, das die spezialisierten Einrichtungen nicht überfordert, aber die bestmögliche Versorgungssicherheit herstellt.“

2019 hatte zudem die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Strukturkriterien für die Verordnung von CAR-T-Zell-Therapeutika veröffentlicht. Die Strukturkriterien der DGHO und die Qualitätssicherungsmaßnahmen des G-BA für CAR-T-Zentren böten klare Qualifizierungsstandards und ein gutes Management möglicher schwerer Nebenwirkungen, urteilt PwC.

Mittlerweile gibt es in Deutschland 31 Zentren, die für eine CAR-T-Zell-Therapie bei CD19-positiven lymphatischen Neoplasien zertifiziert sind. Bei der Behandlung des

Multiplen Myeloms sind es neun Zentren. Einer der Ärzte, die Patienten mit CAR-T-Zell-Therapeutika behandelt, ist Prof. Dr. med. Hermann Einsele, Direktor der Medizinischen Klinik II am Universitätsklinikum Würzburg. „Es ist gut, dass wir für unsere Patientinnen und Patienten in Deutschland überhaupt CAR-T-Zell-Therapien außerhalb von klinischen Studien anbieten können“, sagt Einsele dem *DÄ*. „Das ist bisher nur in wenigen europäischen Ländern möglich.“ Für Patienten mit Multiplem Myelom sei Deutschland derzeit sogar das einzige Land in Europa, das eine CAR-T-Zell-Therapie anbiete.

Das Problem seien jedoch die hohen Kosten der CAR-T-Zell-Produkte. Der gemäß AMNOG-Verfahren verhandelte Erstattungspreis liegt für die beiden Therapeutika bei 282 000 beziehungsweise 275 000 Euro. „Daher muss vor der Planung und Durchführung einer CAR-T-Zell-Therapie zunächst die Zustimmung der Krankenkassen eingeholt werden“, so Einsele. „Das ist noch ein aufwendiges und häufig zeitraubendes Verfahren.“

Problematisch sei zudem, dass die Finanzierung der teuren Produkte auch bei der Zusage der Krankenkassen für das CAR-T-Zell-Therapiezentrum nicht absolut sicher gegeben sei. „Die krankenhauseigenen Leistungen bei der Durchführung der Therapie sind derzeit unterfinanziert, sodass die Kliniken bei der Durchführung einer CAR-T-Zell-Therapie einen gewissen finanziellen Verlust zu tragen haben“, sagt Einsele.

Auch PwC beschreibt die Schwierigkeiten bei der Finanzierung: „Wegen der stationären Anwendung traf der Finanzierungsvorbehalt des DRG-Systems zu. Für die Erstattung der Therapie mussten CAR-T-Zentren einen Antrag für neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB-Antrag) einreichen.“ Sehr positiv anzuerkennen sei dabei die Bereitschaft der CAR-T-Zentren, bei den Behandlungskosten in Vorleistung zu gehen. Daneben hätten auch die meisten Krankenkassen und insbesondere Ersatzkassen initial innovative Vergütungsmodelle zusammen mit den Herstellern umgesetzt.

Foto: G-BA

Zu diesen Kassen zählt auch die Techniker Krankenkasse (TK). „Natürlich sollen Versicherte so schnell wie möglich von neuen, innovativen Medikamenten profitieren“, erklärt die TK gegenüber dem *DÄ*. „CAR-T-Zell-Therapien gehörten zu den ersten zugelassenen Einmaltherapien in Deutschland. Pay-for-Performance-Verträge waren deshalb ein Instrument, mit den sehr hohen Kosten, die zu einem singulären Zeitpunkt anfallen, umzugehen.“

Man müsse jedoch konstatieren, dass Pay-for-Performance-Verträge und damit die erfolgsabhängige Erstattung nicht dafür geeignet seien, das grundsätzliche Problem überhöhter Markteinführungspreise für neue Arzneimittel, insbesondere in der Onkologie, zu lösen. Aus Sicht der TK brauche es neue Modelle für eine faire Preisgestaltung, die sich an objektivierbaren Kriterien orientieren. „Dazu gehören unter anderem eine fundierte Evidenz über den Nutzen des neuen Arzneimittels und eine höhere Transparenz über die tatsächlichen Entwicklungs- und Produktionskosten“, so die TK.

„Das Problem der geringen Evidenz besteht bei CAR-T-Zell-Therapien nach wie vor.“
Josef Hecken, G-BA

Foto: Universitätsklinikum Würzburg

„Die krankenhauseigenen Leistungen bei der Durchführung einer CAR-T-Zell-Therapie sind unterfinanziert.“
Hermann Einsele, Universitätsklinikum Würzburg

„Das Problem der geringen Evidenz besteht bei CAR-T-Zell-Therapien nach wie vor, denn das Therapiekonzept ist neuartig und die bislang zugelassenen CAR-T-Präparate kamen über Sonderzulassungen auf den Markt“, sagt auch Hecken vom G-BA. „Angesichts der schwachen Evidenz werden wir das noch relativ neue Instrument der anwendungsbegleitenden Datenerhebung für CAR-T-Zell-Therapien einsetzen: Damit haben wir die Chance, aus der klinischen Anwendung heraus mehr zu den Behandlungsergebnissen und Risiken eines neuen Wirkstoffs zu erfahren.“ Real-World-Daten zur CAR-T-Zell-Therapie wurden auch auf der Jahrestagung der DGHO vorgestellt (*siehe nachfolgenden Artikel*).

In seiner Analyse resümiert PwC: Die beteiligten Akteure hätten es geschafft, innerhalb von wenigen Jahren nach Zulassung Standards zu etablieren und zahlreiche Zentren zu qualifizieren, was wesentlich dem Engagement der behandelnden Onkologinnen und Onkologen zu verdanken sei. „Bei der Anwendung besteht inzwischen eine sehr enge Zusammenarbeit zwischen Medizinern aus Hämatologie, Onkologie, der Transfusions- und Intensivmedizin sowie zwischen Neurologen, Apothekern, Pflegeteams und biopharmazeutischen Unternehmen“, schreibt PwC. „Der G-BA und die Fachgesellschaften haben erreicht, dass der Patientenzugang zu CAR-T-Zentren in ganz Deutschland verfügbar ist, weil sie – im Unterschied zu anderen europäischen Ländern – nicht darauf bestanden haben, sich auf wenige Zentren zu konzentrieren.“

Bislang hat der G-BA drei CAR-T-Zell-Therapien in unterschiedlichen Indikationen bewertet, ein Verfahren läuft derzeit. „Die Beratungsangebote des G-BA im Vorfeld einer Nutzenbewertung werden von den pharmazeutischen Unternehmen sehr gut genutzt – was dazu beiträgt, dass die pharmazeutischen Unternehmer die Anforderungen des G-BA im Dossier adressieren können“, sagt Hecken. „Bislang konnte jedoch mangels vergleichender Daten für keine CAR-T-Zell-Therapie ein quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt werden. Auch bei diesen besonderen Arzneimitteln sollten vor der Zulassung Anstrengungen unternommen werden, kontrollierte vergleichende Studien durchzuführen, denn nicht jede Evidenzlücke wird sich mit indirekten Vergleichen oder einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung hinreichend schließen lassen.“ ***Falk Osterloh***