**NUB-Anfrage nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für LYMPHOSEEK**® **(Tilmanocept)**

# Stammformblatt

**Wird diese Anfrage durch Sie stellvertretend für mehrere Krankenhäuser Ihres Krankenhausverbundes gestellt? Wenn ja, geben Sie bitte die IK-Nummern an**

Krankenhausindividuell auszufüllen.

**Haben Sie externe Hilfestellungen zum Ausfüllen der Formblätter in Anspruch genommen? Wenn ja, geben Sie bitte an, welche Hilfestellung Sie in Anspruch genommen haben.**

Dieser Antrag wurde durch die IMC clinicon (IGES Institut GmbH) und die Firma Norgine GmbH vorformuliert.

# Beschreibung

**Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode**

Sentinel-Lymphknotenbiopsie mittels radioaktiv markiertem (technetium Tc 99m) Tilmanocept (LYMPHOSEEK®)

**Alternative Bezeichnung(en) der Methode**

Tilmanocept (LYMPHOSEEK®)

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

Bitte nein ankreuzen

**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 lnEK übermittelt?** –

ja/nein ankreuzen

**Beschreibung der neuen Methode**

LYMPHOSEEK® (Tilmanocept) ist ein innovativer Radiotracer, welcher spezifisch und zielgerichtet an Rezeptoren gebunden wird, die in Wächterlymphknoten in hoher Zahl vorliegen. Dadurch erreicht die Diagnostik mit dem spezifischen Produkt eine deutlich höhere Zuverlässigkeit und Präzision in der Wächterlymphknoten-Detektion bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, Mammakarzinom und malignem Melanom. Dieses Radiopharmazeutikum der „nächsten Generation“ bietet gegenüber vergleichbaren Methoden besondere Vorteile für den Einsatz bei Sentinel-Lymphknotenbiopsien (SLNB, Sentinel Lymph Node Biopsy).

LYMPHOSEEK® ist das einzige zugelassene Radiopharmazeutikum, das gezielt innerhalb der Wächterlymphknoten bindet (Fachinformation zu LYMPHOSEEK® Stand: September 2017, Agrawal 2015, Azad 2015, Vera 2001).. Diese Eigenschaft verleiht ihm ein hohes Maß an Präzision: Im Vergleich zu Vitalblau-Farbstoff weist es eine signifikant höhere Identifikationsrate auf. In klinischen Phase 3 Studien wurden Wächterlymphknoten bei 98,6 % der Patienten mit Mammakarzinom - Tis, Tx oder T1-T4cN0-Brustkrebs - (Wallace 2013) und 97,4% der Patienten mit T1-T4cN0-Melanom (Sondak 2013) identifiziert. Die Falsch-Negativ-Rate bei Plattenepithelkarzinomen im Mundraum (in T1-T4cN0 Plattenepithelkarzinomen - OSCC, Oral Squamous Cell Carcinoma) liegt bei nur 2,6 % (Agrawal 2015).

Derzeit erhalten bis zu 70-80 % der Patienten mit Mundkrebs im Frühstadium eine elektive Neck-Dissection, eine große Operation, die durch die Nutzung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB) zur Stadienbestimmung vermieden werden könnte (Schmitz 2009, O'Connor 2013, Monroe 2012, Monroe 2014, Schiefke 2009, Murer 2011). LYMPHOSEEK® kann damit einen Nutzenvorteil in der Lymphdrainage von Tumoren am Mundboden (unter der Zunge) im Vergleich zu herkömmlichen Verfahren belegen.

LYMPHOSEEK® kann zudem durch eine kleine Molekülgröße von nur 7 nm einen schnellen Transport von der Injektionsstelle zu den Wächterlymphknoten ermöglichen; weiter wird dadurch der Shine Through-Effekt minimiert (Seim 2016). Die rasche Clearance an der Injektionsstelle in Kombination mit der zielgerichteten Retention im Lymphknoten führt daher zu einem breiten Zeitfenster ab 15 Minuten und bis zu 30 Stunden nach Injektion, in der die Bildgebung und SLNB stattfinden kann. So wird eine flexiblere patientenorientierte Planung und Durchführung von Bildgebung und SLNB (Verkürzung von Warte- und OP-Zeiten für Patienten) ermöglicht.

**Studienlage im Überblick**

LYMPHOSEEK® (Tilmanocept) wurde im Rahmen verschiedenster klinischer Studien hinsichtlich seines Nutzens in der Diagnostik einer lymphogenen Metastasierung evaluiert und mit anderen diagnostischen Verfahren (z.B. Blue dye, [99Tc sulfur colloid]) verglichen (Sondak 2013, Wallace 2013, Baker 2015, Agrawal 2015). Mittels LYMPHOSEEK® (Tilmanocept) wurde eine statistisch signifikant höhere Detektionsrate von befallenen Sentinel-Lymphknoten im Vergleich zu anderen Verfahren erreicht (Sondak 2013, Civantos 2010, Marcinow 2013). Weiterhin konnte beobachtet werden, dass unter Einsatz von [99mTc] Tilmanocept weniger Knoten entnommen werden müssen, um eine lymphatische Metastasierung zu erkennen und dass die auf Basis der Anwendung von [99mTc] Tilmanocept entnommenen Knoten einen höheren prädiktiven Wert aufweisen (Baker 2015). Zudem konnte in einer randomisierten, doppelblinden Studie gezeigt werden, dass der Injektionsschmerz bei Anwendung von [99mTc] Tilmanocept signifikant geringer ist als bei vergleichbaren Radiodiagnostika (Unkart 2015).

Hieraus ergeben sich verschiedene Konsequenzen für das Risiko von Folgeerkrankungen, die insgesamt in der Patientenbehandlung aufzuwendenden Kosten, das Staging sowie die Therapieplanung:

Zum einen belegen Studien, dass die Entnahme einer zu hohen Anzahl von Lymphknoten (z.B. >4 Knoten), welche unter Einsatz von [99mTc] Tilmanocept seltener als bei Vergleichspräparaten beobachtet wurde, das Risiko für anschließend auftretende Infektionen sowie Serome erhöht (Baker 2015, Ban 2011, Wilke 2006). Zum anderen erlauben die im Vergleich zu anderen Präparaten besseren Testeigenschaften von [99mTc] Tilmanocept ein besseres Staging und daher eine bessere Abschätzung der Prognose bzw. eine adäquatere Therapieplanung (Sondak 2013).

**Arzneimittel- und Methodeninformation**

Bei LYMPHOSEEK® (Tilmanocept) handelt es sich um einen Kit zur Herstellung eines Radiodiagnostikum, das nach radioaktiver Markierung zur Bildgebung bei der intraoperativen Detektion von Wächter (Sentinel)-Lymphknoten (SLN) im Lymphabflussgebiet von primären Tumoren bei Erwachsenen mit Mammakarzinom, Melanom oder lokalisiertem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle eingesetzt wird. Radiodiagnostika stellen eine Arzneimittelgruppe dar, die nicht wie andere bildgebende Techniken der morphologischen Darstellung dienen, sondern die (patho-)physiologischen Vorgänge abbilden (Schirbel 2006)*.* Mit der SLN-Szintigraphie werden Wächterlymphknoten markiert und identifiziert um sie anschließend gezielt zur histologischen Untersuchung auf Krebszellen zu entnehmen.

LYMPHOSEEK® (Tilmanocept) stellt ein neuartiges Radiodiagnostikum dar und wird vor der Anwendung mit Natriumpertechnetat, das Technetium-99m enthält, radioaktiv markiert. LYMPHOSEEK® (Tilmanocept) wird nach der Markierung in Abhängigkeit der Indikation intradermal, subkutan, intratumoral oder peritumoral zur Detektion der SLN injiziert.

[99mTc] Tilmanocept reichert sich in den Wächterlymphknoten an, indem es spezifisch an Mannose-bindende Rezeptorproteine (CD206) bindet. Diese befinden sich an der Oberfläche von Rezeptoren auf Makrophagen, die in hoher Konzentration in Lymphknoten vorkommen. Mittels einer szintigraphischen Untersuchung (stationären Gammakamera oder computertomographisch mit einem Gammastrahlendetektionsgerät) erfolgt die Detektion der Wächterlymphknoten in denen sich das radioaktive [99mTc] Tilmanocept angereichert hat. Die detektierten Wächterlymphknoten können somit selektiv entfernt und untersucht werden.

Die Injektion der [99mTc] Tilmanocept-Mischung kann je nach applizierter radioaktiver Aktivität innerhalb von 15 bzw. 30 Stunden vor dem geplanten Eingriff erfolgen. Mit dem intraoperativen Mapping der Lymphknoten, d.h. der Darstellung des funktionellen Lymphabstromes eines Tumorareals, kann bereits 15 Minuten nach Injektion begonnen werden.

LYMPHOSEEK ist eine eingetragene Marke der Navidea Biopharmaceuticals, Inc., lizenziert an die SpePharmUnternehmensgruppe.

Quellen:

Agrawal A, et al. (2015): Ann Surg Oncol; 22(11): 3708-15

Azad AK, et al. (2015): J Immunol 2015; 195(5): 2019-2029

Baker JL, et al. (2015): Ann Surg Oncol; 22(1): 40-5

Ban EJ, et al. (2011): J Breast Cancer; 14(4): 296-300

Civantos FJ, et al. (2010): J Clin Oncol; 28(8): 1395-1400

Fachinformation zu LYMPHOSEEKÒ Stand: September 2017

Marcinow AM, et al. (2013): JAMA Otolaryngol Head Neck Surg; 139(9): 895-902

Monroe MM, et al. (2012): Otolaryngol Clin North Am 2012; 45(5): 1181-1193

Monroe MM, et al. (2014): Curr Oncol Rep 2014; 16(5): 385

Murer K, et al. (2011): Head Neck 2011; 33(9): 1260-1264

O'Connor R, et al. (2013): J Craniomaxillofac Surg 2013; 41(8): 721-727

Schiefke F, et al.(2009): Head Neck 2009; 31(4): 503-512

Schirbel A, et al. (2006): Pharm Z; 2

Schmitz S, et al. (2009): Eur Arch Otorhinolaryngol 2009; 266(3): 437-443

Seim NB, et al. (2016): World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg; 2(2): 117-125

Sondak VK, et al. (2013): Ann Surg Oncol; 20(2): 680-8

Unkart JT, et al. (2015): Ann Surg Oncol; 22 Suppl 3: S559-565

Vera DR, et al. J (2001): Nucl Med 2001; 42(6): 951-959

Wallace AM, et al. (2013): Ann Surg Oncol; 20(8): 2590-9

Wilke LG, et al. (2006): Ann Surg Oncol; 13(4): 491-500

**Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?**

Bislang stehen lediglich die genannten (Methoden-) unspezifischen OPS zur Erfassung der Exzision von Sentinel-Lymphknoten mittels Radionuklidmarkierung zur Verfügung:

5-401.01

5-401.03

5-401.11

5-401.13

5-401.21

5-401.23

5-401.31

5-401.33

5-401.41

5-401.43

5-401.51

5-401.53

5-401.71

5-401.73

5-401.81

5-401.83

5-401.91

5-401.93

5-401.a1

5-401.a3

5-401.g1

5-401.g3

**Derzeit sind keine Prozedurencodes (OPS) verfügbar**

Bitte nicht ankreuzen

**Anmerkungen zu den Prozeduren**

Bislang stehen lediglich unspezifische OPS zur Erfassung der Exzision von Sentinel-Lymphknoten zur Verfügung. Eine Spezifizierung des verwendeten Radionuklids bzw. Arzneimittels ist in den Kodes bislang nicht vorgesehen, was dazu führt, dass das neue Arzneimittel LYMPHOSEEK® (Tilmanocept) nicht abgebildet werden kann.

# Methodendetails

**Bei welchem Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?**

[99mTc] Tilmanocept wird angewendet bei der Bildgebung und der intraoperativen Detektion von Wächterlymphknoten im Lymphabflussgebiet von primären Tumoren bei erwachsenen Patienten mit Mammakarzinom, Melanom oder lokalisiertem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle.

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

[99mTc] Tilmanocept ist eine spezialisierte Alternative zu bisher angewendeten radioaktiven Diagnostika (Arzneimittel bzw. Medizinprodukten), wie beispielsweise Nanocoll® bzw. dem Farbstoff Patentblau V®.

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

Die Methode ist in Deutschland neu – die Markt-Einführung erfolgte 2018 (erstmalige Zulassung des Wirkstoffes durch die EMA 2014). Die Anwendung von [99mTc] Tilmanocept erfolgt ausschließlich in der stationären Versorgung (EMA 2017: This medicine is for hospital use only). Ihr liegt eine spezifische wissenschaftliche Methode zu Grunde, welche eine deutlich verbesserte Identifikation und Abgrenzung der Wächterlymphknoten bei Patienten mit Brustkrebs, Melanom oder Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle ermöglicht:

* Verbessertes Potential in der Diagnostik einer lymphogenen Metastasierung
* statistisch signifikant höhere Detektionsrate von betroffenen Sentinel-Lymphknoten im Vergleich zu anderen Verfahren
* Entnahme von weniger Lymphknoten im Vergleich zu anderen Verfahren, um eine lymphatische Metastasierung zu erkennen (verbunden mit einer geringeren Anzahl von Infektionen und Seromen nach LK-Entnahme sowie verminderten Folgekosten in der histopathologischen Begutachtung)
* Geringere Injektionsschmerzen
* höherer prädiktiver Wert der entnommenen Knoten
* verbessertes Staging und bessere Abschätzung der Prognose bzw. adäquatere Therapieplanung
* Verbesserung der Patienten bezogenen OP-Abläufe

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

Die Anwendung des Radiodiagnostikums hat keine direkte Auswirkung auf die Verweildauer des Patienten. Es kann gegenwärtig nur angenommen werden, dass durch die verbesserte Detektion der Sentinel-Lymphknoten mittels [99mTc] Tilmanocept die Anzahl an Folgeinfektionen und daraus resultierende Wiederaufnahmen reduziert werden. Ebenso wenig kann aus den bislang zur Verfügung stehenden Daten abgeschätzt werden, ob ein besseres Staging, welches eine bessere Abschätzung der Prognose bzw. eine adäquatere Therapieplanung ermöglicht, perspektivisch zu einer Verweildauerreduzierung führen kann (Baker 2015, Ban 2011, Sondak 2013, Wilke 2006, Zakaria 2007).

Quellen:

Agrawal A, et al. (2015): Ann Surg Oncol; 22(11): 3708-15

Azad AK, et al. (2015): J Immunol 2015; 195(5): 2019-2029

Baker JL, et al. (2015): Ann Surg Oncol; 22(1): 40-5

Ban EJ, et al. (2011): J Breast Cancer; 14(4): 296-300

Civantos FJ, et al. (2010): J Clin Oncol; 28(8): 1395-1400

Fachinformation zu LYMPHOSEEKÒ Stand: September 2017

Marcinow AM, et al. (2013): JAMA Otolaryngol Head Neck Surg; 139(9): 895-902

Monroe MM, et al. (2012): Otolaryngol Clin North Am 2012; 45(5): 1181-1193

Monroe MM, et al. (2014): Curr Oncol Rep 2014; 16(5): 385

Murer K, et al. (2011): Head Neck 2011; 33(9): 1260-1264

O'Connor R, et al. (2013): J Craniomaxillofac Surg 2013; 41(8): 721-727

Schiefke F, et al.(2009): Head Neck 2009; 31(4): 503-512

Schirbel A, et al. (2006): Pharm Z; 2

Schmitz S, et al. (2009): Eur Arch Otorhinolaryngol 2009; 266(3): 437-443

Seim NB, et al. (2016): World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg; 2(2): 117-125

Sondak VK, et al. (2013): Ann Surg Oncol; 20(2): 680-8

Unkart JT, et al. (2015): Ann Surg Oncol; 22 Suppl 3: S559-565

Vera DR, et al. J (2001): Nucl Med 2001; 42(6): 951-959

Wallace AM, et al. (2013): Ann Surg Oncol; 20(8): 2590-9

Wilke LG, et al. (2006): Ann Surg Oncol; 13(4): 491-500

Zakaria S, et al. (2007): J Surg Oncol; 96(7):554-9

# Kennzahlen

**Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?**

Die Einführung von LYMPHOSEEK® (Tilmanocept) erfolgte in Deutschland im Jahr 2018. Das Arzneimittel kann ausschließlich im stationären Bereich (Klinikpackung, Single-Dose) angewendet werden (EMA 2017: This medicine is for hospital use only).

**Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?**

Die Zulassung von LYMPHOSEEK® (Tilmanocept) durch die European Medicines Agency erfolgt am 19. November 2014 für die Darreichungsform als Multidose. Eine Zulassungserweiterung für die Darreichung als Single-Dose erfolgte am 12. Oktober 2016.

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

Angabe des Krankenhauses:

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

Bislang wird die Methode noch nicht regelhaft in deutschen Kliniken eingesetzt, da eine Markteinführung der Klinikpackung erst im Jahr 2018 erfolgte.

**Wie viele Patienten wurden krankenhausspezifisch in 2017 oder in 2018 mit dieser Methode behandelt?**

2017: Angabe des Krankenhauses:

2018: Angabe des Krankenhauses:

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

Angabe des Krankenhauses: Im Rahmen der Auswertung unserer Fallzahlen für die Sentinel -Lymphknoten-Bestimmung im Jahr 2018 kann davon ausgegangen werden, dass xy Patienten mit LYMPHOSEEK® (Tilmanocept) in 2019 behandelt werden könnten.

# Mehrkosten

**Entstehen durch die neue Methode Mehrkosten gegenüber dem bisher üblichen Verfahren? Wenn ja, wodurch? In welcher Höhe (möglichst aufgetrennt nach Personal- und Sachkosten)?**

Der Preis des neuen Medikaments beträgt 1.606,50 € (inkl. MwSt) pro Anwendung.

Bei den im Folgenden aufgeführten (ausgewählten) DRG variiert der Anteil an Arzneimittelkosten in den Kostenarten 4a und 4b für die relevanten Kostenstellen (Nr. 4, 9 und 11) zwischen 0,21 und 0,49 Prozent (absolut: 7,85€ € bis 25,75 €) (Berechnung mittels InEK-Browser 2016-2018).

Werden die Kosten des medizinischen Sachbedarfs in den Kostenarten 6a, 6b und 6c für die relevanten Kostenstellen (Nr. 4, 9 und 11) in die Betrachtung mit einbezogen (da möglicher Weise bestimmte Verfahren der Sentinel-Lymphknoten-Markierung mit Medizinprodukten und nicht mit Arzneimitteln erfolgen bzw. die Kosten einer Fremdvergabe von Sentinel-Lymphknotenuntersuchungen hier buchungstechnisch aufscheinen würden), ergibt sich folgendes Ergebnis: Die Kosten dieser Kostenarten liegen in den aufgeführten (ausgewählten) DRG zwischen 3,53 % und 9,05 % der Gesamtkosten (absolut: 101,20 € bis 518,45 €) (Berechnung mittels InEK-Browser 2016-2018).

Die Anwendung von LYMPHOSEEK® (Tilmanocept) führt in jedem Fall zu einer Erhöhung der Ausgaben in der Kostenart 4b um 1606,50 € pro Behandlungsfall bei einer einmaligen Applikation. Die bislang in der Sentinel-Lymphknoten-Diagnostik angewendeten Medikamente oder Medizinprodukte kosten im Mittel 100 €. Da diese bei Einsatz des neuen Medikaments nicht mehr angewendet würden, verringern sich die Kosten in den Kostenarten 4 bzw. 6 entsprechend. Bei einer unterstellten Minderung der Kosten um 100 € würde sich in den aufgeführten DRG somit eine Unterdeckung im Sachkostenbereich der Kostenarten 4 und 6 von mindestens 1.506,50 € ergeben (zwischen 19,72 % und 53,02% der gegenwärtig kalkulierten Gesamt-Kosten) (Berechnung mittels InEK-Browser 2016-2018).

Die Personalkosten würden unverändert bleiben.

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

D08B

D24B

D25B

J06Z

J07A

J07B

J14A

J16A

J16B

J21Z

J23Z

J24B

J25Z

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

Die Arzneimittelkosten für den Einsatz von LYMPHOSEEK® (Tilmanocept) sind deutlich höher als bei Verwendung bisheriger Identifikationsverfahren für Sentinel-Lymphknoten. Die neue Methode ist erst ab dem Jahr 2018 kommerziell verfügbar: Daher konnten noch keine Kosten- und Leistungsinformationen bei der Ermittlung der Fallpauschalen-Kataloge 2016 und 2017 berücksichtigt werden, was auch für 2018 der Fall sein wird.

Abbildung 1

