|  |
| --- |
| **Haben Sie externe Hilfestellungen in Anspruch genommen? Wenn ja, bitte geben Sie an, welche Hilfestellung Sie in Anspruch genommen haben?** |
| Dieser Antrag wurde gemeinsam durch die **Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. (GPOH), der** Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO) formuliert und der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Blutstammzelltransplantation e.V. (DAG-KBT) 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). * Cytovir CMV®. * 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 |

|  |
| --- |
| **Wurde für diese angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode von Ihrem Krankenhaus bereits vor dem 01.01.2016 eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHEntG an das InEK übermittelt** |
| Ja/nein |

|  |
| --- |
| **1.3 Beschreibung der neuen Methode** |
| In-vitro-aufbereitete Spender-Lymphozyten, werden dem Patienten gegeben bzw. übertragen, 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.  Die Herstellung erfolgt in GMP-Laboren einzelner Kliniken und ist teilweise (CliniMACS® (Cytokine Capture System)) oder ganz kommerziell (Cytovir CMV® der Firma Cell MedicaGmbH Berlin) erhältlich. Der Herstellungsprozess dieser Zellen erfolgt in zwei gering unterschiedlichen Prozessen bezüglich der Selektion der Zellen.  Gemeinsam ist, dass die T- Lymphozyten eines gesunden, seropositiven (für die zu behandelnde Virusinfektion besteht eine Immunantwort beim Spender) Spenders selektiert und dann dem Patienten mittels einer Infusion/Transfusion gegeben werden. 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-CaptureAssay durchgeführt werden. Beide Methoden werden in GMP-Labore einzelner Kliniken eingesetzt. Die Streptamer-Methode ist inzwischen auch kommerziell unter dem Namen Cytovir CMV® verfügbar, steht aber nur für die Behandlung von CMV -Infektionen zur Verfügung. Beim Cytokin-Capture System mittels CliniMACS® ist nur ein Teil des Prozesses (das Cytokin-Capture-Assay) kommerziell erhältlich (hier können aber nicht nur gegen CMV-gerichtete Lymphozyten, sondern auch gegen andere Viren gerichtete Lymphozyten hergestellt werden). In den klinischen Ergebnissen ist bisher kein Unterschied in der Wirksamkeit gesehen worden, auch wenn eine vergleichende Studie bisher fehlt.  **Evidenz**  Nachdem in früheren Jahren in mehreren Arbeiten einzelne Fälle beschreiben wurden, die auf die Therapie mit adoptivem T-Zell-Transfer ansprachen (Dong L et al., J Pediatr Hematol. Oncol 2010;32:e31-e37; Schmitt et al. Transfusion 2011; 51:591-599; Feuchtinger T et al. Br J Haematol 2006; 134:64-76; Einsele et al. Blood 2002; 99:3916-3922 u.a.) sind nun auch Serien mit einer größeren Anzahl von Patienten publiziert worden:  Feuchtinger et al, Blood 2010; 116:4360-4367: Von 18 Patienten mit einer CMV-Infektion, die auf Virostatika nicht ansprachen, wurde bei 15 (davon zwei mit Virusencephalitis) eine sehr starke Reduktion der Viruslast bis z. T. unter die Nachweisgrenze erreicht; Icheva V et al. J Clin Oncol 2013;31:39-48: Bei 7 von 10 Patienten mit schwerer EBV-Infektion nach Transplantation wurde ein klinisches, immunologisches und virales Ansprechen beobachtet, keiner der Patienten verstarb an der Infektion. Von den 3 Patienten ohne Ansprechen sind 2 an der Infektion verstorben; Uhlin et al. Clinical infectious diseases 2012; 55:1064-1073): 6 von7 Patienten mit schweren Virusinfektion nach SZT leben 90 Tage nach SZT noch; .Haque et al. Blood 2007; 15;110:1123-31: Von 33 Patienten mit therapierefraktärem PTLD hatten 52% nach adoptivem T-Zelltransfer eine Remission nach 6 Monaten; Moosmann et al. Blood 2010;115:2960-2970: 6 Patienten mit PTLD wurden mit adoptivem T-Zell Transfer behandelt, bei 3 Patienten in sehr fortgeschrittenem Stadium mit Multiorganversagen sprach die Therapie nicht mehr an, 3 Patienten mit einem früheren Stadium der Erkrankung zeigten eine komplette und anhaltende Remission des PTLD.  Patienten mit CMV- oder Adenovirus (ADV)-Reaktivierung nach allogener SZT, die nach 2-wöchiger Virostatika-Therapie kein Absinken der Virus-DNA zeigten, wurden an verschiedenen pädiatrischen und internistischen Abteilungen an deutschen Universitätskliniken (Berlin, Freiburg, Ulm, Tübingen, Würzburg, Dresden, Hannover, Gießen, Essen, Münster, Leipzig, etc.) mit separierten CMV- bzw. ADV-spezifischen T-Zellen behandelt. Die Anzahl der verabreichten T-Zellen variierte zwischen 300 - 75.000 T-Zellen pro kg Körpergewicht. Eine Wirksamkeit, d.h. ein Absinken der Viruslast, setzte nach ein bis vier Wochen ein und war mit einem Anstieg der Virus-spezifischen T-Zellen im Blut des Patienten verbunden.  Weitere Fallserien und Publikationen zeigen die Wirksamkeit der Therapie:  Meyers J D, Flournoy N, Donnall Thomas E. Risk Factors for Cytomegalovirus Infection after Human Marrow Transplantation. Journal of Infectious Diseases 1986; 153: 478–488.  Peggs K S, Verfuerth S, Pizzey A, Khan, Naeem, et al. Adoptive cellular therapy for early cytomegalovirus infection after allogeneic stem-cell transplantation with virus-specific T-cell lines. Lancet 2003; 362:1375–1377.  Peggs K S, Verfuerth S, Pizzey A, Chow, Shoon-Ling C. et al. Cytomegalovirus-specific T cell immunotherapy promotes restoration of durable functional antiviral immunity following allogeneic stem cell transplantation. Clin Infect Dis 2009; 49:1851–1860.  Bao et al. Adoptive immunotherapy with CMV-specific cytotoxic T lymphocytes for Stem Cell Transplant Patients with refractory CMV infections. J Immunother 2012; 35: Number 3, 2012  Reviews über verschiedene Methoden und deren Potenzial sind inzwischen publiziert, u.a.: SaglioF, Hanley P, Bollard C (Cytotherapy, 2014; 16:149-159): The time is now: moving toward virus-specific T cells after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as the standard of care. Hier wurden die Ergebnisse der bisher publizierten Studien und Fallserien für den Einsatz der Immunzellen bei CMV-, ADV- und EBV-Infektionen aufgeführt als auch die Vor- und Nachteile der Unterschiede der Zellseparationsmethoden diskutiert.  RJ O’ Reilly, G Koehne, AN Hasan, E Doubrovina and S Prockop (Bone Marrow Transplantation (2015) 50, S43–S50): T-cell depleted allogeneic hematopoietic cell transplants as a platform for adoptive therapy with leukemia selective  or virus-specific T-cells. Schmitt A et al Transfusion 2011. Stemberger C et al Blood 2014. |

|  |
| --- |
| **1.4 Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?** |
| 8-802.42 Lymphozyten vom gleichen Spender nach Transplantation von hämatologischen Stammzellen mit virusspezifischer In-Vitro-Aufbereitung.  8-802.22 Lymphozyten mit virusspezifischer In-Vitro-Aufbereitung. |

|  |
| --- |
| **Beruht die neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode vollständig oder in Teilen auf dem Einsatz eines Medizinproduktes?** |
| Ja/nein |

|  |
| --- |
| **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 (z.B. Niereninsuffizienz) für die Anwendung von Cidofovir.  3) EBV: ansteigender Virustiter trotz Anwendung von antiviraler Therapie (z.B. Cidofovir) und Rituximab, oder es bestehenden 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).    Cytovir CMV® ist nur geeignet für die unter 1) genannte CMV-Infektion.  Patienten nach allogener Stammzelltransplantation (SZT) haben ein stark erhöhtes Risiko, Infektionen durch Virus-Reaktivierung zu erleiden. Die Rekonstitution des Immunsystems des Patienten nach SZT ist abhängig von der Intensität der Vorbehandlung des Patienten, dem Grad der T-Zell Depletion des Transplantates sowie der Immunsuppression des Patienten nach SZT und dauert in der Regel mehrere Monate bis über ein Jahr. In dieser Phase der Immunrekonstitution haben transplantierte Patienten meist keine ausreichende T-Zell vermittelte Immunabwehr, wodurch insbesondere die Reaktivierung latent persistierender Viren wie Cytomegalovirus (CMV), Adenovirus (ADV) oder Epstein-Barr-Virus (EBV) eine grosse Gefahr für den Patienten darstellt. Insbesondere gilt dies bei der Transplantation von virus-naiven Stammzellspendern.  Antivirale Medikamente werden prophylaktisch, präemptiv oder therapeutisch zur Vorbeugung bzw. Behandlung viraler Infektionen nach allogener SZT eingesetzt. Bei ansteigender Viruslast und fehlendem Ansprechen auf diese Medikamente besteht für den Patienten jedoch ein hohes Risiko, an den Folgen der Infektion zu versterben oder ausgeprägte Organ- oder Gewebsschäden zu erleiden. Da die Reaktivierung dieser Viren mit einer verschlechterten Prognose assoziiert ist und die orale virostatische Therapie meist unzureichend ist, bringt die Behandlung lange stationäre Aufenthalte mit sich. Insbesondere bei ADV und EBV und bei der überwiegenden Zahl an reaktivierten oder primären CMV Infektionen kann die orale und/oder intravenöse virostatische Therapie nur eine passagere Kontrolle der Virusreplikation bewirken, nicht jedoch eine dauerhafte Kontrolle (Clearance) der Virusinfektion. |

|  |
| --- |
| **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. Darüber hinaus stellt der adoptive T-Zelltransfer für Patienten ohne Ansprechen auf eine antivirale Chemotherapie die einzige Behandlungsoption einer andernsfalls meist tödlich verlaufenden Virusinfektion dar.  Es erfolgt somit keine Ablösung sondern eine Ergänzung der medikamentösen, antiviralen Therapie als zusätzliche Behandlungsoption. Aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungen der meisten antiviralen Medikamente ist aber langfristig eine Ablösung der medikamentösen Behandlung zugunsten einer Gabe von Antigen-spezifischen T-Zellen möglich. |

|  |
| --- |
| **2.3 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 Seperationstechniken (Streptamer oder mittels Cytokin-Capture Assay) entwickelt, die bisher bei der klinischen Wirksamkeit keine entscheidende Unterschiede aufweisen und beide eingesetzt werden.  In den Informationen nach §6 Abs. 2 KHEntgG für 2016 hat die Übertragung von virusspezifischen Spender-Immunzellen nach allogener Stammzelltransplantation den Status 1 (Position 74 der NUB-Liste 2016) |

|  |
| --- |
| **2.4 Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?** |
| Zur Veränderung der Verweildauer im Krankenhaus können keine exakten Aussagen gemacht werden, da die Länge des stationären Aufenthalt von dem klinischen Zustand des Patienten abhängt und nicht so sehr von der Gabe der spezifischen Lymphozyten. Allerdings ist eine Gabe von Virus-spezifischen T-Zellen deutlich kürzer als die über Tage (Wochen) mit entsprechender Toxizität durchzuführende antivirale Chemotherapie. |

|  |
| --- |
| **3.1 Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?** |
|  |

|  |
| --- |
| **3.2 Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?** |
| Die mittels des Streptamerverfahrens hergestellten allogen-gerichteten Antigen-spezifischen T­ Lymphozyten (Donorlymphozyten) sind als Blutzubereitung gern. § 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. . |

|  |
| --- |
| **3.3 Wann wurde die Methode in Ihrem Krankenhaus eingeführt?** |
|  |

|  |
| --- |
| **3.4 In wie vielen Kliniken wird diese Methode derzeit eingesetzt (Schätzung)?** |
| 10 bis 12 |

|  |
| --- |
| **3.5 Wieviele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2015 oder in 2016 mit dieser Methode behandelt?** |
| In 2015: |
|  |
| In 2016: |
|  |

|  |
| --- |
| **3.6 Wieviele Patienten planen Sie im Jahr 2017mit dieser Methode zu behandeln?** |
| XXXXX |

|  |
| --- |
| **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)?** |
| |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | |  | **StreptamerVerfahren** | | Cytokin-CaptureAssay | |  | GMP-Labor Kliniken | Cytovir CMV® | GMP-Labor Kliniken | | Spendervoruntersuchung / Auswahl | 1.000,00 € |  | 1.000,00 € | | Gewinnung von Spenderlymphozyten (extern) (gewichteter Preis der beiden Organisationen DKMS und anderer Register) | 4.564,00 € |  | 4.564,00 € | | Transport der Spenderlymphozyten an GMP-Labor bzw. Firma | 500,00 € |  | 500,00 € | | **Personal** |  |  |  | | wissenschaftlicher Mitarbeiter 12 Stunden | 616,08 € |  | 1.000,00 € | | Medizinsch technische Assistenten/innen 2 x 16 Stunden | 865,92 € |  | | **Verbrauchsmaterial** |  |  |  | | Verbrauchsmaterialien (inkl. Qualitätsprüfung und Reinstraumpauschale) | 8.000,00 € |  | 9.500,00 € | | **sonstige Kosten** |  |  |  | | Kosten für regulatorische Aufwendungen / GMP-QM | 1.000,00 € |  | 1.000,00 € | | Medinische und nichtmedizinische Infrastruktur | 2.800,00 € |  | 2.800,00 € | | Transport der gegen Viren gerichteten Immunzellen an die Klinik / Kryokonservierung | 1.500,00 € | inklusive | 1.500,00 € | | Preis |  | 30.000,00 € |  | | **Gesamtkosten** | **20.846,00 €** | **30.000,00 €** | **21.864,00 €** | |

|  |
| --- |
| **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 sowohl die Standardabweichungen (2016 = 5998€ €, *Quelle: G-DRG Reportbrowser 2016)*  in der DRG T63A als auch die Kosten im Kostenmodul 4b (860€).  Für das Datenjahr 2015 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 2017 zu ermöglichen.  Die zusätzlichen Kosten von mindestens 20 000€€ 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. |