

NUB Antrag 2024/2025

Mesenchymale Stammzellen

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

Mesenchymale Stammzellen

Alternative Bezeichnung(en) der Methode

Humane allogene mesenchymale Stromazellen (MSC) - Eigenherstellung

Beruhet 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:

Mesenchymale Stammzellen (MSC) werden aus Knochenmark isoliert und ex vivo expandiert. Sie können eingefroren und zu einem späteren Zeitpunkt aufgetaut und verwendet werden oder direkt nach der ex-vivo Expansion verabreicht werden. Der Spender dieser Zellen kann ein Verwandter des Patienten oder ein unverwandter Spender sein. Auch die HLA-Übereinstimmung spielt nach den derzeitigen Erkenntnissen keine Rolle in der Verträglichkeit und Wirksamkeit der Anwendung der mesenchymalen Stammzellen. Mesenchymalen Stammzellen werden Patienten gegeben, die nach einer allogenen Stammzelltransplantation eine schwere Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) erleiden, die auf die bisherigen Therapien (Steroide und ggf. andere Immunsuppressiva) nicht ansprechen und damit eine extrem ungünstige Prognose mit Überlebensraten deutlich unter 50% aufweisen. Mesenchymale Stammzellen wirken über eine pleiotrope Immunsuppression, die insbesondere auch die der GvHD zu Grunde liegende alloreaktive T-Zell-Reaktion umfasst, und haben zusätzlich anti-entzündliche und die Geweberegeneration fördernde Effekte. Mit der ex-vivo- Expansion verlieren die MSC-Zellen vermutlich einen Teil ihres Potentials als Bindegewebs-Vorläuferzellen, so dass die Zellen im aktuellen Sprachgebrauch auch mesenchymale Stromazellen genannt werden. Die immunsuppressiven, anti-entzündlichen und Regenerations-fördernden Eigenschaften bleiben während der ex-vivo Expansion erhalten.

Evidenzlage:

Die klinische Anwendung von mesenchymalen Stromazellen (MSC) zur Behandlung von aGvHD geht zurück bis in die 2000er Jahre (Ringden et al. Transplantation. 2006 May 27; Le Blanc et al, Lancet, 2008) und wurde seitdem mit zunächst unterschiedlichem klinischem Erfolg weiterverfolgt (Bahr et al Biol Blood Marrow Transplantation 18:557-564,2012; Galipeau Cytotherapy. 2013 Jan; Wernicke et al. Int Arch Med. 2011 Aug 15, Munneke et al. Transplantation. 2016 Nov;).

Durch die Standardisierung der Verfahren, die sich ganz wesentlich in einer gemeinsamen Stellungnahme zu MSC-Herstellungsbedingungen und -Qualitätskriterien der akademischen MSC-Hersteller in Abstimmung mit der Aufsichtsbehörde Paul-Ehrlich-Institut (PEI) abbildet (Wuchter et al, Cytotherapy 2015;17: 128-139) und die Grundlage für die Erteilung der Herstellungserlaubnisse nach § 13 AMG durch die Aufsichtsbehörden ist, haben sich in den letzten Jahren die klinischen Ergebnisse erheblich verbessert. In einer aktuellen Übersichtsarbeit und

NUB-Musteranfrage Mesenchymale Stammzellen

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

www.dgho.de

Seite 1 von 4

25-076 Mesenchymale Stammzellen Eigenherstellung NUB-Anfrage-DGHO_Stand 2024-09-08 final

NUB Antrag 2024/2025

Mesenchymale Stammzellen

Meta-Analyse von Hashmi et al konnte gezeigt werden, dass mit der Anwendung von allogenen MSCs bei der steroid-refraktären GvHD vielversprechende Ansprechraten zwischen 60% und 90% erzielt werden können und die 6-Monats-Überlebensrate dieser bisher mit einer extrem hohen Sterblichkeit behafteten Komplikation auf 63 % (95%-Konfidenzintervall 50–74%) gesteigert werden kann (Lancet Hematology 2016;3:e45-52). Diese Ergebnisse kontrastieren mit der bisher beobachteten Mortalität bei steroid-refraktärer, schwerer GvHD, die bei bis zu 80 % liegt (Martin et al, BBMT, 2012).

Eine **Metaanalyse** von 10 Studien (Zhao et al. Stem Cell Research & Therapy (2019) 10:182). zeigt eine deutliche Verbesserung bei der kompletten Remission einer chronischen GvHD und eine Verbesserung des Überlebens.

Die Abgabe kommerziell hergestellter MSCs (mesenchymale Stromazellen DRK-BaWu-He-FFM) wurde im Rahmen eines §4b-Antrags („hospital exemption“) nach AMG durch das Paul-Ehrlich-Institut genehmigt (Genehmigungsnummer: PEI: A.11748.01.1). Diese MSC sind kommerziell erhältlich unter dem Namen Obnitix®. Für dieses kommerzielle Präparat, für das zu den akademisch hergestellten MSCs vergleichbare klinische Daten berichtet wurden, wird ein getrennter NUB-Antrag erstellt. Der hier vorliegende Antrag bezieht sich auf die in den akademischen Zentren entsprechend der GMP-Vorgaben hergestellten MSC-Zellen, die unter Herstellungserlaubnissen nach §13 AMG zum klinischen Einsatz kommen.

Dosis: 4 Applikationen (Tag 1, 8, 15, 22) mit $1-2 \times 10^6$ Zellen/kg KG intravenös verabreicht.

Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?

8-863.00

5-936.2

Anmerkungen zu den Prozeduren

5-936.2 Herstellungserlaubnis nach §13 Abs. 4 Arzneimittelgesetz muss zusätzlich angegeben werden.

Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?

MSC werden zusätzlich zur konventionellen Therapie mit Immunsuppressiva (Cyclosporin A, Prednisolon, Ruxolitinib u.a.) angewendet zur Behandlung einer steroid-refraktären GvHD-Reaktion bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation.

Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?

Keine. Es ist eine zusätzliche Therapieoption für Patienten mit einer GVHD, bei denen die konventionellen Therapien versagt haben. Die Mortalitätsrate dieser Patienten liegt sonst bei 50 bis 80%.

Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode?

Mesenchymale Stammzellen haben 2024 den NUB-Status 1 (Position 172 der NUB Liste nach §6 Abs.2 KHEntgG). Darunter fallen sowohl Humane allogene mesenchymale Stromazellen (Obnitix®) als auch lokal hergestellte mesenchymale Stamm (Stroma)zellen.

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.

NUB Antrag 2024/2025

Mesenchymale Stammzellen

Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?

2016

Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?

Herstellung in den jeweiligen Stammzelllaboren mit Herstellerlaubnissen nach §13 AMG

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

[bitte ergänzen]

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

Mesenchymale Stammzellen werden nur in sehr wenigen Zentren in Deutschland hergestellt und eingesetzt.

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)?

Die Herstellung der mesenchymalen Stammzellen im eigenen GMP-Labor bedingt folgende Kosten:
Knochenmarkentnahme: 1.200 € + 4-wöchige Kultur im GMP Labor (inkl. Medien, Serum, Qualitätskontrollen): 8.300 €, Kosten für regulatorische Aufwendungen ca. 1.000 € = ca. 10.500.€ pro Gabe, bei der viermaligen Anwendung entstehen Kosten von ca. 42.000€. Die Herstellungskosten können in den verschiedenen Zentren voneinander abweichen, sind aber immer in einer Höhe, die selbst DRGs zur Stammzelltransplantation in Schieflage bringen.

Die Applikation der mesenchymalen Stammzellen selbst ist einfach und erfordert nur wenig Personaleinsatz

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

A61

A36

A04

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

Die MSC werden in wenigen Zentren hergestellt und appliziert. Die Herstellung in den Stammzelllaboren der Universitätskliniken geht jetzt in die Krankenversorgung über. Neben dem inzwischen erhältlichen, kommerziellen Produkt (mesenchymale Stromazellen DRK-BaWu-He-FFM) werden in entsprechenden Zentren auch die dort im GMP-Labor hergestellten MSC angewandt. Insgesamt wird diese Therapie aber noch so selten eingesetzt, dass sie in den Kostendaten von 2023 nicht adäquat abgebildet sein kann.

Damit ist eine sachgerechte Abbildung im G-DRG System 2025 nicht möglich.

NUB Antrag 2024/2025

Mesenchymale Stammzellen

Die zusätzlichen Kosten von bis zu 42.000 € können aber mit den Fallpauschalen allein nicht ausreichend abgebildet werden und mesenchymale Stammzellen ist bisher im ZE-Katalog nicht enthalten. Aufgrund der hohen Kosten der Behandlung kommt es zu einer Unterfinanzierung in den betroffenen DRGs.