
CAR-T- Zelltherapien in Deutschland

Eine Zwischenbilanz



Kontaktinformationen

Frankfurt

Dr. Thomas Solbach
Partner,
PwC Strategy& Germany
+49-170-2238-477
thomas.solbach
@strategyand.de.pwc.com

Berlin

Dr. Malte Kremer
Direktor,
PwC Strategy& Germany
+49-160-9620-3714
malte.kremer
@strategyand.de.pwc.com

Zürich

Dr. Marcel Stangier
Senior Associate,
PwC Strategy& Switzerland
+41-79-854-1618
marcel.stangier@pwc.ch

Über diese Studie

Diese Studie wurde von PwC Strategy& im Auftrag von Gilead Sciences GmbH durchgeführt. Die Studie basiert teilweise auf ausgewählten Experteninterviews. Die Freigabenummer der Gilead Sciences GmbH lautet: DE-TEC-0022.

Über die Autoren

Dr. Thomas Solbach berät weltweit Pharma- und Lifescience-Kunden. Er ist auf die Entwicklung von Strategien, Geschäftsmodellen und den Aufbau von Unternehmen im Bereich der Präzisionsmedizin und digitalen Gesundheit spezialisiert. Er leitet die Strategy& EMEA Pharma und Lifesciences Commercial Practice. Er ist Partner bei PwC Strategy& mit Sitz in Frankfurt.

Dr. Malte Kremer berät weltweit Pharma- und Lifescience-Kunden rund um Market Access und Organisationsdesign mit einem Fokus auf innovative Therapien. Er ist Direktor bei PwC Strategy& mit Sitz in Berlin.

Dr. Marcel Stangier berät weltweit Pharma- und Lifescience-Kunden besonders bei Themen in den Bereichen R&D und Kommerzialisierung. Er fokussiert sich vor allem auf innovative Therapien und agile Transformationen. Er ist Senior Associate bei PwC Strategy& mit Sitz in Zürich.

INHALT

| | |
|--|-----------|
| Zusammenfassung | 1 |
| 1. CAR-T-Zelltherapie in Deutschland. Die Ausgangssituation im Jahr 2018 | 3 |
| 1.1 Neue Perspektiven für Schwerstkranke | |
| 1.2 Herausforderungen bei der Markteinführung von CAR-T-Zelltherapien | |
| 2. Erfolgreiches Engagement aller Beteiligten bei der Überwindung von Zugangshürden | 6 |
| 3. CAR-T-Zelltherapien heute: verbliebene Hürden, geeignete Maßnahmen | 9 |
| 3.1 Verbliebene Hürden auf dem Weg zum breiten Behandlungszugang | |
| 3.2 Die wichtigsten Maßnahmen zum Abbau verbliebener Hürden | |
| 4. Fazit | 13 |
| 5. Referenzen | 14 |

ZUSAMMENFASSUNG

- 2018 kamen die ersten beiden Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T-Zelltherapien auf den deutschen Markt mit einem kurativen Potenzial für u. a. Patientinnen und Patienten mit Lymphomen im fortgeschrittenen Stadium.¹
- Obwohl Akteurinnen und Akteure im Gesundheitswesen mit der Marktzulassung vor neue Herausforderungen gestellt wurden, ist die Einführung in Deutschland grundsätzlich als erfolgreich anzusehen.
- Die damals identifizierten wesentlichen Hürden bestanden in (*vgl. Kapitel 1*):
 - Transfer von Mechanismen aus ambulantem Umfeld und Nutzenbewertung
 - Patientenauswahl und Patientenzuweisung
 - Komplexer Herstellungsprozess und anspruchsvolle Logistik
 - Erstattung der Therapiekosten durch Krankenkassen
 - Fehlende praktische Erfahrungen in der kommerziellen Anwendung von CAR-T-Zelltherapien
- Viele dieser Herausforderungen haben die Beteiligten im Gesundheitswesen und in der Politik erfolgreich gemeistert (*vgl. Kapitel 2*), sodass ein Großteil der genannten Hürden dank gemeinsamer Anstrengungen abgebaut worden ist.
- Besonders hervorzuheben sind dabei die Etablierung von 26 CAR-T-Zentren (Stand Mai 2020)² die Strukturkriterien³ der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) für diese und die positive Nutzenbewertung,⁴ kombiniert mit zusätzlichen Maßnahmen zur Qualitätssicherung.
- Nichtsdestotrotz bestehen Hürden fort, um einen breiteren Patientenzugang zu CAR-T-Zelltherapien zu ermöglichen (*vgl. Kapitel 3*):
 - Kostenabdeckung der CAR-T-Zentren unzureichend
 - Heterogene Standards und Prozesse zur Erstattung
 - Patientenzuweisung an CAR-T-Zentren durch niedergelassene Onkologinnen und Onkologen sowie durch zuweisende Kliniken noch zu inkonsistent
 - Erhebung anwendungsbegleitender Daten optimierbar, Wissen und Erfahrungen besser teilen
 - Uneinigkeit bei akzeptierten Patientenprofilen beseitigen
 - Innovative Vergütungsmodelle wenig genutzt
- Daraus ergeben sich für die beteiligten Akteurinnen und Akteure fünf konkrete Maßnahmen und assoziierte politische Handlungsfelder (*vgl. Kapitel 3.2*), um hochinnovative Therapien möglichst für alle infrage kommenden Patientinnen und Patienten verfügbar zu machen.

1. CAR-T-Zelltherapie in Deutschland. Die Ausgangssituation im Jahr 2018

1.1 Neue Perspektiven für Schwerstkranke

Oft besteht bei weit fortgeschrittenen Leukämien und Lymphomen kaum Aussicht auf Heilung, eine palliative Behandlung ist meist die einzige Therapieoption. Seit August 2018, mit der Zulassung der ersten beiden CAR-T-Zelltherapien⁵ in Europa, gibt es neue Perspektiven für Patientinnen und Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien. Diese individualisierten Zelltherapien nutzen genetisch veränderte körpereigene Immunzellen. Klinische Studien zeigten ihr enormes Potenzial: Sie führen bei rund 50 Prozent der Patientinnen und Patienten zu nachhaltigen Behandlungserfolgen bei bestimmten Arten von Blutkrebs.⁶

CAR-T-Zelltherapien erhielten die Zulassung für drei Indikationen (zwei Arten von Non-Hodgkin-Lymphomen sowie die akute lymphatische Leukämie), wobei keine einzelne Therapie für alle drei Indikationen* übergreifend zugelassen wurde.^{7,8} Die Preise für die beiden Therapien lagen während der freien Preisbildung bei 327.000 bzw. 320.000 Euro.⁹ Die auf den ersten Blick signifikanten Kosten wurden mit dem großen therapeutischen Nutzen, der neuartigen Entwicklung und zahlreichen komplexen Produktionsschritten bei der Herstellung aus patienteneigenen Zellen begründet.^{1,3,10} Zudem fallen die Behandlungskosten für CAR-T-Zelltherapien im Gegensatz zu vielen herkömmlichen Therapien in der Regel nur einmal an. Der therapeutische Nutzen hingegen erstreckt sich üblicherweise über mehrere Jahre.¹¹

Die CAR-T-Zelltherapien unterscheiden sich fundamental von anderen Behandlungsoptionen: durch ihr kuratives Potenzial, ihre komplexe Anwendung¹² und die Kosten, die in der Regel nur einmalig anfallen. Insbesondere die letzten beiden Aspekte stellten eine immense Herausforderung für die Verfahren des deutschen Gesundheitswesens dar.

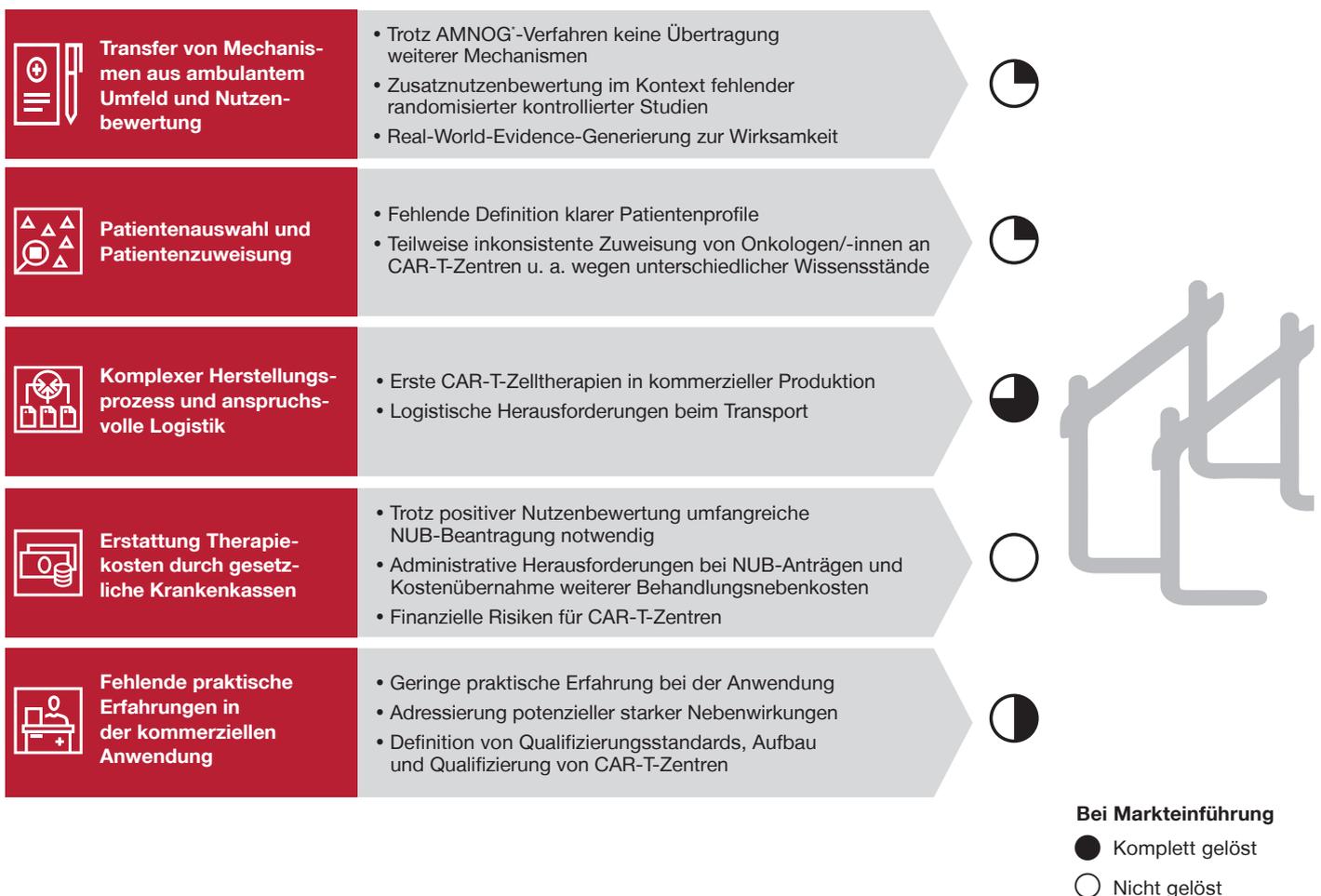
* Ende 2020 Zulassung einer weiteren CAR-T-Zelltherapie für eine weitere Lymphom-Art.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_en.pdf

1.2 Herausforderungen bei der Einführung von CAR-T-Zelltherapien

Bei der Einführung der CAR-T-Zelltherapien in Deutschland lautete ein wichtiges Ziel, die Therapien möglichst schnell allen infrage kommenden Patientinnen und Patienten zukommen zu lassen. Die einzelnen Hürden bei der Umsetzung dieses Ziels lassen sich in fünf Bereiche einteilen. In Abb. 1 sind zusätzliche Details und der Fortschrittsgrad der Lösung dargestellt.

ABBILDUNG 1

Hürden zum Zeitpunkt der Zulassung 2018



* AMNOG = Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
Quelle: Strategy& Analyse

1. Transfer von Mechanismen aus ambulantem Umfeld und Nutzenbewertung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) entschied, dass CAR-T-Zelltherapien als Arzneimittel der Dossierpflicht unterliegen und somit das AMNOG-Verfahren erforderlich war.^{13,14} Dies war nicht eindeutig vorhersehbar, da Produkte für den stationären Einsatz zuvor größtenteils vom AMNOG-Verfahren ausgenommen waren.¹³ Dies zeigt sich auch in der weiter existierenden Befreiung von Behandlungsmethoden vom AMNOG-Verfahren. Die Durchführung des AMNOG-Verfahrens resultierte in zwei substanziellen Hürden: I. Trotz der Anwendung des AMNOG-Prozesses wurden keine weiteren Mechanismen wie Erstattungs-

prozesse aus dem ambulanten Umfeld übertragen. Deswegen waren für die Erstattung neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) Anträge, die nur im stationären Bereich existieren, erforderlich (*Punkt 4 dazu mit weiteren Details*). II. Daneben lag eine wesentliche Schwierigkeit darin, den Patientennutzen bei der Bewertung durch den G-BA zu quantifizieren.¹⁵ Klinische Studien konnten aufgrund der kleinen Patientenpopulation und der Schwere der Erkrankung der Patientinnen und Patienten nicht als randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt werden.¹⁶ Die Unsicherheiten hinsichtlich der langfristigen Wirksamkeit führten zu weiteren Schwierigkeiten bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens^{17,18} sowie der Preisermittlung auf Basis des hohen therapeutischen Nutzens.

II. Patientenauswahl und Patientenzuweisung

Eine große Hürde stellte auch die Zuweisung von Patientinnen und Patienten durch niedergelassene Onkologinnen und Onkologen sowie zuweisenden Kliniken an die neugebildeten CAR-T-Zentren dar.^{19,20} Mitunter waren diese noch nicht ausreichend über die vielversprechende Behandlungsoption informiert. Es ist davon auszugehen, dass Medizinerinnen und Mediziner aufgrund anfänglicher Unsicherheiten hinsichtlich des tatsächlichen Zusatznutzens der CAR-T-Zelltherapien etablierte Therapien²¹ wie z. B. Stammzelltransplantationen bevorzugten bzw. keine strukturellen Anreize existierten, CAR-T-Zelltherapien einzusetzen. Außerdem fehlte ein eindeutiges Verständnis und breite Kenntnis in der Auslegung der Leitlinie gegenüber klassischen Stammzelltransplantationen, sodass Unklarheit darüber herrschte, welche Patientinnen und Patienten infrage kämen.¹⁹

III. Komplexer Herstellungsprozess und anspruchsvolle Logistik

Aufgrund der Umstellung der Produktion von CAR-T-Zellen für den kommerziellen Einsatz standen die biopharmazeutischen Unternehmen anfangs Herausforderungen gegenüber.^{22,23} Diese beinhalteten unter anderem die Skalierung der patienten-individuellen Herstellung zur kommerziellen Produktion. Außerdem galt es, die Turnaround-Zeiten, also die Zeitspanne von Apherese bis zur Rücksendung der hergestellten CAR-T-Zellen an das CAR-T-Zentrum, zu optimieren.¹⁹

IV. Erstattung der Therapiekosten durch die gesetzlichen Krankenkassen

Wegen der stationären Anwendung traf der Finanzierungsvorbehalt des G-DRG zu.²⁴ Für die Erstattung der CAR-T-Zelltherapie-Herstellungskosten und Behandlungsnebenkosten mussten CAR-T-Zentren einen Antrag für neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden („NUB-Antrag“) einreichen. Jedoch ordnete der G-BA die Kosten für die T-Zell-Entnahme mittels der sogenannten Apherese den Herstellungskosten zu, sodass keine Erstattung dieser als Behandlungsnebenkosten über den NUB-Antrag ermöglicht wurde. Daneben deckte der NUB nur einen begrenzten Betrag der Behandlungsnebenkosten für bspw. Kontrollen der Patientin/des Patienten oder die Behandlung von Nebenwirkungen ab.²⁶ Zusätzlich erstatteten Krankenkassen teilweise lokal geringere Beträge als im NUB vorgesehen.²⁶ CAR-T-Zentren gingen daher in Vorleistung – und waren hohen finanziellen Risiken ausgesetzt.²⁷

V. Fehlende praktische Erfahrungen in der kommerziellen Anwendung von CAR-T-Zelltherapien

Auf der einen Seite zeigten sich Onkologinnen und Onkologen beeindruckt vom potenziell kurativen Charakter der Therapien. Auf der anderen Seite bereiteten ihnen fehlende Erfahrungen¹⁹ und unklare Standards aufgrund des großen Innovationssprungs Sorge – zumal sie partiell schwere, noch nicht gut handhabbare Nebenwirkungen bei einem gewissen Teil ihrer Patientinnen und Patienten als potenzielles Risiko sahen.²⁸ Schwierigkeiten ergaben sich auch aus der föderalen Struktur bei der Qualifizierung von CAR-T-Zentren und dem Erhalt der Herstellungserlaubnis²⁹ für essenzielle Prozessschritte wie die Apherese an den Zentren. Ohne diese Erlaubnis konnten CAR-T-Zentren nicht mit der Behandlung der Patientinnen und Patienten beginnen.

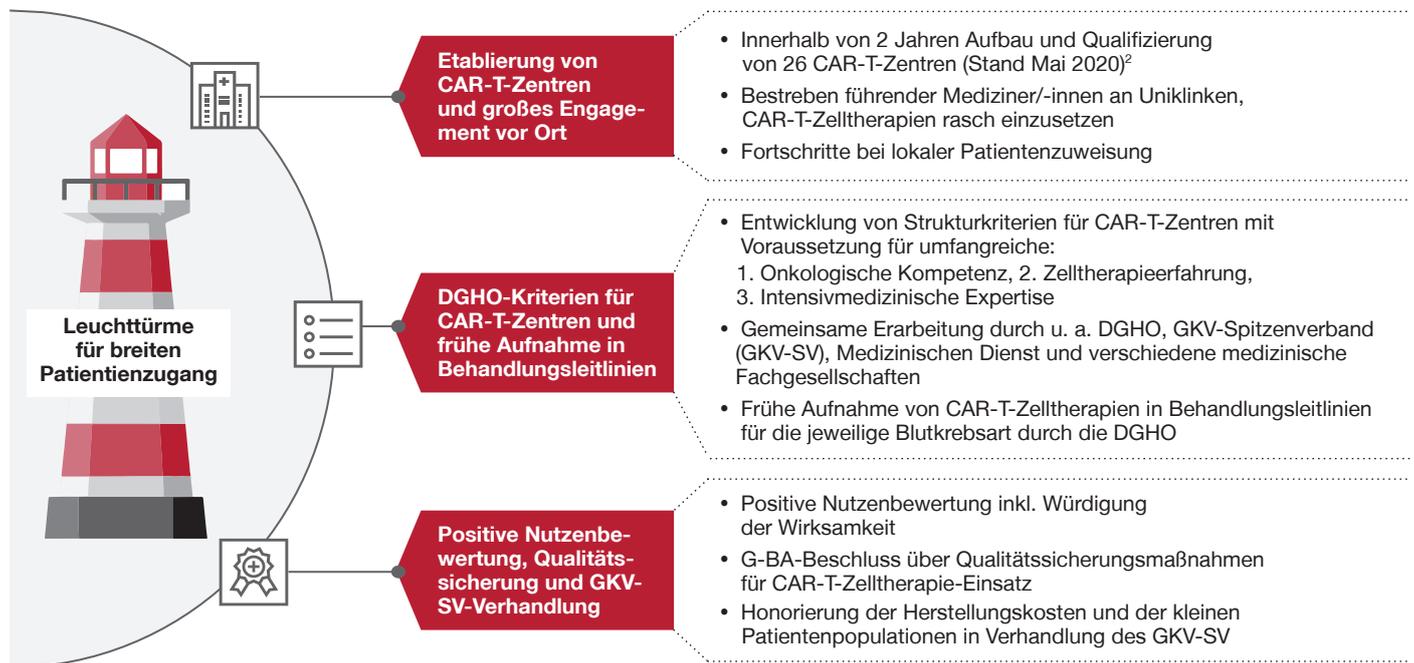
KAPITEL 2

2. Erfolgreiches Engagement aller Beteiligten bei der Überwindung von Zugangshürden

Den genannten Akteurinnen und Akteuren und der Politik gelang es, durch umfangreiche Anstrengungen die geschilderten Herausforderungen, mit Ausnahme einzelner Bereiche, weitestgehend zu adressieren. Im Ergebnis ist Deutschland im Vergleich zu anderen Ländern weltweit bei der Einführung der CAR-T-Zelltherapien erfolgreich vor allem bei der Etablierung der Behandlungsinfrastruktur (Einschätzung basierend auf Experteninterviews). Dies wird nachfolgend qualitativ und quantitativ verdeutlicht (vgl. zusätzlich auch Kapitel 3).

ABBILDUNG 2

„Leuchttürme“ für den Patientenzugang dank der Anstrengungen aller Beteiligten



Quelle: Strategy& Analyse

Hervorzuheben sind besonders folgende Meilensteine (vgl. Abb. 2):

- Die beteiligten Akteurinnen und Akteure haben es geschafft, innerhalb von nur zweieinhalb Jahren nach Zulassung Standards zu etablieren und insgesamt 26 CAR-T-Zentren (Stand Mai 2020)² in Deutschland zu qualifizieren,³⁰ was wesentlich dem Engagement der behandelnden Onkologinnen und Onkologen zu verdanken ist.
- Einzelne CAR-T-Zentren haben bereits gute Netzwerke mit zuweisenden Onkologinnen und Onkologen aufgebaut.
- Außerdem haben Fachgesellschaften und Krankenkassen gemeinsam ein Drei-Säulen-Modell entwickelt,³ das Kriterien für die Zulassung bestimmter Krankenhäuser als CAR-T-Behandlungszentrum nennt.
- Und schließlich hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) Maßnahmen zur Qualitätssicherung³¹ ergriffen.

Wie haben es die Beteiligten geschafft, die Hürden in den fünf oben geschilderten Bereichen zu überwinden?

I. Transfer von Mechanismen aus ambulantem Umfeld

Der Gesetzgeber hat in puncto Erstattung und Nutzenbewertung weitestgehend Klarheit geschaffen. Er hat die Zulassung von Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) wie CAR-T-Zelltherapien im Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz aus dem Jahr 2020 an das AMNOG-Verfahren gebunden.^{32,33} Dies ermöglicht biopharmazeutischen Unternehmen bei zukünftigen ATMPs ein klares Vorgehen und beschleunigt den Zugang für Patientinnen und Patienten. Daneben bestätigte der G-BA den nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für beide im Jahr 2018 zentral zugelassenen CAR-T-Zelltherapien^{15,34} mit unterschiedlicher Würdigung des bereits sichtbaren Überlebensvorteils. Zur Quantifizierung wurden Patientenregister verpflichtend eingeführt. Mit 282.000 bzw. 275.000 Euro⁴ wurden bei den initial verhandelten Erstattungspreisen der GKV Preise gemäß dem Zusatznutzen verhandelt.

II. Patientenauswahl und Patientenzuweisung

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) hat CAR-T-Zelltherapien in die Behandlungsleitlinien aufgenommen^{35,36} und empfiehlt ihren Einsatz entsprechend in den zugelassenen Indikationen. Auch der Medizinische Dienst (MD, vormals MDK) und die Krankenkassen haben mittlerweile mehr Erfahrung und die Prüfungsprozesse haben sich beschleunigt.^{26,37} Trotz der positiven Erstattungsentscheidung prüft der MD Patientinnen und Patienten teilweise gegen eigene Kriterien.²⁶

III. Komplexer Herstellungsprozess und anspruchsvolle Logistik

Die biopharmazeutischen Unternehmen haben signifikante Anstrengungen unternommen, die Logistik rund um CAR-T-Zelltherapien zu optimieren – und diese auch während der COVID-19-Pandemie aufrechtzuerhalten, z. B. durch eigens organisierte Transportflüge.³⁸ Hervorzuheben ist insbesondere der gute Austausch zwischen CAR-T-Zentren und biopharmazeutischen Unternehmen zur optimalen Abstimmung von Aphereseterminen. Außerdem gibt es inzwischen auch in Europa Produktionsstandorte für CAR-T-Zelltherapien, sodass Patientinnen und Patienten von vereinfachten Logistikprozessen profitieren.³⁹ Zudem haben alle Hersteller in der Produktion ihrer jeweiligen CAR-T-Zelltherapie weitere Erfahrungen sammeln können, um im kommerziellen Maßstab erfolgreich für viele Menschen zu produzieren.⁴⁰

IV. Erstattung der CAR-T-Therapiekosten durch die gesetzlichen Krankenkassen

Nach anfänglichen Schwierigkeiten bei der Erstattung über NUBs sind diese mittlerweile bei den allermeisten Zentren etabliert und weitestgehend kostendeckend.²⁶ Die enge Kooperation aller Beteiligten beim Erfahrungsaustausch zwischen den Kliniken zur NUB-Beantragung ist hervorzuheben. Sehr positiv anzuerkennen ist auch die Bereitschaft der CAR-T-Zentren, bei den Behandlungskosten in Vorleistung zu gehen.²⁴ Daneben haben auch die meisten Krankenkassen und insbesondere Ersatzkassen initial innovative Vergütungsmodelle zusammen mit den Herstellern umgesetzt.^{9,41}

V. Fehlende praktische Erfahrungen in der kommerziellen Anwendung von CAR-T-Zelltherapien

Bei der Anwendung besteht inzwischen eine sehr enge Zusammenarbeit zwischen Medizinerinnen und Medizinern aus Hämatologie, Onkologie, der Transfusions- und Intensivmedizin sowie zwischen Neurologinnen und Neurologen, Apothekerinnen und Apothekern, Pflegeteams und biopharmazeutischen Unternehmen.¹⁹ 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.²⁸ Und die oben erwähnten DGHO-Strukturkriterien³ und Qualitätssicherungsmaßnahmen des G-BA für CAR-T-Zentren zusammen mit dem Risk Management Plan (RMP) je Therapie bieten klare Qualifizierungsstandards und ein gutes Management möglicher (schwerer) Nebenwirkungen.⁴²

KAPITEL 3

3. CAR-T-Zelltherapien heute: verbliebene Hürden, geeignete Maßnahmen

Gut zwei Jahre nach der Zulassung der ersten beiden CAR-T-Zelltherapien bewerten Medizinerinnen und Mediziner und die Öffentlichkeit sie durchweg sehr positiv.^{19,42} Ihre Wirksamkeit hat sich auch nach längerer Zeit bestätigt – die Überlebensrate der behandelten Patientinnen und Patienten liegt für mehrjährige Nachverfolgungsdaten bei knapp 50%.⁴³ Selbst die beiden COVID-19-Wellen im Frühjahr 2020 bzw. Herbst und Winter 2020/21 hatten fast keine Auswirkungen auf den Einsatz von CAR-T-Zelltherapien aufgrund durchdachter Hygienekonzepte für CAR-T-Zentren, ausreichender Vorbereitungszeit und insgesamt weniger ambulanter Patientinnen und Patienten an Unikliniken.^{19,30}

Inzwischen sind 26 CAR-T-Zentren (Stand Mai 2020) qualifiziert.³⁰ Onkologinnen und Onkologen an CAR-T-Zentren bevorzugen häufig den Einsatz von CAR-T-Zelltherapien gegenüber allogenen Stammzelltherapien.⁴⁴ Positiv ist auch die Tatsache, dass potenziell auftretende starke Nebenwirkungen durch gesammelte Erfahrungen besser behandelbar und zumindest teilweise auch präventiv adressierbar sind.⁴ Allerdings wurden bis Mai 2020 mit 342 Patientinnen und Patienten vergleichsweise wenige Patientinnen und Patienten mit CAR-T-Zelltherapien behandelt.³⁰ 2018 waren alle Beteiligten von einer höheren Patientenzahl ausgegangen (G-BA-Schätzung: rund 700 im Jahr).³⁰

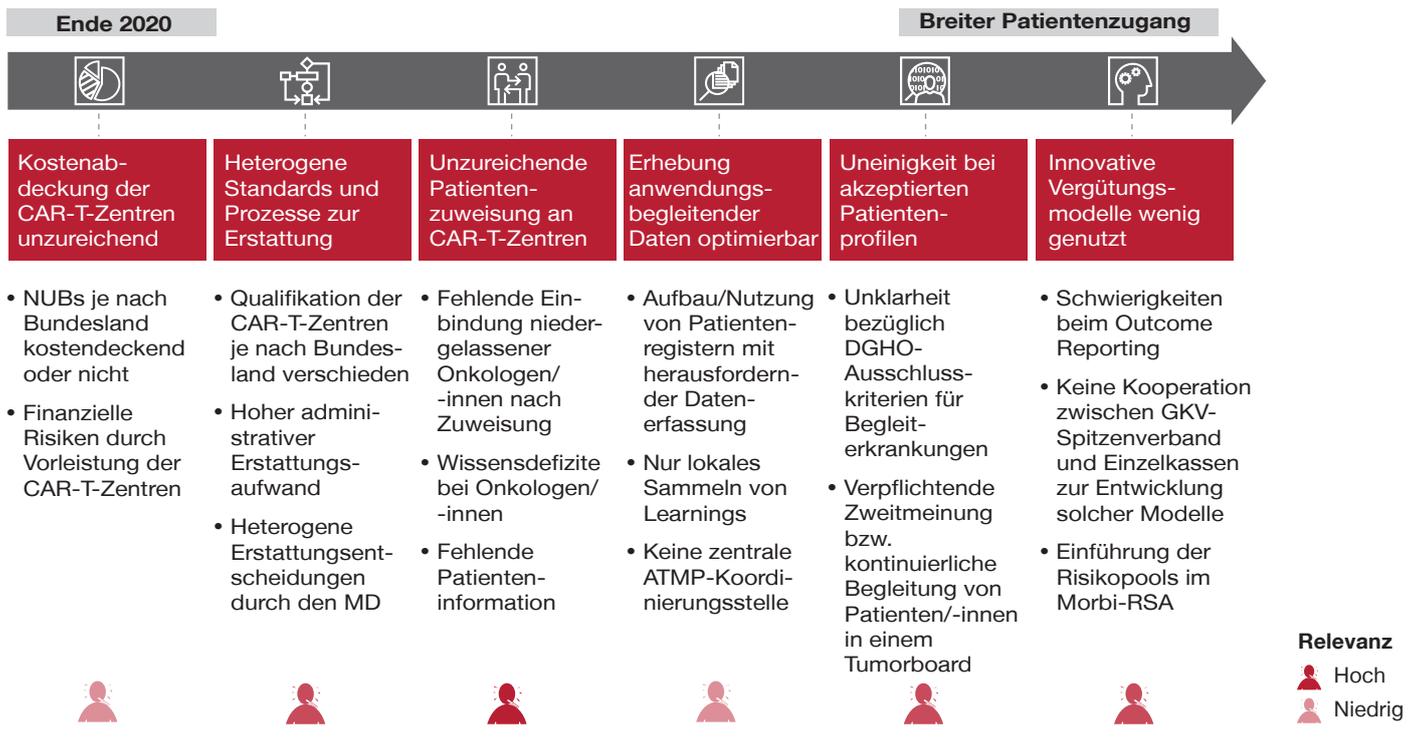


3.1 Verbliebene Hürden auf dem Weg zum breiten Behandlungszugang

Damit ein breiterer Zugang zu CAR-T-Zelltherapien erfolgen kann, gilt es, die folgenden sechs Hürden zu überwinden. Diese Hürden sind auch in Abb. 3 dargestellt.

ABBILDUNG 3

Verbliebene Hürden im Jahr 2021 auf dem Weg zu einem breiten Patientenzugang der CAR-T-Zelltherapien



Quelle: Strategy& Analyse

I. Kostendeckung der CAR-T-Zentren unzureichend

Befragungen der CAR-T-Zentren durch die DGHO haben ergeben, dass viele der Zentren administrative Probleme bzw. die Kostenübernahme durch die Krankenkassen weiterhin als große Herausforderungen beim CAR-T-Einsatz nennen.³⁰ Zwar sind die Erstattungen der Behandlungsnebenkosten durch NUB-Anträge für CAR-T-Zentren verhandelt. Diese sind aber in manchen Bundesländern noch nicht kostendeckend – so äußern sich in Befragungen 18 von 25 Zentren.³⁰ Außerdem müssten sie weiterhin finanziell in Vorleistung gehen.

II. Heterogene Standards und Prozesse zur Erstattung

Die Qualifikationsstandards und der Erhalt der Herstellungserlaubnis für die Apherese an den CAR-T-Zentren divergieren je nach Bundesland.²⁰ Außerdem beklagen die Zentren einen hohen administrativen Aufwand für die Kostenerstattung,³⁰ und die Entscheidung über Einzelfallanträge durch den MD unterscheidet sich je nach Bundesland und Krankenkasse.^{20,26} Diese bürokratischen Hürden können in Einzelfällen zur Einschränkung des Patientenzugangs führen.

III. Patientenzuweisung an CAR-T-Zentren durch niedergelassene Onkologinnen und Onkologen sowie durch zuweisende Kliniken noch zu inkonsistent

Niedergelassene Onkologinnen und Onkologen sowie zuweisende Kliniken überweisen geeignete Patientinnen und Patienten teilweise noch nicht konsequent an die CAR-T-Zentren,^{20,21} weil sie noch zum Teil zu wenig in die Zuweisung eingebunden werden bzw. ihnen detailliertes Wissen über CAR-T-Zelltherapien fehlt. Die Zuweisung funktioniert in zentralisiert organisierten Gesundheitssystemen wie in Frankreich teilweise besser, da u. a. Netzwerke mit Zuweisern funktionieren. Wichtig ist dabei, zuweisende Onkologinnen und Onkologen in Tumorboards intensiv einzubinden. Daneben sollte ab dem 1. Rezidiv eine verpflichtende Zweitmeinung für den Patienten/die Patientin eingeholt werden bzw. die kontinuierliche Begleitung in einem Tumorboard ermöglicht werden.

IV. Erhebung anwendungsbegleitender Daten optimierbar, Wissen und Erfahrungen besser teilen

Zum Nachweis der langfristigen CAR-T-Wirksamkeit müssen anwendungsbegleitende Daten gesammelt und krankheitsbezogene Patientenregister gemäß Vorgabe des G-BA aufgebaut bzw. bestehende (z. B. der European Society for Blood and Marrow Transplantation = EBMT) noch stärker genutzt werden.⁴⁵ Praxiserfahrungen bei der Behandlung werden bisher eher lokal gesammelt und über individuelle Netzwerke geteilt, statt zentral und für alle behandelnden Ärztinnen und Ärzte zugänglich gemacht zu werden.²⁰

V. Uneinigkeit bei akzeptierten Patientenprofilen beseitigen

Obwohl die DGHO Behandlungsleitlinien veröffentlicht hat, besteht in der Praxis nach wie vor Uneinigkeit zwischen den medizinischen Expertinnen und Experten an den CAR-T-Zentren und Krankenkassen darüber, welche Erkrankte für die Behandlung mit CAR-T-Zellen infrage kommen und welche nicht.²⁶ CAR-T-Zelltherapien stehen mittlerweile auf einer Stufe mit allogenen Stammzelltherapien und palliativen Behandlungen,^{35,36} sie sind also gemäß Leitlinie nicht mehr nur als Last-Resort-Therapien anzusehen. Dennoch werden sie oftmals nach wie vor spät eingesetzt, weil Unsicherheiten bezüglich der Profile von Patientinnen und Patienten bestehen und mitunter noch Erfahrung fehlt.

VI. Innovative Vergütungsmodelle wenig genutzt

In Deutschland versuchten die meisten gesetzlichen Krankenkassen wie Ersatzkassen,⁹ die Erstattung von CAR-T-Zelltherapien von deren Erfolg abhängig zu machen (sogenannte Outcome-based Reimbursement-Modelle, OBR). Diese wurden jedoch zum Teil wieder beendet, weil die Patientenpopulationen in klinischen Studien gegenüber dem Praxisalltag schwer vergleichbar sind⁴⁶ und es eine Diskrepanz zwischen verordnungs- und erstattungsfähigen Einschlusskriterien gab. Deshalb war es schwierig, spezifische Parameter für Outcome-based Agreements festzulegen und es zeigt sich, dass neue OBR-Modelle entwickelt werden müssen.

3.2 Die wichtigsten Maßnahmen zum Abbau verbliebener Hürden

Aufgrund der Komplexität der verbliebenen Hürden werden einzelne Gruppen im Gesundheitswesen sie nicht allein abbauen können. Erforderlich ist weiterhin ein gemeinsames, koordiniertes Vorgehen. Mögliche Maßnahmen sind in *Abb. 4* dargestellt.

ABBILDUNG 4
Potenzielle Maßnahmen zum Abbau der verbliebenen Hürden

| | Multilaterale Maßnahmen | Politische Handlungsfelder |
|--|---|--|
|  Gemeinsame DGHO-Plattform | Ein bundesweites Portal zur Fortbildung von Onkologen/-innen zum Erhalt von CME-Punkten und zum Erfahrungsaustausch über CAR-T-Zelltherapien könnte die Wissensdefizite abbauen. Dies könnte gut mit dedizierten Konferenzen kombiniert werden. | Nur Akzentuierung der Relevanz durch Politik möglich. |
|  Einheitliche Erstattungspraxis | Bundesweit einheitliche Erstattungsrichtlinien durch den GKV-Spitzenverband würden den CAR-T-Zentren finanzielle Sicherheit durch Erstattung aller Behandlungsnebenkosten und flexible NUB-Antragsmöglichkeiten verschaffen. | Gesetzesverabschiedung zur Weiterentwicklung und Vereinheitlichung von NUBs inklusive quartalsweiser Aktualisierung und krankenhaushübergreifendem Antragsprozess plus rasche Aufnahme in DRG-System. |
|  Multi-Stakeholder-Allianz | Analog zu den DGHO-Strukturkriterien würde eine Allianz aller Beteiligten die Patienten-zuweisung an die Zentren verbessern. Denkbar ist etwa ein Netzwerk mit zuweisenden Onkologinnen und Onkologen und Begleitung der Patientinnen und Patienten in einem Tumorboard, in dem auch CAR-T Behandler/-innen sitzen. | Nutzung der ATMP-Arbeitsgruppe des BMG* als Forum, um gemeinsam neue bundesweite Ansätze zur Patientenzuweisung zu entwickeln; beispielsweise durch verpflichtende (virtuelle) Tumorboards. Langfristig Verbesserung des integrierten Versorgungssystems. |
|  Erleichtertes Antragswesen | Eine Harmonisierung und Vereinfachung der Genehmigung von Einzelfallanträgen durch GKV-Spitzenverband und MD würde den reibungslosen CAR-T-Einsatz und damit einhergehende Bürokratie signifikant vereinfachen. | Die Landes- und Bundespolitik sollte einen klaren Anspruch an die medizinische Selbstversorgung stellen, regionale Hürden bei wiederkehrenden Einzelfallanträgen im Sinne des besseren Patientenzugangs abzubauen. Nachweis gegebenenfalls über Use Cases. |
|  CAR-T-Einsatz verbessern | Ein noch regelmäßigerer Austausch, etwa auf Konferenzen, zwischen Fachgesellschaften, Behandelnden und Herstellern zum Thema Behandlungskriterien und deren (gezielter) Weiterentwicklung kann den CAR-T-Einsatz optimieren. | Nur Akzentuierung der Relevanz durch Politik möglich. |

* BMG = Bundesministerium für Gesundheit
Quelle: Strategy& Analyse

KAPITEL 4

Fazit

Den beteiligten Akteurinnen und Akteuren ist es gemeinsam gelungen, zahlreiche der anfänglichen Hürden abzubauen. Um den Einsatz innovativer Therapien wie CAR-T-Zelltherapien infrage kommenden Patientinnen und Patienten in Zukunft noch früher zur Verfügung stellen zu können, sind allerdings weitere signifikante Anstrengungen aller Beteiligten nötig. Hier wird es insbesondere darauf angekommen, ein besseres Verständnis von CAR-T-Zelltherapien bei Ärztinnen und Ärzten im ambulanten Bereich oder an Kliniken, die kein CAR-T Zentrum sind, zu erreichen. Damit einhergehend sind bundesweit optimale Standards für die Zuweisung an CAR-T-Zentren erforderlich. Die CAR-T-Zelltherapien haben hier Beispielcharakter: An ihnen lassen sich die Voraussetzungen dafür erarbeiten, die langfristig ein innovationsoffenes und -durchlässiges Gesundheitssystem bewahren und damit eine optimale Gesundheitsversorgung sichern.

Zusätzlich spielt auch der sich abzeichnende Paradigmenwechsel für die Behandlung von Krebs sowohl durch innovative Diagnostik als auch Therapien eine eminente Rolle. Eine Prognose zu Zell- und Gentherapien mit Fokus auf die Onkologie, erwartete Hürden für einen breiten Patientenzugang sowie Chancen für die Akteurinnen und Akteure des "Gesundheitssystems" und der Politik geben wir im nächsten Report mit dem Titel ("Zell- und Gentherapien 2025").



CAR-T-Zellen sind in Deutschland in der Versorgung angekommen.”

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper,
Geschäftsführender Vorsitzender der DGHO und
Direktor der Klinik für Hämatologie und Medizinische
Onkologie der Universitätsmedizin Göttingen,
Pressemeldung der DGHO⁴⁷, 2021

KAPITEL 5

5. Referenzen

Alle Internetquellen wurden zuletzt am 18. März 2021 abgerufen.

- 1 <https://www.aerzteblatt.de/archiv/196295/CAR-T-Zell-Therapie-Aussichten-und-Risiken>
- 2 <https://www.aerztezeitung.de/Wirtschaft/-26-CAR-T-Zentren-und-bisher-weniger-Patienten-als-erwartet-412299.html>
- 3 DGHO. CAR-T-Zelltherapie Strukturkriterien, 2019
<https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/car-t-zelltherapie/car-t-zellen-strukturkriterien-20190313.pdf>
- 4 <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2020/08/05/wie-schlagen-sich-die-car-t-zelltherapien-auf-dem-markt>
- 5 Kymriah: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah>
Yescarta: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta>
- 6 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yescarta-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 7 https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_en.pdf
- 8 https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf
- 9 <https://www.apmhealthurope.com/freestory/0/64434/major-german-payers-sign-pay-for-performance-agreements-on-car-ts>
- 10 Papathanasiou MM, et al. Autologous CAR T-cell therapies supply chain: challenges and opportunities? *Cancer Gene Ther.* 2020 Nov;27(10-11):799-809.
<https://www.nature.com/articles/s41417-019-0157-z?proof=t>
- 11 Locke FL, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Jan;20(1):31-42.
[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(18\)30864-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(18)30864-7/fulltext)
- 12 Dtsch Arztebl 2019; 116(49): A-2304 / B-1888 / C-1834
<https://www.aerzteblatt.de/archiv/211164/Neue-Strategien-in-der-Onkologie-CAR-T-Zellen-erreichen-die-klinische-Praxis>

-
- 13 <https://www.covalue.de/wie-atmps-die-nutzenbewertung-ver%C3%A4ndern-k%C3%B6nnen>
 - 14 <https://www.aerztezeitung.de/Wirtschaft/Mit-der-CAR-T-Zelltherapie-bricht-ein-neues-Zeitalter-an-230800.html>
 - 15 https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5623/2019-03-07_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel-ALL_D-376_TrG.pdf
 - 16 https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-406/2019-03-11_Wortprotokoll_Axicabtagen-Ciloleucel_D-416.pdf
 - 17 <https://www.krebsinformationsdienst.de/fachkreise/nachrichten/2019/fk19-car-t-zell-therapie-jahres-update2019.php>
 - 18 https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2748/2018-11-01_Nutzenbewertung-G-BA_Axicabtagen-Ciloleucel-D-416.pdf
 - 19 <https://www.faz.net/asv/zukunft-der-krebsmedizin-2020/car-t-zell-therapie-wo-stehen-wir-nach-zwei-jahren-16809672.html>
 - 20 Strategy& und Gilead Science. CAR-T-Zelltherapien in Deutschland, 2020 (Experteninterviews, interne Daten)

https://www.gilead-dialog.de/wp-content/uploads/2020/05/Strategy-und-Gilead-Sciences_CAR-T-Zelltherapien-in-Deutschland.pdf
 - 21 <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/kongresse/ash/ash-2019/positive-aussichten-fuer-die-car-t-zell-therapie.html>
 - 22 <https://www.biopharmadive.com/news/car-t-supply-chain-cell-therapy-challenges-pharma/521560/>
 - 23 <https://ascopost.com/issues/may-25-2018/logistics-of-car-t-cell-therapy-in-real-world-practice/>
 - 24 https://www.gerechte-gesundheit.de/fileadmin/user_upload/sonstiges/GG-POS-2019-Bruns.pdf
 - 25 https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3701/2019-03-07_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel-ALL_D-376_BAnz.pdf (Fußnote 8 bezüglich Leukopherese)
 - 26 <https://www.pharma-fakten.de/news/details/965-car-t-zelltherapie-grosse-chancen-hohe-huerden/>
 - 27 <https://www.gerechte-gesundheit.de/news/detail/bmg-plant-arbeitsgruppe-zu-atmps.html>

-
- 28 <https://healthcare-in-europe.com/de/news/2-jahre-car-t-zelltherapie-eine-zwischenbilanz.html>
- 29 <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12312-020-00811-1>
- 30 DGHO. CAR-T-Zelltherapie - Qualitätsgesicherte Durchführung in Deutschland, Stand 05/2020
https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/car-t-zelltherapie/car-t-zellen-status-20200722.pdf/@download/file/CAR-T-Zellen%20Status%2020200722_KORR.pdf
- 31 G-BA Pressemitteilung. Bestmögliche Versorgungssicherheit bei der Krebstherapie mit CAR- T-Zellen, 2020
https://www.g-ba.de/downloads/34-215-893/45_2020-09-17_AM-RL_QS-Ma%C3%9Fnahmen%20CAR-T-Zellen.pdf
- 32 <https://observer-gesundheit.de/von-der-regierungsbildung-im-bundestag-bis-zur-corona-zaesur/>
- 33 <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/109232/Gen-Zell-und-Gewebetherapie-sollen-der-Nutzenbewertung-unterliegen>
- 34 https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5873/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_ZD.pdf
- 35 <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>
- 36 <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html>
- 37 Basierend auf 16. Diskussionsforum 2020 der SEG 6 und des KC Onkologie
<https://www.mdk-wl.de/aktuelles-presse/meldungen/artikel//httpswwwmdk-wldeaktuelles-pressemeldungenartikelspannende-diskussionen-zum-thema-car-t-zellen/>
- 38 <https://www.fiercepharma.com/manufacturing/novartis-sidesteps-europe-travel-ban-to-provide-car-t-drug-kymriah-to-patients>
- 39 <https://www.fiercepharma.com/manufacturing/gilead-sees-better-days-ahead-for-car-t-therapy-yescarta-after-eu-nod-for-amsterdam>
- 40 <https://www.biopharma-reporter.com/Article/2019/04/01/Gilead-produces-97-on-spec-Yescarta>

-
- 41 Jørgensen J, Hanna E, Kefalas P. Outcomes-based reimbursement for gene therapies in practice: the experience of recently launched CAR-T cell therapies in major European countries. *J Mark Access Health Policy*. 2020 Jan 15;8(1):1715536.
- <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20016689.2020.1715536>
- 42 http://med3.klinikum.uni-muenchen.de/download/inhalt/medien/1-Jahr-Erfahrung-mit-Axi-Cel_-Journal-Onkologie.pdf
- 43 <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper134362.html>
- 44 Dreger P et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). Cellular Immunotherapy for Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma in the Chimeric Antigen Receptor-Engineered T Cell Era:
- [https://www.tctjournal.org/article/S1083-8791\(20\)30003-3/pdf](https://www.tctjournal.org/article/S1083-8791(20)30003-3/pdf)
- 45 https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5742/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_TrG.pdf
- 46 https://der-arzneimittelbrief.de/de/2019_03_P4P_DAE.pdf
- 47 <https://www.dgho.de/aktuelles/presse/pressemeldungen/versorgung-mit-car-t-zellen-in-deutschland>

Strategy&

Strategy& ist die globale Strategieberatung von PwC. Wir entwickeln individuelle Geschäftsstrategien für weltweit führende Unternehmen. „Strategy, made real“ heißt für uns, den digitalen Wandel voranzutreiben, die Zukunft mitzugestalten und Visionen Wirklichkeit werden zu lassen.

Unser praxisorientierter Beratungsansatz stellt die Kernkompetenzen unserer Klienten in den Vordergrund. Wir kombinieren unsere Expertise mit Technologie und erarbeiten daraus eine passende Strategie, die effizient umsetzbar ist. Wir unterstützen Unternehmen bei der Definition und dem Ausbau differenzierender Wettbewerbsvorteile, um aktuelle und zukünftige Herausforderungen zu meistern.

3.000 Strategieberater und mehr als 276.000 PwC-Mitarbeiter in 157 Ländern tragen hierzu mit einem breiten Spektrum an hochwertigen, branchen-spezifischen Dienstleistungen in den Bereichen Wirtschaftsprüfung, Steuer- und Unternehmensberatung bei. Unsere Erfahrung aus 100 Jahren Beratung namhafter Unternehmen und öffentlicher Institutionen bringen wir zusätzlich in zahlreiche Studien, Veröffentlichungen sowie unser mehrfach ausgezeichnetes Management Magazin strategy+business ein.

www.strategyand.pwc.com

