

OeGHO Positionspapier – CAR-T-Zell Therapien

Zusammenfassung

CAR-T-Zell-Therapien haben in den letzten Jahren eine große Bedeutung für die Behandlung hämatologischer Krebserkrankungen erlangt. Diese zielgerichtet-zellbasierte Immuntherapie kann selbst bei stark vorbehandelten Patient:innen langfristige Remissionen und teilweise Heilungen ermöglichen. Da CAR-T-Zellen gentechnisch aus autologen, also von den betroffenen Patient:innen gewonnenen T-Zellen individuell hergestellt werden und besondere Nebenwirkungen auftreten können, sind spezialisierte Zentren mit hoher medizinischer und logistischer Expertise notwendig. Ebenso wichtig sind österreichweite Netzwerkstrukturen für Zuweisung, Therapieplanung und Nachsorge.

Die **Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie** hat gemeinsam mit Expert:innen die aktuelle Situation analysiert und **Empfehlungen für eine planbare, medizinisch hochwertige und langfristig gesicherte CAR-T-Zell-Versorgung in Österreich** erarbeitet:

- a. Etablierung von regionalen, nicht an Bundesländer-Grenzen gebundenen **Zuweisungsnetzwerken** mit enger Vernetzung mit den zuständigen CAR-T-Zentren.
- b. Fundierte Fall-basierte Prüfung von Indikation und Eignung möglicher Patient:innen in **zellulären Boards** (z.B. CAR-T-Zell-Board) mit regional geregelter Zuweisersystem
- c. Benennung eines/einer führenden Expertin/-en mit einem Vertreter/einer Vertreterin innerhalb des Zuweisungsnetzwerks, unter deren Führung die **Indikationsstellung inkl. Bridging-Konzept** optimal abgestimmt werden.
- d. Zentralisierung der Verabreichung von CAR-T-Zellprodukten an **hochspezialisierten Zentren** mit Erfahrung in Zelltherapien und 24/7-Verfügbarkeit von CT/MRI, Neurologie und Intensivmedizin.
- e. **Standardisierte Rückübergabe** von Patient:innen nach erfolgreicher CAR-T-Zelltherapie an die Zuweiser:innen inkl. **Nachsorgepass** und enger Anbindung an das Zentrum (Datenaustausch, Abstimmung bei Behandlung später Komplikationen).
- f. **Zentrale Nutzenbewertung** von CAR-T-Zellprodukten und Aufbau eines ausreichend finanzierten, verpflichtenden klinischen Registers für CAR-T-Zelltherapien.
- g. Etablierung von **überregional zuständigen, akademisch verankerten CAR-T-Zell-Eigenherstellungs-Hubs** an universitären Zentren mit einer diesbezüglichen translationalen Forschungsschwerpunktsetzung und entsprechenden technischen, personellen und organisatorischen Voraussetzungen zur perspektivischen Mitversorgung.
- h. **Förderung der Eigenherstellung** mit dem Zweck des Einsatzes in neuen Indikationsfeldern, für seltene Erkrankungen und Off-Label-Situationen, aber auch klinische Studien.

- i. Gemeinsame, österreichweite Koordination **klinischer und translationaler Forschung** im Bereich CAR-T-Zelltherapien.
- j. Vereinfachung des behördlichen Genehmigungsprozesses (**Hospital Exemption**) und Schließen der Förderlücke zwischen akademischer Forschung und klinischer Anwendung. Perspektivisch soll durch diese Maßnahmen die Verwendung von CAR-T-Zellprodukten aus Eigenherstellung in Österreich ermöglicht werden.

Einleitung

Die Einführung der CAR-T-Zell-Therapien hat die Behandlung hämatologischer Neoplasien in den letzten Jahren nachhaltig verändert. Selbst bei Patient:innen mit stark vorbehandelten Erkrankungen ohne gute Therapieoptionen können sie langanhaltende Remissionen ermöglichen und einen Teil der Patient:innen sogar heilen. Das Besondere der Therapie liegt in der Tatsache, dass patienteneigene Immunzellen genetisch so verändert werden, dass sie Zielstrukturen auf Krebszellen hochspezifisch erkennen und diese Zellen in der Folge eliminieren können. CAR-T-Zellen sind somit ein „lebendes Medikament“, das nicht den klassischen Mustern von Krebsmedikamenten (z.B. Chemotherapien) entspricht. Diese Therapien erfordern neben der hohen Expertise von Spezialist:innen in CAR-T-Zell-Zentren eine komplexe Logistik, da es sich um eine individualisierte Zelltherapie handelt. Die Selektion der Patient:innen, das Timing, die Herstellung, aber auch die Verabreichung der CAR-T-Zellen einschließlich spezifisch dafür vorbereitender medikamentöser Therapie(n) und das Management der spezifischen Nebenwirkungen erfordern die Behandlung dieser Patient:innen in erfahrenen, hochspezialisierten Zentren. Diese zeichnen sich durch eine entsprechende klinische, intensivmedizinische, transfusionsmedizinische, neurologische und logistische Expertise sowie klar definierte Prozesse entlang der gesamten Behandlungskette aus. Zudem sind gut aufeinander abgestimmte Netzwerkstrukturen, die mit den behandelnden Zentren in enger Abstimmung arbeiten, für die zeitgerechte Zuweisung, Diskussion der Indikation und auch die Langzeit-Nachsorge essentiell.

Die Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (OeGHO) hat im Rahmen eines Workshops mit Fachexpert:innen unterschiedlichster Bereiche aus ganz Österreich die aktuelle Landschaft, aber auch kritische Fragen zu zukünftigen Entwicklungen und Erfordernissen der CAR-T-Zelltherapien aus nationaler Perspektive analysiert und diskutiert. Das vorliegende Positionspaper leitet aus diesen Erkenntnissen einige Eckpfeiler einer optimierten österreichweiten CAR-T-Zell Versorgung ab.

Die OeGHO befürwortet die folgenden Punkte, um den Zugang zu CAR-T-Zelltherapien in Österreich medizinisch sinnvoll, gut planbar und bestzugänglich zu gestalten und langfristig abzusichern.

Vorselektion von Patient:innen in assoziierten Netzwerken

Die Erstabklärung der Indikationsstellung für eine mögliche CAR-T-Zelltherapie ist aus Ressourcengründen nicht für alle Patient:innen auf bilateralem Weg zwischen den zuweisenden Häusern und den verabreichenden Zentren möglich. Dies erfordert eine möglichst gute Vorselektion von Patient:innen innerhalb **regionaler, mit dem Zentrum assoziierter Zuweisungsnetzwerke** und macht den Aufbau von Expertise über aktuelle Indikationsstellungen und laufende Studien auch in der Peripherie notwendig. Eine auf belastbaren Kriterien basierende, aber immer auch individuelle Aspekte würdigende Selektion durch gewährleistete Expertise schützt vor widersprüchlichen Zusagen, unnötigen Erwartungen bzw. späteren Absagen und ineffizienten Parallelwegen. In diesem Prozess ist eine regelmäßige Abstimmung und Fortbildung zur **engen Anbindung an das CAR-T-Zentrum** notwendig.

Indikationsstellung über ein spezialisiertes CAR-T-Board und persönliche Vorstellung

Der Erfolg der CAR-T-Zelltherapie hängt maßgeblich von der sorgfältigen Auswahl geeigneter Patient:innen ab. Diese inkludiert nicht nur die exakte Indikationsstellung, sondern auch das Erfüllen eines **multidimensionalen Eignungsprofils**, welches eine Vielzahl an Faktoren wie das biologische Alter, Performance-Status, Krankheitsdynamik, kardio-pulmonale, renale und hepatische Funktion, Infektionsstatus sowie die psychische Belastbarkeit, aber auch das soziale Umfeld würdigt. Einfache Zuweisungen beispielsweise per Formular oder digital sind dafür nicht optimal geeignet. Eine **Vorstellung potenzieller Kandidat:innen** durch den/die lokalen Behandler:innen im Rahmen eines Tumorboards ist zentrale Voraussetzung. Danach wird der/die Patient:in immer **persönlich am Zentrum vorgestellt**, um die Indikation festzulegen.

Überweisungsprozess durch benannte Expert:innen im Zuweisungsnetzwerk

Die Übergabe von Patient:innen zur CAR-T-Zelltherapie ist ein mehrstufiger Prozess, der die physische Vorbereitung der Patient:innen, die Bridging-Therapie und die strukturierte und vollständige Übermittlung aller notwendigen Informationen umfasst. Insbesondere die Kenntnis von Minimalabständen zu Vortherapien, die Auswahl einer **geeigneten Bridging-Therapie** zur Überbrückung der Wartezeit auf das Produkt und die Kontrolle von Infektionen sind zentrale Erfolgsfaktoren für die nachfolgende CAR-T-Zelltherapie. Die Aphereseplanung

am Zentrum muss darauf abgestimmt erfolgen und wird in der Regel bereits zum Zeitpunkt der Erstvorstellung am Zentrum fixiert und kommuniziert. Aufgrund der Komplexität dieses Prozesses sollten Patient:innen bereits zu diesem Zeitpunkt von **benannten Expert:innen innerhalb des assoziierten Netzwerks betreut** werden. Zum Zeitpunkt der Übergabe der Patient:innen müssen exakte Informationen über laufende oder jüngst beendete Behandlungen, antiinfektive Strategien und ggf. eine Steroidtherapie übermittelt werden.

Apherese und Vorbereitung der Behandlung im Zentrum

Bereits die Apherese (Gewinnung körpereigener Immunzellen, aus denen das Produkt hergestellt wird) erfordert **hochspezialisierte strukturelle und personelle Rahmenbedingungen**, die nur von wenigen spezialisierten Zentren in Österreich erfüllt werden. Sie inkludieren lokale Kryokonservierungs- und GMP-Strukturen, eine gute Apothekenanbindung, einen routinierten Aphereseablauf und spezifische Begleit-Labordiagnostik sowie eine Logistik, die den gesamten Weg von der Indikationsstellung über Slot-Reservierung und Zellgewinnung bis zur Reinfusion in enger Abstimmung koordiniert. Allein der **administrative Aufwand** am Zentrum bis zur Verabreichung des Produkts ist **hoch** und spricht (abseits der medizinischen Expertise und der notwendigen Infrastruktur für die Verabreichung, s.u.) für die **starke Zentralisierung** dieses Prozesses.

Verabreichung und Management von Akuttoxizitäten

Die Verabreichung von CAR-T-Zelltherapien kann zu schweren Akuttoxizitäten mit rascher Dynamik führen, die eingespielte interdisziplinäre Teams mit 24/7-Verfügbarkeit fachärztlicher neurologischer Expertise, die Verfügbarkeit von spezifischen Medikamenten sowie Blutprodukten und internistische und neurologische Intensivmedizin erfordern. Die **Qualifikation und Erfahrung** des Kernpersonals und das Vorliegen definierter Behandlungsalgorithmen sind im Einzelfall **wesentlich**. Daher ist die Zentralisierung der CAR-T-Zelltherapie auf **wenige, hochspezialisierte Einheiten** in Österreich sinnvoll.

Klinische und translationale Forschung im Rahmen der Behandlung

Nicht nur aufgrund der hohen Therapiekosten ist, wann immer möglich, eine Einbringung von Patient:innen in klinische Studien erstrebenswert. Auch für die Sichtbarkeit des Forschungsstandorts Österreich ist die **Anbindung innovativer Therapien an klinische und translationale Forschungsprojekte** essenziell. Eine standortübergreifende Kooperation und **gemeinsame Abstimmung** der Forschungsaktivitäten aller CAR-T-Zentren in Österreich ist aufgrund der niedrigen Fallzahlen dafür von Vorteil. Eine Zentralisierung der Behandlung und der Datensammlung zur Qualitätssicherung und zur akademischen Datenanalyse ist auch aus diesen Gründen erforderlich.

Standardisierte Übergabe von Patient:innen in die Nachsorge

Bei der Rückübergabe von Patient:innen nach CAR-T-Zelltherapie müssen umfassende Informationen vom verabreichenden Zentrum übermittelt werden, damit die optimale Weiterbetreuung dieser Patient:innen in zuweisenden Spitälern gelingt. Dazu gehört ein **ausführlicher abschließender Arztbrief**, der Informationen zum Zeitpunkt der CAR-T-Therapie, das verabreichte Produkt, Auftreten, Schweregrad, Dauer und Therapie von Nebenwirkungen und Komplikationen und Hinweise über weitere Risiken enthält. Zudem muss ein detaillierter Nachsorgeplan inklusive klarer Empfehlungen zur Substitution von Immunglobulinen, der Gabe anti-infektiver Prophylaxen und Empfehlungen zu Impfungen mitgegeben werden. Zudem ist eine **regelmäßige Anbindung der Patient:innen an das verabreichende Zentrum** in den Monaten nach Therapie und eine engmaschige Abstimmung mit den Behandler:innen im assoziierten Netzwerk unumgänglich. Ein **standardisierter Nachsorgepass nach CAR-T-Zelltherapie** sollte über ganz Österreich umgesetzt werden, um die Nachbetreuung dieser wachsenden Zahl an Patient:innen und damit den Erfolg der CAR-T-Zelltherapien in Österreich nicht zu gefährden.

Nachsorge und Management von Langzeittoxizitäten

Ähnlich wie Indikationsstellung und Zuweisung zur CAR-T-Zelltherapie ist auch die Weiterbetreuung dieser Patient:innen ein Prozess, der eine hohe Expertise und entsprechende Strukturen benötigt. Innerhalb eines assoziierten Netzwerks muss daher die Expertise, beispielsweise im Sinne **eigener CAR-T-Nachsorge-Sprechstunden innerhalb des assoziierten Netzwerks, gebündelt** werden, sodass Patient:innen nur von geschultem und informiertem Personal betreut werden. Regelmäßige Fortbildungen und Standards zum Umgang mit Spättoxizitäten sind notwendig.

Patient:innenschulung und Einbindung des sozialen Umfelds

Um auf Nebenwirkungen und Komplikationen im häuslichen Umfeld vorbereitet zu sein und zum richtigen Zeitpunkt mit einer kompetenten Stelle Kontakt aufzunehmen, ist eine **intensive Patient:innenschulung und Einbindung von Angehörigen** essenziell für die Nachbetreuung von Patient:innen nach CAR-T-Zelltherapie. Zu beachten ist, dass auch Patient:innen mit Sprachbarriere die Möglichkeit der niederschweligen Kontaktaufnahme haben müssen.

Zentrale Nutzenbewertung und klinisches Register als Antwort auf hohe Preise

Die Kosten kommerziell erhältlicher CAR-T-Zellprodukte betragen aktuell in etwa 300.000 Euro pro Produkt. Der österreichische Finanzierungsrahmen über LKF bildet die Kosten des gesamten, hochkomplexen Prozesses der CAR-T-Zelltherapie allerdings nicht vollständig ab. Des Weiteren **passen** bundeslandübergreifende Versorgungsnetzwerke **nicht in die aktuelle**

Finanzierungslogik in Österreich. Den enormen Kosten steht eine **limitierte Evidenzbasis** aufgrund derzeit noch kleiner Patient:innenpopulationen gegenüber. Dies erfordert zwingend eine **stringente und standardisierte Nutzenbewertung** dieser Therapieoptionen vor Zulassungserweiterungen, insbesondere aber auch den **Aufbau eines nationalen klinischen Registers**, um tatsächliche ‚real-world‘-Outcomes zu messen und gesundheitspolitische Transparenzanforderungen zu erfüllen. Dabei muss die strukturierte, verpflichtende und wissenschaftlich nutzbare Datenerfassung **zeitnah** erfolgen und entsprechend **finanziert** werden.

Hochkomplexe Rahmenbedingungen für Eigenherstellung

Die GMP-konforme Eigenherstellung von CAR-T-Zellprodukten („Point-of-care-Herstellung“) ist ein strategisches, infrastrukturell und regulatorisch anspruchsvolles und typischerweise mit translationaler Zelltherapie-Forschung eng verknüpftes Vorhaben, das **universitären Zentren**, an denen **bereits diesbezügliche technische, personelle und organisatorische Voraussetzungen** geschaffen wurden oder wo dies absehbar der Fall sein wird (Med. Universitäten Wien, Innsbruck, Graz; JKU Linz) vorbehalten sein sollte. Offene Fragen bestehen insbesondere bei **Produkthaftung, Freigabeverantwortung, Gleichwertigkeitsnachweis gegenüber zugelassenen Produkten** und der regulatorischen Einordnung akademischer Herstellung (sog. Hospital Exemption). Aktuell können daher in der österreichischen Versorgungsrealität **außerhalb klinischer Studien oder off-label Heilversuchen nur kommerzielle Produkte** verabreicht werden.

Vorteile einer Eigenherstellung von CAR-T-Zellprodukten

Aus medizinischer Sicht führt die Eigenherstellung von CAR-T-Zellprodukten zur Möglichkeit einer **schnelleren Herstellung** und **Unabhängigkeit von globalen Herstellungsketten**. Zudem ist sie mit geringerem logistischem Aufwand verbunden. Auch der potenzielle Einsatz frischer anstelle von kryokonservierten Produkten und generell die **größere Prozessnähe zum/zur Patienten/Patientin** sind Vorteile der Eigenproduktion. Langfristig ist auch die mögliche **Kostenreduktion** relevant, wenngleich die hohe Dynamik der Weiterentwicklung kommerziell erhältlicher Produkte und die Notwendigkeit der Vergleichbarkeit mit zugelassenen Produkten eine Herausforderung bleiben wird. Für **Nischenindikationen, seltene Erkrankungen, Off-Label-nahe Situationen** und Indikationen, in denen eine kommerzielle Zulassung erst bevorsteht, sowie jene Produkte, die in Europa gar nicht oder verspätet verfügbar sind, kommt langfristig eine Eigenherstellung von CAR-T-Zellprodukten aber definitiv in Frage und sollte **entsprechend gefördert** werden. Zudem wäre strategisch auch von politischer und regulatorischer Seite eine Entscheidung wünschenswert, ob

nationale Programme zur on-site Produktion und damit zur Kostenreduktion erleichtert werden. Modellregionen dafür sind Spanien und Israel.

Eigenherstellung führt kurz- und mittelfristig nicht zu ökonomischer Entlastung

Die bei der Eigenherstellung von CAR-T-Zellprodukten anfallenden skalierbaren Kostentreiber – insbesondere Materialien, Verbrauchsgüter und Vektoren – weisen im akademischen Umfeld **kein ausreichendes Skalierungspotenzial** auf, um eine relevante ökonomische Entlastung zu bewirken. Der **Aufbau** einer Pipeline zur Eigenherstellung von CAR-T-Zelltherapien ist außerdem ein **ressourcenintensiver, mehrjähriger Prozess**, der zunächst hohe Investitionen für Infrastruktur, Schulung, Prozessbegleitung, Personal, Validierungs- und Konsistenzläufe erfordert. Der Übergang von einer kleinen, strategischen Produktion zu einer größeren Routinelast ist dabei komplex, aber machbar.

Akademische Forschung als Entwicklungsmotor

An österreichischen medizinischen Universitäten finden zahlreiche Forschungsaktivitäten im Bereich der CAR-T-Zelltherapien statt. Hier besteht eine **Förderlücke zwischen Grundlagenforschung und klinischer Anwendung**. Um universitätsnah entwickelte Produkte in frühen Phase-I/II-Studien im akademischen Umfeld einsetzen zu können, braucht es ausreichend Finanzierungsmöglichkeiten. Der Aufbau von Know-How und Infrastruktur für CAR-T-Zelltherapien an akademischen Zentren führt langfristig zu **größerer technologischer Souveränität** und akademischer Innovationsfähigkeit.

CAR-T-Zellen sind (nur ein) Teil einer Innovationswelle zellbasierter Therapiestrategien

Derzeit zugelassene CAR-T-Zell-Produkte sind die ersten ihrer Art in der klinischen Anwendung - zahlreiche weitere zellbasierte Therapien wie CAR-NK-Zellen, TCR-engineerte T-Zellen, allogene CAR-T-Zellen „off-the-shelf“ oder auch direkt in Patient:innen erzeugte „In vivo-CAR-T-Zellen“ sind in Entwicklung. Die in diesem Positionspapier formulierten **Rahmenbedingungen gelten analog für alle zellbasierten Innovationen** - sie sollten eindeutig nur an Zentren mit einschlägiger Expertise und geeigneter Infrastruktur zur frühen klinischen Erprobung und späteren Routineapplikation zur Anwendung kommen.

CAR-T-Zellen (und verwandte zellbasierte Therapieprodukte) stellen eine hämato-onkologische Kernkompetenz dar

Zudem ist wesentlich, dass CAR-T-Zellen nicht nur die Therapielandschaft in der Hämato-Onkologie nachhaltig verändert haben. Sie sind im Begriff, dies auch in der soliden Onkologie, aber auch bei therapierefraktären Autoimmunerkrankungen und zukünftig im Bereich

neurologischer Erkrankungen sowie in der Regenerativmedizin zu tun. Daher ist es wichtig, dass sich die Behandler:innen dieser Partner-Disziplinen auf die **Kernkompetenz der Hämato-Onkologen in der konkreten Verabreichung von CAR-T-Zellen** und ähnlichen zellbasierten Therapieprodukten verlassen können.