|  |
| --- |
| **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) e.V. vorformuliert. |

|  |
| --- |
| **1.1 Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode (Kurzbezeichnung)** |
| Übertragung von virusspezifischen Spender-Immunzellen nach allogener Stammzelltransplantation (SZT) |

|  |
| --- |
| **1.2 Alternative Bezeichnung(en) der Methode** |
| Gabe von separierten Antigen-spezifischen CD4+ und CD8+ T-Zellen bei viraler Infektion nach allogener Stammzelltransplantation (Gewinnung mit CliniMACS®-System).  Donor-Lymphozyten mit in-vitro-Aufbereitung bei schweren Infektionen nach Stammzelltransplantation.  Adoptiver T-Zelltransfer von CMV-spezifischen zytotoxischen T-Zellen.  Adoptiver T-Zelltransfer von EBV-spezifischen zytotoxischen T-Zellen.  Adoptiver T-Zelltransfer von Adenovirus-spezifischen zytotoxischen T-Zellen.  Adoptiver T-Zelltransfer zur Therapie viraler Infektionen nach allogener Stammzelltransplantation  T-Zell-Konzentrate aus Fremdblut aus Apherese, antigenspezifisch und Peptid-induziert antigenspezifisch (Adenovirus-spezifisch; CMV-spezifisch; EBV-spezifisch; BKV-spezifisch; multispezifisch (Mischungen von T-Zellen mit jeweils definierten Spezifitäten gegen Adenovirus, CMV, EBV) |

|  |
| --- |
| **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 01.01.2024 eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHEntG an das InEK übermittelt** |
| Ja/nein |

|  |
| --- |
| **1.5 Beschreibung der neuen Methode** |
| In-vitro-aufbereitete Spender-Lymphozyten werden dem Patienten transfundiert, der nach einer allogenen Stammzelltransplantation (SZT) an einer Virusinfektion leidet, die mit Virostatika (Chemotherapie gegen Viren) nicht beherrschbar ist. Diese speziell für diesen Patienten aufbereiteten Spenderlymphozyten sind spezifisch gegen die Virusinfektion gerichtet, an der der Patient leidet. Es können bei entsprechendem Bedarf und Spendereignung auch Zellen hergestellt werden, die gegen mehrere Viren gerichtet sind.  Bei der Herstellung der Zellen werden die Virus-spezifischen T- Lymphozyten eines gesunden, seropositiven (für die zu behandelnde Virusinfektion besteht eine Immunantwort beim Spender) Spenders selektiert und dem Patienten mittels einer Transfusion gegeben. Das Immunsystem des Patienten ist dann mit Hilfe dieser Zellen in der Lage, die Infektion gezielt und langanhaltend zu bekämpfen und zu kontrollieren.  Die Selektion kann entweder mit Streptameren oder mittels Cytokin-Capture Assay durchgeführt werden. Beide Methoden werden in akademischen GMP-Laboren einzelner Kliniken eingesetzt, die eine behördliche Erlaubnis für die Herstellung Virus-spezifischer T-Zellpräparate haben.  Evidenz:  In den letzten Jahren sind viele Publikationen über die Gabe der virusspezifischen Zellen erschienen. Eine Zusammenfassung über 36 Studien bzw. Anwendungsserien sind nun von Käuferle et al (J Hematol Oncol. 2019 Feb 6;12(1):13) publiziert worden. Sie zeigen eine hohe Ansprechrate, bei den überwiegend kleinen Fallzahlen (lokal) sind Prozentangaben nicht sinnvoll.  Bei den Patienten mit medikamentös nicht therapierbarer Virusinfektion ist die Gabe von virusspezifischen Zellen oftmals noch die einzige therapeutische Option. |

|  |
| --- |
| **1.6 Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?** |
| 8-802.21  8-802.31  8-802.42  8-802.71  8-802.81 |

|  |
| --- |
| **1.7 Anmerkungen zu den Proceduren** |
| 8-802.21 Lymphozyten, 1-5 TE, mit virusspezifischer In-Vitro-Aufbereitung.  8-802.31 Lymphozyten, mehr als 5 TE, mit virusspezifischer In-Vitro-Aufbereitung.  8-802.42 Lymphozyten ohne erneute Gewinnung vom gleichen Spender nach Transplantation von hämatologischen Stammzellen mit virusspezifischer In-Vitro-Aufbereitung.  8-802.71 Lymphozyten nach erneuter Gewinnung vom gleichen Spender nach Transplantation von hämatologischen Stammzellen mit virusspezifischer In-Vitro-Aufbereitung.  8-802.81 Lymphozyten nach erneuter Gewinnung von einem anderen Spender, nach Transplantation von hämatologischen Stammzellen mit virusspezifischer In-Vitro-Aufbereitung.  Es kommen mehrere Prozedurenschlüssel in Frage, da die Kosten der Herstellung abhängig sind von den Spendern. Dies wird jetzt durch die OPS-Ziffern ab 2019 klarer abgebildet.  Je nach Herstellungsgenehmigung sollte eine der OPS-Ziffern dazu gefügt werden:  Zusatzkode entsprechend der Genehmigungen:  5-936.0 Nationale Genehmigung  5-936.1 Internationale Zulassung  5-936.2 Herstellungserlaubnis nach § 13 Abs. 4 Arzneimittelgesetz |

|  |
| --- |
| **2.1 Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?** |
| Indikation: Therapierefraktäre Erkrankung durch eines der folgenden Viren.  1) CMV: kein Ansprechen der Viruslast auf Ganciclovir bzw. Salvagetherapie mit Foscarnet oder Cidofovir, oder rezidivierende CMV-Reaktivierungen trotz Therapie mit Virostatika, oder es bestehen Kontraindikationen (Knochenmark- oder Nieren-Insuffizienz) für die Anwendung der oben genannten Virostatika.  2) ADV: steigende Viruslast nach der zweiten Gabe von Cidofovir (quantitative PCR aus Serum), oder es bestehenden Kontraindikationen (z.B. Niereninsuffizienz) für die Anwendung von Cidofovir.  3) EBV: ansteigender Virustiter trotz Anwendung von Rituximab, oder es bestehen Kontraindikationen (z.B. Niereninsuffizienz) für die Anwendung der oben genannten Therapeutika.  4) EBV-assoziierte PTLD: Hinweis für Rezidiv nach Erstlinien-Therapie mit Rituximab, z.B. erneut ansteigender Virustiter, progrediente Lymphoproliferation oder CD20-Downregulation auf den Zielzellen (nachweisbar mittels FACS oder Immunhistochemie).  5) BK-Polyomavirus: bei schwerer BKV-assoziierter hämorrhagischer Zystitis sind BK-spezifische Spender T-Zellen bereits erfolgreich nach Stammzelltransplantation eingesetzt worden. Gegen das BK-Virus ist derzeit keine weitere kausale Therapie bekannt.  6) HHV6: es gibt in Deutschland kein zugelassenes Virustatikum für die HHV6 Enzephalitis, in Japan ist Forscarnet zugelassen, die Evidenz hierfür ist klein. HHV6-spezifische T Zellen sind bei HHV6 Enzephalitis nach Stammzelltransplantation erfolgreich eingesetzt worden |

|  |
| --- |
| **2.2 Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?** |
| Die Übertragung von virusspezifischen Spender-Immunzellen ist eine neue Behandlungsmethode bei viraler Infektion nach allogener Stammzelltransplantation (SZT). Sie ergänzt oder reduziert möglicherweise die Gabe antiviraler Medikamente, wenn die Wirkung dieser Medikamente unzureichend ist und kann die Medikamentengabe evtl. sogar ersetzen. Sie ersetzt die Gabe unselektionierter Spenderlymphozyten (DLI), welche mit einem hohen Risiko der Graft-versus-Host Erkrankung (GvHD) und folgender Morbidität verbunden ist. |

|  |
| --- |
| **2.3 Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode?** |
| Bei der Übertragung virusspezifischer Spender-T-Zellen handelt es sich um eine vollständig neue Behandlungsmethode bei viralen Infektionen nach allogener Stammzelltransplantation, die vereinzelt in Fallserien oder Phase I/II Studien ab 1996 eingesetzt wurde.  Zwar wurden Antigen-spezifische T-Zellen bereits in der Vergangenheit erfolgreich zur Bekämpfung viraler Infektionen nach allogener Stammzelltransplantation eingesetzt, das Hauptproblem bei der Therapie mit Antigen-spezifischen T-Zellen stellt aber deren Generierung dar. Bis zur Verfügbarkeit einer Separationsmöglichkeit war die Generierung von Antigen-spezifischen T-Zellen nur durch ein aufwändiges und mehrere Wochen bis Monate dauerndes in vitro Restimulationsverfahren möglich. In vielen Fällen war der Patient bereits verstorben, noch ehe das zelluläre Präparat fertig hergestellt war. Daher kam eine Anwendung von Antigen-spezifischen T-Zellen vor Etablierung einer entsprechenden Separationstechnik (ab 2004 Ramser et al Blood 2004) als Standardanwendung nicht in Frage.  Seither haben sich 2 sehr ähnliche Seperationstechniken (Streptamer oder mittels Cytokin-Capture Assay) entwickelt, die bisher bei der klinischen Wirksamkeit keine entscheidenden Unterschiede aufweisen und beide eingesetzt werden In den Informationen nach §6 Abs. 2 KHEntgG für 2024 hat die Übertragung von virusspezifischen Spender-Immunzellen nach allogener Stammzelltransplantation den Status 1. |

|  |
| --- |
| **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?** |
| 2015 |

|  |
| --- |
| **3.2 Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?** |
| Allogene Blutzubereitungen bedürfen in Deutschland keiner Zulassung oder Genehmigung für das Inverkehrbringen. Eine Zulassungspflicht oder Genehmigungspflicht zum Inverkehrbringen nach §21a AMG entfällt daher für dieses Medikament. Dieses Medikament wird in Deutschland aufgrund einer behördlichen Herstellungserlaubnis sowie einer Großhandelserlaubnis in Verkehr gebracht. Für das beantragte Medikament liegt die erforderliche Herstellungserlaubnis vor bzw. wird bei Herstellung im GMP-Labor einzelner Kliniken dort vorgelegt. |

|  |
| --- |
| **3.3 Wann wurde die Methode in Ihrem Krankenhaus eingeführt?** |
| [bitte ergänzen] |

|  |
| --- |
| **3.4 In wie vielen Kliniken wird diese Methode derzeit eingesetzt (Schätzung)?** |
| Virusspezifische Spenderzellen wird schätzungsweise in ca. 100 Kliniken in Deutschland eingesetzt (Schätzungen aufgrund der Zahl der Kliniken mit allogener Stammzelltransplantation). In der Realität wird es bei der seltenen Indikation wahrscheinlich nur in 30 bis 40 Kliniken (Transplantationszentren eingesetzt) |

|  |
| --- |
| **3.5 Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2023 oder in 2024 mit dieser Methode behandelt?** |
| In 2023 |
| [bitte ergänzen] |
| In 2024 |
| [bitte ergänzen] |

|  |
| --- |
| **3.6 Wieviele Patienten planen Sie im Jahr 2025 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)?** |
| Es fallen Kosten an für die Spendervoruntersuchung und Auswahl (ca 2.500€), die Gewinnung der Spenderlymphozyten (ca 5.000€), Transportkosten an das GMP-Labor (ca 800€), die Selektion der Zellen, allgemeine Verbrauchsmaterialien, Kosten der GMP-Facility und den Transport zurück an die Klinik und Kryokonservierung (ca 4.500€). Je nach Anzahl der eingesetzten Antigene (Peptidmixe) steigt der Aufwand für Verbrauchsmaterialien (+5000€ je Antigen). Es ist derzeit möglich, spezifische T-Zellen gegen bis zu 4 verschiedenen Viren im gleichen Lauf herzustellen.  Die Gesamtkosten können schwanken, je nachdem ob Transportkosten anfallen bzw. in Abhängigkeit ob die Gewinnung der Spenderlymphozyten extern oder intern erfolgt. Insgesamt ist exklusive Voruntersuchung und Lympapherese (ca. 7500 €, s.o.) mit folgenden Kosten für die Präparateherstellung zu rechnen:   1. Mono-virusspezifische T-Zellen mit einem Antigen stimuliert (z.B. CMV, ADV) 26.300 € 2. Mono-virusspezifische T-Zellen mit zwei Antigenen stimuliert (z.B. EBV, BKV) 31.100 € 3. Multi-virusspezifische T-Zellen (zzgl. zu Pos. A oder B – je weiterem Antigen) 4.900 € 4. Kryokonservierung von Teilpräparaten (bis zu 4 Beutel) 4.100 € 5. Kryokonservierung ab dem 5. Beutel/Beutel 280 € |
|  |

|  |
| --- |
| **4.2 Welche DRG(s) ist/sind am häufigsten von dieser Methode betroffen?** |
| T63A |

|  |
| --- |
| 4**.3 Warum ist diese Methode aus Ihrer Sicht derzeit im G-DRG-System nicht sachgerecht abgebildet?** |
| Die oben gezeigten Mehrkosten übersteigen deutlich die Kosten in der DRG  Für das Datenjahr 2023 sollten aus den Kalkulationshäusern Kostendaten für den Einsatz vorliegen.  Wir vermuten, dass die Stichprobe jedoch zu klein ist, als dass genügend Kosten- und Leistungsinformationen aus den Krankenhäusern vorliegen, um damit eine sachgerechte Abbildung im G-DRG System 2025 zu ermöglichen.  Die zusätzlichen Kosten von mindestens 34.000€ pro Applikation können aber mit der Fallpauschale allein nicht ausreichend abgebildet werden und die Gabe von virusspezifischen Zellen ist bisher im ZE Katalog nicht enthalten.  Aufgrund der hohen Kosten kommt es zu einer Schieflage in der betroffenen DRG. |