

NUB Antrag 2024/2025

Virusspezifische Spenderzellen

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

Übertragung von virusspezifischen Spender-Immunezellen nach allogener Stammzelltransplantation

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)

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

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.

Bei der Herstellung der Zellen, werden die T- Lymphozyten eines gesunden, seropositiven (für die zu behandelnde Virusinfektion besteht eine Immunantwort beim Spender) Spenders selektiert und dann nach weiterer Bearbeitung 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 GMP-Labore einzelner Kliniken eingesetzt.

Das kommerzielle System (Cytovir CMV®) für den gesamten Prozess ist nicht mehr erhältlich.

Evidenz:

In den letzten Jahren sind viele Publikationen über die Gabe der virusspezifischen Zellen erschienen. Eine Zusammenfassung über 36 Studien bzw. Anwendungsserien sind 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)

NUB Antrag 2024/2025

Virusspezifische Spenderzellen

sind Prozentangaben nicht sinnvoll. Bei den Patienten mit medikamentös nicht therapierbarer Virusinfektion ist die Gabe von virusspezifischen Zellen oftmals noch die einzige therapeutische Option.

Dosis: 2×10^4 bis 2×10^7 pro m^2 Körperoberfläche

Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?

8-802.21
8-802.31
8-802.42
8-802.71
8-802.81

Anmerkungen zu den Prozeduren

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 seit 2019 klarer abgebildet.

Je nach Herstellungsgenehmigung sollte eine der OPS-Ziffern dazu gefügt werden:

Zusatzcode entsprechend der Genehmigungen:

5-936.0 Nationale Genehmigung

5-936.1 Internationale Zulassung

5-936.2 Herstellungserlaubnis nach § 13 Abs. 4 Arzneimittelgesetz.

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 (z.B. Niereninsuffizienz) für die Anwendung von Cidofovir.
- 3) EBV: ansteigender Virustiter trotz Anwendung von antiviraler Therapie z.B. Rituximab, oder es bestehen Kontraindikationen (z.B. Niereninsuffizienz) für die Anwendung der oben genannten Virostatika.
- 4) EBV-assoziiertes PTLD: Hinweis für Rezidiv nach Erstlinien-Therapie mit Rituximab, z.B. erneut ansteigender Virustiter oder CD20-Downregulation auf den Zielzellen (nachweisbar mittels FACS).
- 5) BK: bei schwerer BK 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.

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

NUB-Musteranfrage virusspezifische Spenderzellen

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

www.dgho.de

Seite 2 von 4

25-140 virusspezifische Spenderzellen_NUB-Anfrage-DGHO_Stand 2024-09-08 final

NUB Antrag 2024/2025

Virusspezifische Spenderzellen

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.

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

Bei der Übertragung virusspezifischen Spender-T-Zellen handelt es sich um eine vollständig neue Behandlungsmethode bei viralen Infektionen nach allogener Stammzelltransplantation, die vereinzelt in 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 Separationstechniken (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 KHEntG für 2024 haben virusspezifische Spenderzellen den Status 1.

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.

Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?

2015

Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?

Die mittels des Streptamerverfahrens hergestellten allogenen-gerichteten Antigen-spezifischen T- Lymphozyten (Donorlymphozyten) sind als Blutzubereitung gem. § 4 Abs. 2 AMG einzustufen. 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 Herstellungserlaubnis in Verkehr gebracht. Für das beantragte Medikament liegt die erforderliche Herstellungserlaubnis vor bzw. wird bei Herstellung im GMP-Labor einzelner Kliniken dort vorgelegt.

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

[bitte ergänzen]

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.

NUB-Musteranfrage virusspezifische Spenderzellen

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

www.dgho.de

Seite 3 von 4

25-140 virusspezifische Spenderzellen_NUB-Anfrage-DGHO_Stand 2024-09-08 final

NUB Antrag 2024/2025

Virusspezifische Spenderzellen

Virusspezifische Spenderzellen wurden von 196 Kliniken in Deutschland für 2024 als NUB angefragt.

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)?

Es fallen Kosten an für die Spendervoruntersuchung und Auswahl (ca 1.500€), die Gewinnung der Spenderlymphozyten (ca 5.000€), Transportkosten an das GMP-Labor (ca 800€), die Selektion der Zellen (je nach Verfahren mehr Personalkosten oder mehr Sachkosten, ca 1.700 bis 1.800€), allgemeine Verbrauchsmaterialien (ca 12.000€), Kosten der GMP-Facility (ca. 3.000€) und den Transport zurück an die Klinik und Kryokonservierung (ca 1.500€). Je nach Anzahl der eingesetzten Antigene (Peptidmixe) steigt der Aufwand für Verbrauchsmaterialien. 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 Anhängigkeit ob die Gewinnung der Spenderlymphozyten extern oder intern erfolgt. Insgesamt ist aber mit Kosten um 25.000 bis 27.000€ zu rechnen, bei Spenderlymphozyten gegen 4 Antigene sogar bis zu 46.000€.

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

T63A

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. Virusspez. Spenderzellen sind seit 2015 verfügbar. 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 Leistungsdaten aus den Krankenhäusern vorliegen, um damit eine sachgerechte Abbildung im G-DRG System 2025 zu ermöglichen.

Die zusätzlichen Kosten von mindestens 25.000€ 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 Unterfinanzierung in der betroffenen DRG.