

NUB Antrag 2017/2018 Obnitix®

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 Fa. Medac vorformuliert und wird von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT) unterstützt.

1.1 Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode (Kurzbezeichnung)

Gabe von mesenchymalen Stromazellen Frankfurt (MSC-FFM) bei steroid-refraktärer akuter Graft-versus-Host-Disease (aGVHD)

1.2 Alternative Bezeichnung(en) der Methode

Gabe von Obnitix®

Bezeichnung laut Zulassung: Humane allogene mesenchymale Stromazellen DRK-BaWü-He-FFM

1.3 Beruht die neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode vollständig oder in Teilen auf dem Einsatz eines Medizinproduktes?

Nein

1.4 Wurde für diese angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode von Ihrem Krankenhaus bereits vor dem 01.01.2017 eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHEntg an das InEK übermittelt?

Nein

1.5 Beschreibung der neuen Methode

Mit der Gabe von mesenchymalen Stromazellen Frankfurt (MSC-FFM, Obnitix®) wurde eine neue Methode entwickelt, die sich durch ein innovatives, erstmals beschriebenes Verfahren und ein einzigartiges biologisches Verhalten der MSC-FFM Präparation auszeichnet. Herkömmlich hergestellte MSC-Präparationen aus einem einzelnen Spender haben variable Effektivitäten und instabile immunmodulatorische Eigenschaften. Eine stabile Chargenproduktion ist nicht möglich. Durch die neue Methode, bei der mononukleäre Zellen aus Knochenmark von mindestens 8 Spendern eingesetzt werden, entsteht eine hochaktive mesenchymale Stromazellart (MSC-FFM), mit hochpotenten immunmodulatorischen Eigenschaften. Dadurch erhält der Patient innerhalb der Therapie ein gleichförmiges und reproduzierbares Produkt und eine stabile Chargenproduktion ist möglich.

In vitro konnte in Mixed Lymphocyte Assay eine effiziente Reduktion der Proliferation von Lymphozyten sowie eine im Vergleich zu bisherigen mesenchymalen Stromazell-Produkten (MSC), eine vielfache Reduktion von inflammatorischen Zytokinen dargestellt werden. Im Gegensatz zu konventionell hergestellten MSCs aus einem einzelnen Spender, waren diese Ergebnisse durch den hohen Standardisierungsgrad reproduzierbar und implizieren durch eine Anreicherung von spezifischen Mediatoren eine gleichbleibende effektive Unterdrückung von Entzündungsreaktionen.

Durch das beschriebene einzigartige biologische Verhalten dieser neuen Präparation MSC-FFM (spezielle Zellselektion) welches sowohl durch lösliche Faktoren, als auch durch zellvermittelte Effekte induziert wird, konnte das ausgezeichnete immunmodulatorische Potential dargestellt werden, durch welches sich die Zellen von herkömmlichen MSC Präparaten abgrenzen lassen. Wie im Folgenden dargestellt, konnte die außergewöhnliche Effektivität von MSC-FFM () auch in der klinischen Anwendung dargestellt werden.

Klinische Daten

Mit Obnitix® wurden bislang 69 Patienten mit akuter steroid-refraktärer aGVHD (n=20, 29%) oder therapierefraktärer aGVHD (n=49, 71%) (definiert als Nichtansprechen auf die Behandlung mit mehr als zwei Immunsuppressiva) behandelt. 19 Patienten waren unter 6 Jahre alt, 29 Patienten zwischen 6 und 16 Jahre, 3 Patienten zwischen 16 und 18 und 18 Patienten waren bei Beginn der Behandlung über 18 Jahre alt (Range 0,5 Jahre bis 66 Jahre). Die Patienten wurden wegen maligner (74%) oder nicht-maligner Erkrankungen (26%) transplantiert und erlitten eine behandlungsrefraktäre aGVHD Grad II (4%), III (36%) oder IV (60%). Die Behandlungen fanden an 19 Transplantationszentren in Deutschland, Ungarn, Israel, Norwegen, Saudi-Arabien

NUB Antrag 2017/2018 Obnitix®

und Großbritannien statt. Die Patienten erhielten Obnitix® mit $1-2 \times 10^6$ Zellen/kg ein bis maximal viermal im Abstand von jeweils 7 Tagen.

Behandlungsergebnisse:

Insgesamt wurde bei 59/69 Patienten (86%) ein Ansprechen erreicht, wobei bei 42/69 Patienten (61%) eine vollständige Remission (CR) und bei 17/69 Patienten (25%) eine deutliche Besserung um mindestens einen GVHD Grad (PR) erreicht werden konnte. 10/69 Patienten (14%) sprachen nicht an (NR) und verstarben. Bei einem frühzeitigen Einsatz von Obnitix® bei steroid-refraktären Patienten (definiert als Ausbleiben einer Besserung nach 5-tägiger Steroidgabe) (n=20) sprachen 20/20 Patienten (100 %) an. Dabei erreichten 16/20 Patienten (80%) eine CR und 4/20 Patienten (20%) eine PR.

Von den 49 Patienten mit einer therapierefraktären GVHD sprachen insgesamt 39 Patienten an (80%); dabei erreichten 26/49 Patienten (53%) eine CR und 13/49 Patienten (27%) eine PR; 10/49 Patienten (20%) sprachen nicht auf die Therapie an und verstarben. Insgesamt waren ein Jahr nach Beginn der Behandlung 71% aller Patienten am Leben; die Wahrscheinlichkeit an GVHD assoziierten Komplikationen zu versterben lag bei diesen Hochrisikopatienten bei 30% (Bader et al., Blood 2017 (ASH abstract), wohingegen die GVHD-assoziierte Mortalitätsrate bei steroidrefraktären Patienten mit aGVHD III und IV nach publizierten Daten zwischen 50-80% liegt (Martin et al. BBMT, 2012).

Klinische Sicherheit:

Bei keinem der behandelten Patienten traten schwere Nebenwirkungen auf.

Bei 1/69 Patienten wurde Übelkeit beobachtet, 1/69 Patienten litten nach der Applikation von Obnitix® unter Kopfschmerzen (DSUR an Paul-Ehrlich-Institut vom August 2017).

Handhabung und Anwendung:

Obnitix® kann eingefroren und zu einem späteren Zeitpunkt aufgetaut und verwendet werden oder aber auch direkt nach der *ex vivo* Expansion verabreicht werden. Obnitix® wird viermal an Patienten gegeben, die unter einer schweren steroid-refraktären aGVHD leiden.

Fazit

Die meisten Erfahrungen bestehen bei Patienten, die nach einer allogenen Stammzelltransplantation eine schwere aGVHD Grad III bis IV entwickeln und auf die bisherigen Therapien (Steroide und ggf. andere Immunsuppressiva) nicht ansprechen. Obnitix® erreicht über verschiedene Wege eine T-Zell-Suppression und induziert durch die Unterdrückung von proinflammatorischen Botenstoffen zusätzlich sehr potente antientzündliche Effekte bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit.

Anmerkung:

Das Produkt Obnitix® wurde aufgrund vielversprechender präklinischer und klinischer Ergebnisse vom Paul Ehrlich Institut mit einer Ausnahmegenehmigung nach §4b für den Verkauf in Deutschland zugelassen (Genehmigungsnummer: PEI: A.11748.01.1). Zudem ist das Herstellungsverfahren durch das europäische Patent EP2975118 B1 gesichert.

Insofern handelt es sich um ein Arzneimittel (Arzneimittel für neuartige Therapien – advanced therapy medicinal product – ATMP) und nicht um ein Medizinprodukt (gemäß § 137h SGB V).

1.6 Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?

8-863.0 periphere mesenchymale Stromazelltherapie

1.7 Anmerkungen zu den Prozeduren

NUB Antrag 2017/2018 Obnitix®

Die Termini mesenchymale Stammzelle und mesenchymale Stromazelle bezeichnen die gleiche Art von Zellen. Unterschiede in der Bezeichnung sind auf die unklaren Eigenschaften der Zellen zurückzuführen. Grundsätzlich können MSC leicht expandiert werden und in verschiedene Zelltypen ausdifferenzieren und weisen daher Eigenschaften von Stammzellen auf. Dennoch fehlen einige Erkenntnisse bezüglich ihres Differenzierungspotentials, der Mechanismen der Selbsterneuerung sowie ihre In-vivo-Eigenschaft und Herkunft. Aufgrund dessen wurde die ursprüngliche Bezeichnung als mesenchymale Stammzelle zunehmend in Frage gestellt und es hat sich die Bezeichnung mesenchymale Stromazelle etabliert. Da beide Bezeichnungen austauschbar sind, ist die OPS Verschlüsselung „periphere mesenchymale Stammzelltherapie“ für das Produkt MSC-FFM (Obnitix®) passend.

2.1 Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?

Obnitix® wird zusätzlich zur konventionellen Therapie mit Immunsuppressiva (Cyclosporin A, Prednisolon u.A.) zur Behandlung einer steroidrefraktären, akuten GvHD-Reaktion (Grad II-IV) (ICD-Kode T86.01 bzw. T86.02) bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation angewendet.

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

Gabe von mesenchymalen Stromazellen Frankfurt (MSC-FFM, Obnitix®) ist eine neue Behandlungsmethode für Patienten mit einer schweren, lebensbedrohlichen Erkrankung, bei denen die bisherigen Medikamente versagt haben und die Patienten ohne dieses neue Medikament mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit versterben. Es ist somit eine Ergänzung und keine Ablösung einer Methode.

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

Die Neuheit des Produktes liegt in den spezifischen Eigenschaften von Obnitix®. Mit dem Produkt ist es erstmalig gelungen, das immunmodulatorische Potential von mesenchymalen Stromazellen durch ein standardisiertes Verfahren gleichbleibend mit hoher Effektivität gewährleisten zu können. Dadurch kann ein konsistenter therapeutischer Erfolg erzielt werden.

Entsprechend der im Abschnitt „Beschreibung der Methode“ detailliert beschriebenen vielversprechenden *in vitro* Ergebnisse wurde in der Klinik eine außergewöhnliche Wirksamkeit festgestellt. Die Ansprechrate bei steroidrefraktären aGvHD Patienten lag bei 100 % (20/20) mit einer CR bei 80 % der Patienten (16/20). Bei therapie-refraktären Patienten lag die Ansprechrate bei 80 % (39/49) mit einer CR bei 53 % der Patienten (26/49). Das Gesamtüberleben nach einem Jahr lag bei 69 %.

96 % der Patienten litten unter schwerer steroid- oder therapie-refraktärer aGvHD (Grad III oder IV). Angesichts der in der Literatur angegebenen Prognose für das Gesamtüberleben von Patienten mit aGvHD Grad III-IV von 0 - 43 % nach 1 bis 3 Jahren (Jamani Bone Marrow Transplant. 2013 Oct), sind die dargestellten Ergebnisse bemerkenswert und heben die klinische Relevanz dieses neuartigen Zellprodukts aufgrund der klinischen Wirksamkeit und des günstigen Nebenwirkungsprofils hervor.

2.4 Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?

Die Behandlung mit Obnitix® führt dazu, dass mehr Patienten diese schwere Komplikation überleben werden und auch früher das Krankenhaus verlassen können. Genaue Zahlen liegen nur in Einzelfällen vor.

3.1 Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?

2016

NUB Antrag 2017/2018 Obnitix®

3.2 Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?

Am 17.8.2016 ist das Präparat im Rahmen einer §4b Ausnahmegenehmigung nach AMG durch das Paul-Ehrlich-Institut zugelassen worden. (Genehmigungsnummer: PEI: A.11748.01.1).

3.3 Wann wurde die Methode in Ihrem Krankenhaus eingeführt?

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

In 19 Kliniken, die allogene Stammzelltransplantationen durchführen.

3.5 Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2016 oder in 2017 mit dieser Methode behandelt?

In 2016

N=

In 2017

N=

3.6 Wieviele Patienten planen Sie im Jahr 2018 mit dieser Methode zu behandeln?

N=

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)?

Laut Fachinformation werden 4 Applikationen (Tag 1, 8, 15, 22) mit $1-2 \times 10^6$ Zellen/Kg intravenös verabreicht.

Es stehen Packungsgrößen Obnitix® 30 (Transfusionskonserven mit 30×10^6 Zellen), Obnitix® 60 (Transfusionskonserven mit 60×10^6 Zellen) und Obnitix® 90 (Transfusionskonserven mit 90×10^6 Zellen) zur Verfügung.

Das anwendungsfertige Präparat Obnitix® 30 kostet 10.500€ pro Bag (Eine Transfusionskonserven enthält 30×10^6 Zellen).

Das anwendungsfertige Präparat Obnitix® 60 kostet 21.000€ pro Bag (Eine Transfusionskonserven enthält 60×10^6 Zellen).

Das anwendungsfertige Präparat Obnitix® 90 kostet 31.500€ pro Bag (Eine Transfusionskonserven enthält 90×10^6 Zellen).

Die Gesamtkosten betragen damit je nach Patientengewicht:

Kinder (bis 30 kg): 4 x 1 Bag a 30 Mio MSC 42.000€.

Erwachsene (bis 60kg): 4 x 1 Bag a 60 Mio MSC 84.000€

Erwachsene (über 60kg): 4 x 1 Bag a 90 Mio MSC 126.000€

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

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

A61A

A61B

A36A

A36B

NUB Antrag 2017/2018 Obnitix®

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

Da die Zulassung erst 2016 erfolgte, liegen bisher aus den Kalkulationshäusern keine ausreichenden Kostendaten für den Einsatz vor.

Fälle mit akuter Graft-versus-Host-Disease (Grad II-IV) (Hauptdiagnose ICD-Kode T86.01 bzw. T86.02) finden sich laut Report-Browser 2017 hauptsächlich in den DRGs A61B, A61A, A36B, A36A). Die zusätzlichen Kosten von ca. 42.000 € - 126.000€ pro Therapie übersteigen die in den betreffenden DRG-Kostenmodulen ausgewiesenen Kosten deutlich. Insofern ist die Therapie durch die Fallpauschalen bisher nicht sachgerecht abgebildet bzw. refinanziert.

Die Methode stellt bei Patienten, bei denen die bisherigen Medikamente versagt haben, eine alternativlose, ultimative Therapie dar, ohne die die Patienten mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit versterben. Wie unter „Beschreibung der Methode“ erläutert ist die dargestellte Therapie insbesondere bei Kindern erforderlich. Da die Methode ausschließlich von Krankenhäusern, die allogene Stammzelltransplantationen durchführen, angewandt wird, liegt eine Schieflage bei der Leistungserbringung vor.

Aus all diesen Gründen ist eine interimswise Zusatzfinanzierung mit Hilfe eines NUB-Entgelts notwendig, welches die Vergabe von NUB-Status 1 erfordert.