**NUB-Antrag für Lutathera**

**Achtung:** Diese Hilfestellung ist **NICHT** zum direkten Einreichen beim InEK gedacht!

Anträge können nur noch über das **InEK-Datenportal** (<https://daten.inek.org/>) eingereicht werden. Hierzu müssen Sie sich vorab registriert haben. Weitere Informationen dazu finden Sie unter: <http://g-drg.de/cms/InEK_Datenportal>

Sie können jedoch die hier aufgeführten Informationen zur Erstellung Ihres eigenen Antrags nutzen.

**Blatt: Beschreibung:**

Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode:

Nuklearmedizinische Therapie mit arzneimittelrechtlich zugelassenem Lu-177-Oxodotreotide

Alternative Bezeichnung(en) der Methode

Handelsname Lutathera®

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

Nein

Wurde für diese angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode von Ihrem Krankenhaus bereits vor dem 01.01.2018 eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHEntgG an das InEK übermittelt?

bitte ergänzen

Beschreibung der neuen Methode

Neuroendokrine Tumoren zeigen eine Überexpression von Somatostatin-Rezeptoren. Lu-177-DOTA-konjugierten Somatostatinanaloga koppeln nach systemischer Applikation an diese Rezeptoren und es erfolgt eine vom Lutetium-177 ausgehenden Betastrahlung Somatostatin-Rezeptor-positiven Tumorgewebes. Das Therapieziel ist eine Hemmung/Verlangsamung des Wachstums bzw. auch eine Reduktion von Tumorzellen, z.B. in Leber- und Lymphknotenmetastasen.

Die Therapie erfolgt bislang mit individuell nach § 13 Abs. 2b AMG von Ärzten hergestellten Lu-177-DOTA-konjugierten Somatostatinanaloga. Neben Oxodotreotide (DOTATATE) kommen auch andere Moleküle (HA-DOTATATE, DOTATOC) und vereinzelt auch andere radioaktive Isotope (z.B. Yttrium-90, Actinium-227) zum Einsatz. Die Aktivität und damit Strahlendosis der verschiedenen zulassungsfreien Präparate aus Eigenherstellung ist nicht standardisiert. Ebenso kann die Zahl der Therapien und die Dauer der Intervalle zwischen den Zentren, die die Therapien durchführen, schwanken. Es ist davon auszugehen, dass eine Vielzahl unterschiedlicher Therapieprotokolle existiert.

In einer zweiarmigen multizentrischen randomisierten offenen Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der Lutathera-Therapie bei 229 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren des mittleren Gastrointestinaltraktes gezeigt (NETTER-1-Studie, Strosberg et al., N Engl J Med 2017;376:125-35). Der Vergleich erfolgte gegenüber der intramuskulären Gabe von Somatostatin-Analoga. Die publizierten Daten zeigen eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (Lutathera-Arm: 65,2% nach 20 Monaten; Kontroll-Arm: 10,8%) sowie eine signifikant bessere Ansprechrate (Lutathera-Arm: 18%; Kontroll-Arm: 3%; p<0,001). Die publizierten Überlebensdaten der geplanten Interimsanalyse zeigen signifikant weniger Todesfälle im Lutathera-Arm (14 von 116 Patienten) als im Kontrollarm (26 von 113 Patienten), p=0,004. Grad 3 oder 4 Neutropenie, Thrombozytopenie und Lymphopenie wurden bei 1%, 2% bzw. 9% der Lutathera-Patienten beobachtet gegenüber keiner Hämatotoxizität in der Kontrollgruppe.

Die empfohlene Therapie mit Lutathera® bei Erwachsenen besteht aus vier Infusionen mit einer Aktivität von jeweils 7,4 GBq. Das empfohlene Intervall zwischen den einzelnen Applikationen der Therapie beträgt 8 Wochen und kann im Falle von therapiebedingter Toxizität auf bis zu 16 Wochen ausgedehnt werden.

Seit der Zulassung ist damit nun ein Produkt erhältlich, für das

1. ein festes Therapieschema mit standardisierter Aktivität existiert
2. der Nachweis einer Überlebenszeitverlängerung im Vergleich zur Therapie mit Somatostatin-Analoga in einer randomisierten Phase-III-Studie erbracht wurde (Evidenz, Zusatznutzen)
3. von einer höheren Arzneimittelqualität ausgegangen werden kann, da es unter Zulassung und damit arzneimittelrechtlicher Herstellungserlaubnis zentral hergestellt wird und damit alle regulatorischen Erfordernisse erfüllt. Der pharmazeutische Hersteller ist für die Arzneimittelqualität und –sicherheit verantwortlich.

Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?

8-530.60

Anmerkungen zu den Prozeduren

Der OPS-Kode 8-530.60 unterscheidet nicht zwischen Therapien mit dem zugelassenen Arzneimittel Lutathera® und in der Aktivität und damit Strahlendosis sowie Herstellung heterogenen Rezepturarzneimitteln, die nach § 13 Abs. 2b AMG von Ärzten für ihre Patienten selbst hergestellt werden und bislang ausschließlich zum Einsatz kamen. Historische Daten können daher den Einsatz von Lutathera® nicht identifizieren. Auch für 2019 ist keine spezifische Abbildung mit dem OPS möglich. Zusatzkodes analog zum Einsatz von ATMPs (OPS-Klasse 5-936) existieren nicht.

**Blatt: Methodendetails:**

Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?

Lutathera® ist zur Behandlung von nicht resezierbaren oder metastatischen, progressiven, gut differenzierten (G1 und G2) Somatostatinrezeptor-positiven gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP-NETs) bei Erwachsenen zugelassen.

Da es nur wenige Patienten mit GEP-NETs gibt, wurde Lutathera® als Arzneimittel für seltene Leiden („Orphan Drug Designation“) ausgewiesen.

Eine Radiorezeptortherapie mit DOTA-konjugierten Somatostatinanaloga wird in seltenen Fällen auch bei anderen Tumoren mit Somatostatinrezeptorexpression im individuellen Heilversuch einsetzt.

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

Sobald eine sachgerechte Vergütung etabliert wird, wird Lutathera® den bisher üblichen Einsatz von DOTA-konjugierten Somatostatinanaloga aus Eigenherstellung nach §13 Abs. 2b AMG ersetzen. Derzeit geht vom Einsatz von DOTA-konjugierten Somatostatinanaloga aus Eigenherstellung nach §13 Abs. 2b AMG eine haftungsrechtliche Gefahr für die behandelnden Ärzte und Krankenhäuser aus und Patienten müssten eigentlich über das Vorhandensein einer zugelassenen Alternative informiert werden.

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

Insgesamt handelt es sich bei der nuklearmedizinischen Radiorezeptortherapie mit DOTA-konjugierten Somatostatinanaloga bereits um eine innovative Therapie, für die allerdings schon ein Zusatzentgelt etabliert wurde (ZE2018-71). Neu ist, dass erstmalig ein DOTA-konjugiertes Somatostatinanalogon mit standardisierter Aktivität und damit Strahlendosis seine Effektivität in einer randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie bewiesen hat und arzneimittelrechtlich zugelassen wurde. Es liegt die Evidenz für eine Überlebenszeitverlängerung vor und von einem Zusatznutzen kann ausgegangen werden. Die Anzahl der Applikationen und die Aktivität der Strahlendosen der verschiedenen zulassungsfreien Präparate aus Eigenherstellung ist nicht fest vorgegeben und obliegt der Entscheidung des herstellenden Arztes.

Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?

Die stationäre Aufnahme erfolgt in der Regel gezielt zur Infusion mit Lutathera®. Die Therapie darf aus Gründen des Strahlenschutzes nur stationär in spezialisierten Abteilungen (nuklearmedizinische Therapiestationen mit Abwasserabklinganlagen) durchgeführt werden. Die Verweildauer richtet sich nach dem Verlauf der Ortsdosisleistung. Es erfolgen insgesamt vier Therapiezyklen.

Im Vergleich zu der bislang erfolgenden Therapie mit individuell nach § 13 Abs. 2b AMG von Ärzten hergestellten Lu-177-DOTA-konjugierten Somatostatinanaloga ist kein systematischer Einfluss auf die Verweildauer in Bezug auf den einzelnen Aufenthalt zu erwarten. Allerdings variieren die individuell nach § 13 Abs. 2b AMG von Ärzten hergestellten Lu-177-DOTA-konjugierten Somatostatinanaloga in ihrer Aktivität und damit Strahlendosis, so dass im individuellen Fall auch Einflüsse auf die Verweildauer denkbar sein könnten (selten). Ebenso kann aufgrund abweichender Therapieprotokolle die Gesamtverweildauer abweichen. Für die Therapie mit Lutathera® sind in der Regel nur vier stationäre Aufenthalte notwendig.

**Blatt: Kennzahlen:**

Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?

Lu-177-Oxodotreotide in Form von Lutathera® ist theoretisch seit der am 26.09.2017 erteilten Zulassung kommerziell verfügbar. Die Einführung auf den Markt wird zurzeit noch aufgrund der unzureichenden Finanzierung über das ZE2018-71 verhindert.

Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?

Lu-177-Oxodotreotide in Form von Lutathera® wurde am 26.09.2017 durch die EMA zugelassen.

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

bitte ergänzen

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

Es ist prinzipiell von einem Einsatz in allen Krankenhäusern mit therapeutisch-nuklearmedizinischen Abteilungen auszugehen. Es ist mit ca. 600-900 Patienten und damit bis zu 2.400-3.600 Applikationen pro Jahr zu rechnen.

Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2017 und 2018 mit dieser Methode behandelt?

In 2017: 0

In 2018: bitte ergänzen (bitte geben Sie am besten sowohl Patienten als auch Fälle [=Aufenthalte zur Applikation] an)!

Wie viele Patienten planen Sie im Jahr 2019 mit dieser Methode zu behandeln?

bitte ergänzen (bitte geben Sie am besten sowohl Patienten als auch Fälle [=Aufenthalte zur Applikation] an)!

**Blatt: Mehrkosten:**

Entstehen durch die neue Methode Mehrkosten gegenüber dem bisher üblichen Verfahren?

Wenn ja, wodurch?

In welcher Höhe (möglichst aufgetrennt nach Personal- und Sachkosten)?

Lu-177-Oxodotreotide (Lutathera®) wird in der Regel viermalig in achtwöchigen Intervallen jeweils als intravenöse Infusion und einer Aktivität von 7,4 GBq unter Strahlenschutz-Bedingungen appliziert. Die Kosten für eine Einzelinfusion betragen 24.000 € zzgl. 19% MwSt. (28.560 €).

Dahingegen entfallen die Kosten der Eigenherstellung von ca. 3.000 € - 4.000 €. Die Mehrkosten gegenüber der bisherigen Therapie mit nach § 13 Abs. 2b AMG hergestellten Lu-177-DOTA-konjugierten Somatostatinanaloga betragen daher ca. 25.000 € pro Applikation und abgerechnetem stationären Aufenthalt.

In Bezug auf die weiteren Kosten und die DRG-Abbildung ergeben sich keine Unterschiede im Vergleich zur Anwendung von individuell nach § 13 Abs. 2b AMG von Ärzten hergestellten Lu-177-DOTA-konjugierten Somatostatinanaloga auf DRG-Fallebene. Allerdings können die Gesamtmehrkosten aufgrund von Therapieprotokollen mit unterschiedlich häufigen Aufenthalten zur Applikation von den Mehrkosten auf DRG-Fallebene abweichen.

Auf Basis der Daten aus 2016 Kalkulationsdaten (im G-DRG-System 2018) und der Daten nach § 21 KHEntgG (im G-DRG-System 2017), sind im Wesentlichen die drei folgenden G-DRGs betroffen:

G29B (9,9% der Kalkulationsfälle, in § 21-Daten 13%, Rest der Fälle überwiegend Strahlentherapien)

H16B (32,4% der Kalkulationsfälle, in § 21-Daten 34%, Rest der Fälle überwiegend Strahlentherapien)

K15B (57,5% der Kalkulationsfälle, in § 21-Daten nur 42%, Rest der Fälle überwiegend Strahlentherapien)

Die Prozentsätze beziehen sich jeweils auf Inlierfälle.

Da eine Radiorezeptortherapie mit DOTA-konjugierten Somatostatinanaloga in seltenen Fällen auch als individueller Heilversuch in anderen Indikationen einsetzt wird, sind auch folgende G-DRGs mit betroffen: B16B, E03Z (hier 62% der Kalkulationsdaten), M10B, R14Z und R62B. Vereinzelt finden sich auch Fälle (§ 21-Daten) in den G-DRGs G07A, I54B und L12B.

Es ist zu beachten, dass aufgrund der mehrfach erforderlichen Therapien die Fallzahl die Zahl betroffener Patienten um den Faktor vier überschreitet. Verschiebungen im Verhältnis der betroffenen DRGs können damit – bei insgesamt niedriger Fallzahl – schnell auftreten.

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

G29B, H16B, K15B, (B16B, E03Z, M10B, R14Z, R62B, G07A, I54B und L12B)

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

Die Zulassung für Lutathera® erfolgte im September 2017. Der Einsatz erfolgt aufgrund der Vergütungssituation zurückhaltend. Es ist davon auszugehen, dass für 2019 weiterhin die Kosten der Eigenherstellung nach § 13 Abs. 2b AMG mit dem OPS-Kode 8-530.60 assoziiert sind. Eine sachgerechte Abbildung im G-DRG-System 2019 erfolgte nicht.

Das unbewertete Zusatzentgelt (ZE2019-71) besteht auch 2019 unverändert fort. Die vereinbarte Vergütungshöhe orientiert sich historisch an den Kosten der individuell nach § 13 Abs. 2b AMG hergestellte Lu-177-DOTA-konjugierten Somatostatinanaloga. Da es außerhalb der Zulassung von Lutathera® weiterhin Bedarf für den Einsatz von individuell nach § 13 Abs. 2b AMG hergestellten Lu-177-DOTA-konjugierten Somatostatinanaloga geben könnte, könnte es ohne NUB zur Bildung von Mischpreisen für das ZE2019-71 kommen. Solche Mischpreise erscheinen wenig sinnvoll und problematisch in den Entgeltverhandlungen. Des Weiteren entstehen Anreize wegen Unter- und Übervergütungen durch die Auswahl des Produktes im Einzelfall. Hinzu kommt, dass sich das Verhältnis des Einsatzes von Lutathera® im Rahmen der Zulassung einerseits und von Lu-177-DOTA-konjugierten Somatostatinanaloga aus Eigenherstellung außerhalb der Zulassung von Lutathera® andererseits, bei insgesamt geringer Fallzahl und jeweils mehrfachem Einsatz des ausgewählten Produktes kaum prospektiv voraussagen lässt. Mischpreise beinhalten damit ein Risiko für beide Vertragsparteien. Ein additives NUB-Entgelt, das die Differenzkosten zur Eigenherstellung abbildet, würde hingegen die Verhandlungen vor Ort deutlich vereinfachen und Fehlanreize vermeiden helfen.