



**Bitte beachten Sie: Wenn Sie damit einverstanden sind, dass die Seiten 2 und 3 mitveröffentlicht werden, setzen Sie bitte das entsprechende Häkchen auf Seite 2 bzw. Seite 3. Sollten Sie nicht damit einverstanden sein, wird der Vorschlag ab Seite 4, also ab hier, veröffentlicht.**

**3. Prägnante Kurzbeschreibung Ihres Vorschlags (max. 85 Zeichen inkl. Leerzeichen) \***

OPS für den Einsatz ABCB5+ mesenchymaler Stammzellen bei chronisch-venösen Ulzera.

**4. Mitwirkung der Fachverbände \***

(siehe **Hinweise** am Anfang des Formulars)

- Es liegen keine schriftlichen Erklärungen über die Unterstützung des Vorschlags oder Mitarbeit am Vorschlag seitens der Fachverbände vor.
- Dem BfArM werden zusammen mit dem Vorschlag schriftliche Erklärungen über die Unterstützung des Vorschlags oder Mitarbeit am Vorschlag seitens der folgenden Fachverbände übersendet.

Bitte entsprechende Fachverbände auflisten:

**5. Der Vorschlag betrifft ein Verfahren, das durch die Verwendung eines bisher nicht spezifisch kodierbaren Medizinproduktes charakterisiert ist \***

- Nein
- Ja

**a. Name des Medizinproduktes und des Herstellers (Ggf. mehrere. Falls Ihnen ähnliche Produkte bekannt sind, führen Sie diese bitte auch auf.)**

**b. Datum der letzten CE-Zertifizierung und Zweckbestimmung laut Gebrauchsanweisung**



## 6. Inhaltliche Beschreibung des Vorschlags \*

(ggf. inkl. Vorschlag für (neue) Schlüsselnummern, Klassentitel, Inklusiva, Exklusiva, Hinweise und Klassifikationsstruktur; bitte geben Sie ggf. auch Synonyme und/oder Neuordnungen für das Alphabetische Verzeichnis an)

Zur Dokumentation einer neuen Therapie bei chronisch-venösen Ulcera (CVU) wird die Schaffung eines neuen OPS im Kapitel 8-863 "Allogene Stammzelltherapie" vorgeschlagen:

8-863.1 Lokal applizierte ABCB5+ mesenchymale Stammzelltherapie

Hinweis: Ein gegebenenfalls durchgeführtes Debridement ist gesondert zu kodieren (5-896 ff, 8-192 ff)

## 7. Problembeschreibung und Begründung des Vorschlags

### a. Problembeschreibung \*

#### Patientenkollektiv

Chronisch-venöse Ulzera (CVU) sind typischerweise Ulcera an den Unterschenkeln, die gemäß der Definition der aktuellen AWMF-Leitlinie (Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e.V.: Leitlinienreport 091-001) unter optimaler Therapie innerhalb von 3 Monaten keine Heilungstendenz zeigen oder innerhalb von 12 Monaten nicht komplett abgeheilt sind. Die zugrundeliegende Ursache der CVU ist eine chronische Beinveneninsuffizienz und die CVU sind eine der schwerwiegendsten Folgeerscheinungen dieser Veneninsuffizienz. Die Ulcera treten vor allem am Unterschenkel und im Bereich des Knöchels auf. Anders als akute Wunden können CVUs nicht die normalen Schritte der Wundheilung durchlaufen, welche über Rückgang der lokalen Entzündung, Neovaskularisierung und Re-Epithelialisierung schließlich zum Wundverschluss führen. Stattdessen sind therapie-resistente CVU-Wunden in einem chronischen Entzündungszustand gefangen, welcher sich durch die Ansammlung von aktivierten M1-Makrophagen auszeichnet, die wiederum die Chronifizierung weiter anfeuern.

Risikofaktoren für das Auftreten von CVU sind unter anderem ein höheres Alter, eine tiefe Beinveneninsuffizienz, abgelaufene Beingeschwüre, eine abgelaufene tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie, eine familiäre Vorgeschichte einer chronischen Veneninsuffizienz, ein höherer Body-Mass-Index, muskuloskeletale Erkrankungen der unteren Extremitäten und/oder körperliche Inaktivität.

Die Patienten haben Schmerzen, es kann im Krankheitsverlauf zu Wundinfektionen mit schwerwiegenden sekundären Folgen kommen und die Patienten sind in ihrer Lebensqualität sehr stark eingeschränkt sowie oft lange Zeit arbeitsunfähig.

CVU sind für jeden Patienten, der darunter leidet, eine große persönliche Belastung. Wie im Übersichtsartikel von (Green et al. 2014) zusammengefasst, treffen die Patienten nicht nur körperliche sondern auch psychosoziale Folgen der Erkrankung: Schmerzen wurden als das schlimmste Symptom beschrieben, das die Mobilität, den Schlaf sowie den Alltag der Patienten erheblich beeinträchtigt. Darüber hinaus litten die Patienten sehr unter ihrem Wundexsudat mit dem damit verbundenen teils üblen Wundgeruch, der zu nassen Schuhen, nasser Bettwäsche und sozialem Unbehagen führt. Diese Einschränkungen führen oft dazu, dass die Patienten nicht arbeitsfähig sind, soziale Kontakte meiden und häuslich isoliert bleiben. Die meisten Patienten sahen die erhebliche Veränderung ihres Lebensablaufs und -qualität aufgrund der Wunde(n). Die Patienten hatten die Hoffnung, dass sich ihre Lebensqualität nach der Wundheilung bessern würde (Green et al. 2014).

Wie in (Brem, Kirsner und Falanga 2004) veröffentlicht, gibt es auch viele Komplikationen, die mit venösen Ulzera assoziiert sind, wie z. B. Schonhaltung, Schmerzen, Wundinfektionen (Wundrose, Weichteilinfekt), sekundäre maligne Tumore und irritativ-toxische oder allergische Kontaktekzeme in der Wundumgebung. Die Schmerzen können zu Schon- bzw. Fehlhaltungen beim Gang führen, die

wiederum zu einer Wadenmuskelatrophie und/oder sekundären Haltungsschäden mit weiterer Geheinschränkung des Patienten führen (Smith et al. 2000). Obwohl die Wundinfektionskontrolle ein Hauptaugenmerk bei der Behandlung von CVUs ist (Marston et al. 2016), infizieren sich die Wunden immer noch, was dann zu sekundären Lymphödemem mit Stauungsdermatitis und/oder Dermatoliposklerose führen kann. Dieser "Circulus vitiosus" behindert in der Regel die Abheilung bzw. legt den Grundstein für eine Befundverschlechterung mit Auftreten von neuen CVUs (Patel, Llewellyn und Harding 2001).

Die Belastung durch chronische Wunden beeinträchtigt den Patienten in der Regel stark und über einen langen Zeitraum. Insgesamt handelt es sich um ein multimorbides Patientenkollektiv.

In industrialisierten Ländern wird die Gesamtprävalenz (geheilte oder noch offene Ulcera) in der erwachsenen Bevölkerung auf 1% geschätzt, bei einer Prävalenz von Patienten mit derzeit offenen Ulcera von ca. 0,1%.

#### Bisher verfügbare Therapien

Zurzeit gibt es keine definitiv wirksamen topischen oder systemischen Präparate oder Therapien, die zu einer vollständigen Heilung von CVUs führen. Aktuelle Leitlinien empfehlen Kompressionstherapie, zusammen mit Débridement/Wundreinigung und dem Erhalt einer feuchten Wundumgebung als Standard-of-Care. Bei ausbleibenden Behandlungserfolg kommen für stark betroffene Patienten große operative Eingriffe in Vollnarkose in Betracht, wie z.B. Spalthauttransplantationen oder eine gestielte Schwenklappenplastik.

Unter Standard-of-Care heilen die meisten CVUs ab, aber ein Teil der Wunden heilt auch bei optimaler Therapie oft über viele Jahre hinweg nicht. Nach 5 Jahren sind etwa 8% der CVUs nicht verheilt (Callam et al. 1987).

#### Neue Therapie

Da für diese therapie-resistenten CVUs keine der bekannten Behandlungen zu einer Wundheilung führt, ist die medizinische Notwendigkeit für eine neue Therapie sehr hoch. Eine solche Behandlungsalternative steht nun zur Verfügung.

Bei dem neuen Therapieansatz wird ein auf allogenen ABCB5-positiven mesenchymalen Stammzellen basierendes, hochreines, homogenes Zelltherapeutikum verwendet. Ausgangsmaterial sind Stammzellen, die durch menschliche Spenderhaut in einem patentierten Verfahren gewonnen und selektiv vermehrt werden. Die Stammzellen bzw. das Therapeutikum wirken antiinflammatorisch (basierend auf einem M1/M2-Makrophagenswitch) und zeigen eine angiogenetische Wirkung.

Die Patienten erhalten vor der Applikation des Zelltherapeutikums eine Wundreinigung bzw. gegebenenfalls ein leichtes Débridement. Im Anschluss daran erfolgt die lokale Applikation in Form eines Auftropfens des Zelltherapeutikums in bzw. auf die Wundfläche, die danach mittels eines Verbands abgedeckt wird.

Das Volumen des Therapeutikums bzw. die verwendete Menge an Zellen wird an die Größe der zu versorgenden Wunde angepasst. Das Zelltherapeutikum wird nach patienten- bzw. wundindividueller Situation auf die jeweilige Bestellung vorkonfektioniert geliefert.

Aufgrund der Multimorbidität der Patienten ist eine stationäre Versorgung der Patienten regelmäßig zu erwarten.

In der klinischen Phase I/IIa Studie konnten die Sicherheit sowie eine gute Verträglichkeit gezeigt werden. 12 Wochen nach dem Auftragen der ABCB5-positiven Stammzellen zeigte sich ein medianer Wundverschluss der eingeschlossenen 31 CVU-Patienten von 75,6%. Betrachtet man die Respondergruppe, d.h. die Patienten, die definitionsgemäß mindestens einen Wundverschluss von 30% nach 12 Wochen aufwiesen (70% der Patienten), so betrug der Wundverschluss 86,6% nach 12 Wochen mit einigen vollständigen und stabilen Wundverschlüssen.

#### Verfügbarkeit

Das gegenständliche Arzneimittel ist als neuartiges Zelltherapeutikum (ATMP) klassifiziert. Es wird voraussichtlich ab Q2 2021 außerhalb klinischer Studien, auf Basis einer Ausnahmegenehmigung nach § 4b des Arzneimittelgesetzes, in Deutschland zur Verfügung stehen.



Aus Gründen der Dokumentation des Einsatzes und Relevanz für die Weiterentwicklung der Entgeltsysteme, wird für das Verfahren ein spezifischer OPS benötigt.

Quellen:

- Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e. V.: Leitlinienreport - Lokalthherapie chronischer Wunden bei Patienten mit den Risiken periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, chronische venöse Insuffizienz. Erstellt 06.2012. Abruf am 19.02.2021. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/091-001m\\_S3\\_Lokalthherapie\\_chronischer\\_Wunden\\_2012-ungueltig.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-001m_S3_Lokalthherapie_chronischer_Wunden_2012-ungueltig.pdf)
- Brem, H., R. S. Kirsner, and V. Falanga. 2004. 'Protocol for the successful treatment of venous ulcers', *Am J Surg*, 188: 1-8.
- Callam, M. J., D. R. Harper, J. J. Dale, and C. V. Ruckley. 1987. 'Chronic ulcer of the leg: clinical history', *Br Med J (Clin Res Ed)*, 294: 1389-91.
- Green, J., R. Jester, R. McKinley, and A. Pooler. 2014. 'The impact of chronic venous leg ulcers: a systematic review', *J Wound Care*, 23: 601-12.
- Marston, W., J. Tang, R. S. Kirsner, and W. Ennis. 2016. 'Wound Healing Society 2015 update on guidelines for venous ulcers', *Wound Repair Regen*, 24: 136-44.
- Patel, G. K., M. Llewellyn, and K. G. Harding. 2001. 'Managing gravitational eczema and allergic contact dermatitis', *Br J Community Nurs*, 6: 394-406.
- Smith, J. J., M. G. Guest, R. M. Greenhalgh, and A. H. Davies. 2000. 'Measuring the quality of life in patients with venous ulcers', *J Vasc Surg*, 31: 642-9.

**b. Inwieweit ist der Vorschlag für die Weiterentwicklung der Entgeltsysteme relevant? \***

Es existiert derzeit kein OPS, der die neue Therapie abbilden könnte. Gleichzeitig geht die neue Therapie mit Kosten einher, die im DRG-System bislang nicht berücksichtigt sind (vgl. Abschnitte 7e/f). Eine korrekte Abbildung und Kalkulation der Behandlung im DRG-System wird nur möglich sein, wenn ein spezifischer OPS-Kode geschaffen wird. Die Aufnahme des vorgeschlagenen OPS würde eine entsprechende Berücksichtigung ab 2022 ermöglichen und die Dokumentation, Abbildung und künftig die sachgerechte Finanzierung des Verfahrens sicherstellen.

**c. Verbreitung des Verfahrens \***

- Standard (z.B., wenn das Verfahren in wissenschaftlichen Leitlinien empfohlen wird)
- Etabliert (z.B., wenn der therapeutische Stellenwert in der Literatur beschrieben ist)
- In der Evaluation (z.B., wenn das Verfahren neu in die Versorgung eingeführt ist)
- Experimentell (z.B., wenn das Verfahren noch nicht in die Versorgung eingeführt ist)
- Unbekannt

**d. Angaben zu Leitlinien, Literatur, Studienregistern usw. (maximal 5 Angaben)**

Riedl et al. "ABCB5+ dermal mesenchymal stromal cells with favorable skin homing and local immunomodulation for Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa treatment". Stem Cells (pre-Publication).

Kerstan et al. 2020. Ex vivo-expanded highly pure ABCB5 + mesenchymal stromal cells as Good Manufacturing Practice-compliant autologous advanced therapy medicinal product for clinical use: process validation and first in-human data. Cytotherapy. 2021 Feb;23(2):165-175. doi: 10.1016/j.jcyt.2020.08.012. Epub 2020 Oct 1.

VanDer Beken et al. 2019. Newly Defined ATP-Binding Cassette Subfamily B Member 5 Positive Dermal Mesenchymal Stem Cells Promote Healing of Chronic Iron-Overload Wounds via Secretion of Interleukin-1 Receptor Antagonist. Stem Cells. 2019 Aug;37(8):1057-1074. doi: 10.1002/stem.3022. Epub 2019 May 13.

Ballikaya et al. 2020. Process data of allogeneic ex vivo-expanded ABCB5 + mesenchymal stromal cells for human use: off-the-shelf GMP-manufactured donor-independent ATMP. Stem Cell Res Ther. 2020 Nov 16;11(1):482. doi: 10.1186/s13287-020-01987-y.

Tappenbeck et al. 2019. In vivo safety profile and biodistribution of GMP-manufactured human skin-derived ABCB5-positive mesenchymal stromal cells for use in clinical trials. Cytotherapy. 2019 May;21(5):546-560. doi: 10.1016/j.jcyt.2018.12.005. Epub 2019 Mar 14.

**e. Kosten (ggf. geschätzt) des Verfahrens \***

Die Kosten der Behandlungsepisode ergeben sich aus dem gegebenenfalls durchgeführten Débridement, den Kosten des Zelltherapeutikums, der stationären Nachsorge bzw. Nachbeobachtung und die dabei anfallenden Aufwände für Personal, weitere Sachkosten und Infrastruktur.

Die derzeit am häufigsten ausgelöste DRG bei Fällen mit einer relevanten Hauptdiagnose (z.B. I87.21) aber ohne durchgeführte operative Maßnahmen, ist die DRG F64Z (vgl. InEK DRG Browser 2018\_2019 bzw. InEK aDRG Report Browser 2021). Diese DRG ist im Sinne der DRG-Erlöse mit Kosten von 843,75 € (1 Tag Verweildauer), 1627,50 € (2 Tage Verweildauer) bzw. 2411,25 € (3 bis 15 Tage Verweildauer) assoziiert (jeweils aDRG-Erlös mit Basisfallwert 3.750,00 €). Hinzu kommen die Pflegeentgelte in Abhängigkeit der Verweildauer. In der Kalkulation der DRG sind praktisch keine Arzneimittelkosten berücksichtigt (InEK aDRG Report Browser 2021, Kostenarten 4a/4b: < 100 €).

Die zusätzlichen Kosten des Zelltherapeutikums belaufen sich allerdings auf ein Vielfaches der Erstattungssumme der Fallpauschale.

Diesen initialen, stationären Gesamtkosten stehen jedoch potenziell Einsparungen für das Gesundheitssystem gegenüber. Mit dem Behandlungserfolg der neuen Therapie können andere, oft über einen langen Zeitraum angewandte, für den Patienten belastende und nicht zur Heilung führende Behandlungsoptionen, Behandlungen der Komplikationen einer CVU (z.B. rezidivierende, stationär behandlungsbedürftige Wundinfektionen bis hin zur Sepsis oder auch ggf. einer notwendigen Amputation) und allgemein die Inanspruchnahme von Leistungen im Gesundheitswesen vermieden werden. Darüber hinaus steht den monetären Aufwänden die Rückgewinnung eines signifikanten Niveaus an Lebensqualität der Patienten gegenüber.

**f. Kostenunterschiede (ggf. geschätzt) zu bestehenden, vergleichbaren Verfahren (Schlüsselnummern) \***

Ausgehend von einer kurzen, stationären Behandlung und der bei CVU-Fällen regelmäßig ausgelösten DRG F64Z, belaufen Sie die Unterschiede gegenüber den in der DRG bereits abgebildeten Kosten auf die Kosten des Zelltherapeutikums (vgl. Abschnitt 7e).

**g. Fallzahl (ggf. geschätzt), bei der das Verfahren zur Anwendung kommt \***

Die für das neue Verfahren relevanten Fällen (vgl. Abschnitt 7a – Beschreibung des Patientenkollektivs) beschränken sich auf eine Teilmenge aller Patienten mit CVU, d.h. die therapieresistenten Ulcera. Während die Zahl der jährlich stationär behandelten Patienten mit einer relevanten Haupt- oder Nebendiagnose „CVU“ (ohne weitere Differenzierung hinsichtlich Therapieresistenz) im fünfstelligen Bereich liegt (Quelle: InEK DRG Browser 2018\_2019), wird das neue Verfahren ausschließlich nach sorgfältiger Indikationsstellung in auf die Behandlung (chronischer) Wunden spezialisierten Kliniken zum Einsatz kommen. Vor diesem Hintergrund ist unmittelbar nach Verfügbarkeit des Zelltherapeutikums zunächst von wenigen Fällen p.a. auszugehen.

**h. Inwieweit ist der Vorschlag für die Weiterentwicklung der externen Qualitätssicherung relevant? \***

(Vorschläge, die die externe Qualitätssicherung betreffen, sollten mit der dafür zuständigen Organisation abgestimmt werden.)

Nicht relevant.

**8. Bisherige Kodierung des Verfahrens**

(Bitte nennen Sie, falls möglich, die Codes, die aus klassifikatorischer Sicht unabhängig vom Ergebnis der Gruppierung in Entgeltsystemen zurzeit für das Verfahren anzugeben sind)

Bislang steht kein OPS für die lokale Applikation einer ABCB5+ Stammzellentherapie zur Verfügung. Die nächstliegenden OPS mit einem abweichenden Anwendungshintergrund sind die Codes des Kapitels 8-863 bzw. 8-863.0\*.

**9. Sonstiges**

(z.B. Kommentare, Anregungen, Literaturangaben bitte ausschließlich unter 7.c. aufführen)

-