

NUB Antrag 2019-2020 - QuiremSpheres[®]

Stammformblatt	
Krankenhaus	
Anzeigename (nur für Datenportal): <i>(Automatisch im Portal gefüllt aus Stammdaten Krankenhaus)</i>	
IK: * <i>(Automatisch im Portal gefüllt aus Stammdaten Krankenhaus)</i>	
Krankenhausname: * <i>(Automatisch im Portal gefüllt aus Stammdaten Krankenhaus)</i>	
Diese wird als Ansprechpartner vertreten durch	
Anrede * <i>(Automatisch im Portal gefüllt aus Stammdaten Krankenhaus)</i>	Titel <i>(Automatisch im Portal gefüllt aus Stammdaten Krankenhaus)</i>
Vorname: * <i>(Automatisch im Portal gefüllt aus Stammdaten Krankenhaus)</i>	
Name: * <i>(Automatisch im Portal gefüllt aus Stammdaten Krankenhaus)</i>	
Abteilung: <i>(Automatisch im Portal gefüllt aus Stammdaten Krankenhaus)</i>	
Funktion: * <i>(Automatisch im Portal gefüllt aus Stammdaten Krankenhaus)</i>	
Straße: * <i>(Automatisch im Portal gefüllt aus Stammdaten Krankenhaus)</i>	
PLZ: * <i>(Automatisch im Portal gefüllt aus Stammdaten Krankenhaus)</i>	Ort: * <i>(Automatisch im Portal gefüllt aus Stammdaten Krankenhaus)</i>
Telefon: * <i>(Automatisch im Portal gefüllt aus Stammdaten Krankenhaus)</i>	Telefax: <i>(Automatisch im Portal gefüllt aus Stammdaten Krankenhaus)</i>
E-Mail: * <i>(Automatisch im Portal gefüllt aus Stammdaten Krankenhaus)</i>	
Wird diese Anfrage durch Sie stellvertretend für mehrere Krankenhäuser Ihres Krankenhausverbundes gestellt? Wenn ja, geben Sie bitte die IK-Nummern an: (Einzusetzen im Portal vom beantragenden Krankenhaus)	
Haben Sie externe Hilfestellungen zum Ausfüllen der Formblätter in Anspruch genommen? Wenn ja, geben Sie bitte an, welche Hilfestellung Sie in Anspruch genommen haben.	
Ökonomische Berechnungen: inspiring-health GmbH, München	
Kommentar (zur Verwendung durch Anfragersteller): (Einzusetzen im Portal vom beantragenden Krankenhaus)	

Beschreibung	
Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode*	
SIRT mit Holmium-166 bei Lebertumoren	
Alternative Bezeichnung(en) der Methode	
Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie (SIRT) mit Holmium-166 (166Ho)-markierten Mikrosphären zur Radioembolisation	
Beruhet die neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode vollständig oder in Teilen auf dem Einsatz eines Medizinproduktes? *	
<input checked="" type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Wenn ja, handelt es sich um ein Medizinprodukt hoher Risikoklasse gemäß §137h SGB V ? *	
<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
<input checked="" type="checkbox"/> Sonstiges: Es wurde bisher keine Anfrage beim G-BA zur Klärung gestellt; die Mikrosphären sind gemäß dem MPG der Klasse III zuzuordnen.	
Handelsname des/der verwendeten Medizinprodukte(s) *	
QuiremSpheres	
Informationen zur CE-Kennzeichnung bzw. Angabe CE-Kennzeichen *	
Notified Body DEKRA Nr. 0344 Zertifikat vom 1.4.2015 2172702CB	
Wurde für diese angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode von Ihrem Krankenhaus bereits vor dem 01.01.2019 eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHEntgG an das InEK übermittelt?*	
<input checked="" type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Frühere Verfahrensnummer: Bitte – falls zutreffend – Ihre Verfahrensnummer 2018/19 eintragen, sonst oben „Nein“ ankreuzen (Einzusetzen im Portal vom beantragenden Krankenhaus)	
Beschreibung der neuen Methode *	
<u>Indikation:</u> SIRT mit Holmium-166 ist für die Behandlung inoperabler Lebertumoren bestimmt.	
<u>Beschreibung der Methode:</u> Das Verfahren SIRT mit Holmium-166 beladenen Mikrosphären (QuiremSpheres®) basiert auf dem physiologischen Blutfluss von der Leberarterie zum Tumor, so dass sich die Mikrosphären perfusionsassoziiert im Tumor anreichern. Die transarterielle Implantation in hepatische Tumoren erfolgt mittels Katheter über die Arteria hepatica communis und in Abhängigkeit der Lokalisation des zu behandelnden Tumors über die Arteria hepatica sinistra oder Arteria hepatica dextra. Wie in entsprechenden Fachpublikationen beschrieben, macht man sich die duale Blutversorgung [1] über Pfortader und Leberarterie zu Nutze. Während gesundes Lebergewebe v.a. über die Pfortader versorgt wird, erfolgt die Blutversorgung von Tumoren vor allem über die Leberarterie [2–4]. Darüber hinaus weisen primäre Lebertumore und Lebermetastasen im Vergleich zu gesundem Lebergewebe eine deutlich vermehrte arterielle Blutversorgung auf. Daraus resultiert, dass sich transarteriell eingebrachte (Mikrosphären) in wesentlich höherer Konzentration im Tumor wiederfinden, als im Vergleich zu gesundem Gewebe (T:N Ratio). Dies ermöglicht eine zielgerichtete Zerstörung des umliegenden Tumorgewebes durch Beta-Strahlung. Die Behandlungsergebnisse werden durch eine Voruntersuchung (Scout Dose mit Holmium-166 bzw. QuiremScout®) verbessert, die Abrechnung von QuiremScout® wird deshalb im	

Abschnitt „Differenzkosten“ mit aufgeführt. Ein weiterer Bestandteil von SIRT mit Holmium-166 ist ein Softwarepaket zur quantitativen Analyse der Holmium-166 Verteilung (Q-Suite®).

Holmium-166 Mikrosphären sind ebenso wie Yttrium-90 Mikrosphären biokompatibel, haben einen Durchmesser von zwischen 20 und 60 µm, emittieren jedoch im Gegensatz zu Yttrium-90 neben energiereicher Beta-Strahlung, auch primäre Gamma-Photonen und weisen paramagnetische Eigenschaften auf. Die kürzere Halbwertszeit (26,8 Stunden) im Vergleich zu Yttrium-90 (64,2 Stunden) bewirkt in Kombination mit einer höheren Initialaktivität eine deutlich höhere Strahlendosis bei gleicher Mengendosis des Nuklids sowie bei unverändertem Nebenwirkungs- und Risikoprofil.

Gamma-Strahlung und paramagnetische Eigenschaften ermöglichen im Gegensatz zum bisher verwendeten Yttrium-90 nicht nur eine qualitative Abbildung in SPECT und SPECT-CT, sondern auch eine quantitative Dosisdarstellung in SPECT, SPECT-CT oder MRT [5]; jeweils in Verbindung mit einer speziellen Software (Q-Suite®).

In ersten klinischen Untersuchungen konnte während der Intervention die Verteilung der Holmium-166 Mikrosphären in real time verfolgt werden, was künftig eine individualisierte Anpassung während der Holmium-166 Mikrosphärengabe für den Patienten ermöglichen könnte [6].

Beschreibung der in diesem Antrag genannten Scout Dose auf Basis von Ho-166 (QuiremScout®):

„Scout Dose“ (QuiremScout®) bezeichnet eine niedrig-energetische, radioaktive Substanz (Ho-166), die während einer Voruntersuchung dem Patienten verabreicht wird und zur Vorhersage von Sicherheit und Effizienz der nachfolgenden SIRT Behandlung dient.

Im Einzelnen wird die Scout Dose (QuiremScout®) für folgende diagnostische Maßnahmen verwendet:

- Detektion des Leber-Lungen Shunts
- Detektion anderer extrahepatischer Depots
- Vorhersage der Verteilung der applizierten Aktivität im Tumor- und gesundem Lebergewebe

14 Tage vor der therapeutischen SIRT Behandlung mit Yttrium-90 wird üblicherweise eine Voruntersuchung (Evaluation) mit Technetium 99mTc Makro Aggregiertem Albumin (Tc99m-MAA) durchgeführt. Die unterschiedlichen morphologischen Eigenschaften der Substanzen verhindern eine genaue Planung, ob sich die in der SIRT Therapie verwendeten Partikel in gleicher Weise angelagert bzw. verteilt. Die Scout Dose auf Basis von Holmium-166 (QuiremScout®) ist das erste spezifische Evaluationsprodukt, das zur optimierten Patientenauswahl und verbesserter Therapieplanung die gleiche Produkttechnologie nutzt wie bei der eigentlichen Therapie. Außerdem ist die Scout Dose (QuiremScout®) das einzige Produkt, das speziell zur Vorbereitung und Planung der SIRT entwickelt wurde. Für die Scout Dose (QuiremScout®) liegt seit dem 29.11.2018 eine CE Zertifizierung vor.

Vorteile der Scout Dose auf Basis von Ho-166 (QuiremScout®): Physikalische Eigenschaften und Verfahrensablauf:

- Das bisher verwendete Technetium (Tc) 99m markierte makroaggregierte Albumin (MAA) weicht in Größe, Dichte und Verhalten im Blutstrom von der therapeutisch verwendeten Substanz ab.

- Durch Verwendung identischer Mikrosphären verhält sich die Scout Dose mit Ho-166 (QuiremScout®) hingegen in physikalischer und biochemischer Hinsicht wie das später verwendete radioaktive Bestrahlungsmedium. Daher kann die Planung der weiteren Therapie präziser erfolgen.

- Im Gegensatz zu Tc-99m-MAA behalten Ho-166 Partikel auch während der Intervention ihre ursprüngliche Größe und verhindern dadurch falsch positive Leber-Lungenshuntvolumina [7]. Tc-99m-MAA Partikel können während der Intervention zu sehr kleinen Restpartikel zerfallen und sich daher im Lungenkreislauf wiederfinden. Dies führt zu falsch hohen Leber-Lungenshuntvolumina.

Sicherheit / Patientenselektion:

Die Verwendung der gleichen Substanz in der Voruntersuchung (Scout Dose mit QuiremScout®) UND der Therapie (SIRT) bildet die Grundlage aller aufgeführten Vorteile.

Patientenselektion und Sicherheit der Behandlung sind insbesondere vom Vorliegen sogenannter extrahepatischer Depots abhängig.

Hepatozelluläre Karzinome bzw. hepatische Metastasen weisen überdurchschnittlich häufig arteriovenöse Shunts auf [8]. Diese Malformationen begünstigen den vermehrten Übertritt radioaktiver Substanzen aus der Leber in benachbarte Organe und führen zur Schädigung des dortigen Gewebes [9].

Besonders hervorzuheben ist die Strahlenpneumonitis [7], aber auch extrahepatische Anreicherungen in Pankreas, Magen, Gallenblase oder Darm beeinflussen Patientenselektion und andere therapievorbereitenden Interventionen. Die extrahepatischen Anreicherungen können in einer palliativen Krankheitssituation die Lebensqualität des Patienten extrem verschlechtern, bis hin zu einem vorzeitigem Tod.

Während das Überschreiten des hepatopulmonalen Shuntvolumens als absolute Kontraindikation den Abbruch der geplanten Behandlung nach sich zieht, kann durch patientengerechtes Coiling von Gefäßen eine extrahepatische Ablagerung vermieden und eine suffiziente Behandlungssituation hergestellt werden.

Die bessere Vorhersage des realen Leber-Lungen-Shunt-Volumens durch die Scout Dose auf Basis von 166-Ho (QuiremScout®) im Vergleich zu 99mTc-MAA [10] schließt einerseits nicht geeignete Patienten vom SIRT Verfahren aus; verhindert aber auch den Abbruch einer geplanten SIRT Behandlung wegen falsch hoch gemessener Shunt-Volumen.

Wirksamkeit / Behandlungsplanung der geplanten SIRT Behandlung:

Klinische Untersuchungen belegen, dass Ho-166 Partikel eine sichere Alternative zu Tc-99m-MAA sind [11, 12] und eine genauere Prädiktion für die Aktivitätsverteilung in Lunge [10] und Leber erlauben.

Mehrere Arbeiten beschreiben die eingeschränkte Vorhersagekraft von Tc-99m-MAA zur quantitativen intrahepatischen Dosisverteilung im Tumorgebiet bzw. gesundem

Lebergewebe [5, 13, 14]. Demgegenüber konnten Smits et al. [15] kürzlich eine Überlegenheit von Ho-166 gegenüber Tc-99m-MAA als Prädiktor für die intrahepatische Distribution zeigen.

Der Benefit einer präzisen Übereinstimmung zwischen Prädiktion und realer Dosenverteilung wurde in einer Subanalyse (SARAH-Dosimetrie Analyse [16]) innerhalb der SARAH RCT Studie [17] bestätigt. Abhängig von der tatsächlich erreichten Übereinstimmung lagen signifikante Unterschiede in der Gesamtüberlebenszeit vor, sofern Dosen von mehr als 100 Gy vom Tumor absorbiert wurden.

Der Einsatz identischer Partikel in Evaluation und Therapie unter Anwendung des Partitionsmodells für die Dosimetrie ermöglicht die größtmögliche Patientensicherheit und ein besseres Outcome.

Beschreibung des in diesem Antrag genannten „Softwarepaketes „Q-Suite“:

Als bisher einziger Anbieter radioaktivbeladener Sphären zur SIRT bietet Terumo ein Softwarepaket zur quantitativen Analyse der Holmium-166 Verteilung an. Die Software ist seit 10.02.2017 CE zertifiziert. Die Version seit Frühjahr 2018 ermöglicht die Visualisierung der quantitativen Analyse in derselben Software.

Evidenz für Holmium-166 zur SIR-Therapie:

Für SIRT mit Holmium-166 liegen die Ergebnisse von derzeit 3 abgeschlossenen Studien vor:

1. Radioactive Holmium Microspheres for the Treatment of Liver Metastases Phase 1 (HEPAR-1) (NCT01031784) [18]

Studiendesign:

- Diese Phase-I-Studie (Dosisescalationsstudie) zeigte die Durchführbarkeit und Sicherheit von SIRT mit Holmium-166 Mikrosphären.

Ergebnisse:

- Bei 12/15 Patienten mit Chemotherapie resistenten Lebermetastasen bei unterschiedlichsten Primärtumorlokalisationen stellten sich während der Behandlung die „typischen“ Begleitsymptome wie Thrombozytopenie, Leukozytopenie und Hypoalbuminämie dar.

- Die progressionsfreie Überlebensrate lag bei 6,7 Monaten.

2. Radioactive Holmium Microspheres for the Treatment of Unresectable Liver Metastases (HEPAR-2) (NCT01612325) [19]

Studiendesign:

- Diese Phase-II-Studie zeigte die Wirksamkeit dieser Behandlungsmethode.

Ergebnisse:

- Die mittlere Überlebenszeit betrug 14,5 Monaten.
- In 73% aller Fälle zeigte das Zielgebiet 3 Monate nach der Behandlung eine Kontrolle der Krankheit.
- Die meisten unerwünschten Ereignisse waren vorübergehende abdominelle Schmerzen und Nausea (18% und 8%).
- Zu erwartende Nebenwirkungen wie Abdominalschmerzen und Nausea waren vorübergehend und kontrollierbar. Es traten 3 schwere Ereignisse (Leberabszess, obere GI-Blutung, radioembolisationsbedingte Lebererkrankung) [7, 19] auf.
- In der Subpopulation mit metastasierendem colorectalem Carzinom (mCRC) mit 23 Patienten: Während 99mTc-MAA 3,2% behandlungsrelevante Lungenschunts detektierte, lagen beim Einsatz von Ho-166 in nur 0,02% der Fälle behandlungsrelevante Lungenschunts vor.

3. Holmium-166 Radioembolization in Hepatocellular Carcinoma: Feasibility and Safety of a New Treatment Option in Clinical Practice [20]

Studiendesign:

- Machbarkeits-/Sicherheitsstudie

Ergebnisse:

- 4/9 Patienten litten unter leichtem Post(radio)embolisationssyndrom
- Keine Verschlechterung der Leber-Funktion
- Keine Anzeichen für REILD (radioembolization-induced liver disease)
- 1 Patient zeigte im 6 Monate Follow-up komplettes Tumoransprechen, 4 ein partielles, bei 3 Patienten war die Erkrankung stabil, bei einem weiteren progressiv.

Um die Qualität der Methode zu sichern, sind alle Krankenhäuser, die Patienten mit SIRT mit Ho-166 behandeln, verpflichtet, ihre Patienten entsprechend den Leitlinien der Nuklearmedizinischen Fachgesellschaft in die HOPE-Studie einzuschließen. Damit ist eine Nachverfolgung der Patienten und ein kontrollierte Leistungserbringung gesichert.

HOPE 166 Beobachtungsstudie

Studiendesign:

- In dieser beobachtenden, multizentrischen Studie werden Realdaten von über 100 Patienten erhoben

Endpunkte:

- Tumor Response
- Sicherheit
- Zeit bis zur Progression in Leber und gesamt, allgemeines progressionsfreies Überleben und in Leber, Gesamtüberleben, Anteil an Patienten mit Downstaging zur Resektion oder Transplantation bei HCC

Außerdem ist eine randomisiert-kontrollierte Studie mit patientenrelevanten Endpunkten für die Indikation der Lebermetastasen von Kolorektalkarzinomen (mCRC) geplant:

RCT in mCRC

Studiendesign:

- Prospektive, randomisierte, kontrollierte, open label Multicenterstudie mit 215 Patienten

Primäre Endpunkte:

- Gesamtüberlebenszeit (Overall Survival (OS))

Sekundäre Endpunkte

- Progressionsfreies Intervall (Progression Free Survival (PFS))
- Leberspezifisches Progressionsfreies Intervall (Hepatic Progression Free Survival (HPFS))
- Leberresektion und Lebertransplantationsraten
- Lebensqualität (EQ5D)
- Unerwünschte Nebenwirkungen (adverse events und serious adverse events)
- Intervall bis zum Auftreten eines systematischen Fortschreitens der Erkrankung (ECOG \geq 2 Punkte)
- Tumor Responderrate
- Erstes Organ bei dem eine Progression beobachtet wird

Des Weiteren befinden sich folgende Studien zu SIRT mit Holmium-166 in der Durchführung oder Planungsphase:

- HEPAR+

- Scope: Neuroendokrine Metastasen in der Leber
- #Patienten: 30
- Sponsor: University Medical Center Utrecht (UMCU)
- Status: Abgeschlossen;

Ergebnisse des 3-Monat-Follow-ups berichtet (ECIO 2019);
Veröffentlichung der Ergebnisse des 6-Monats-Follow-ups sind im September 2019 geplant

- SIM

- Scope: Metastasierendes kolorektales Karzinom (mCRC), Einbringung durch Spezialkatheter
- #Patienten: 25
- Sponsor: UMCU
- Status: Laufend
- Erwarteter Abschluss: 2019

- HORA EST HCC

- Scope: SIRT (Ho) als adjuvante Therapie zur Radiofrequenzablation für hepatozelluläre Karzinome (HCC)
- #Patienten: 20
- Sponsor: Leiden University Medical Center/Academic Medical Center Amsterdam (LUMC/AMC)
- Status: Laufend
- Erwarteter Abschluss: 2020

- HEPAR Primary

- Scope: Phase I Studie für HCC
- #Patienten: 30

- Sponsor: UMCU
- Status: Laufend
- Erwarteter Abschluss: 2020

Quellenangaben/Literatur

- 1 *Jakobs TF, Hoffmann R, Poepperl G et al.* Mid-term results in otherwise treatment refractory primary or secondary liver confined tumours treated with selective internal radiation therapy (SIRT) using (90)Yttrium resin-microspheres. *Eur Radiol*; DOI: 10.1007/s00330-006-0508-7
- 2 *Breedis C, Young G.* The Blood Supply of Neoplasms in the Liver. *Am J Pathol* 1954; (30(5)): 969–985
- 3 *Ackerman NB, Lien WM, Kondi ES et al.* The blood supply of experimental liver metastases. I. The distribution of hepatic artery and portal vein blood to "small" and "large" tumors. *Surgery* 1969; 66 (6): 1067–1072
- 4 *Lien WM, Ackerman NB.* The blood supply of experimental liver metastases. II. A microcirculatory study of the normal and tumor vessels of the liver with the use of perfused silicone rubber. *Surgery* 1970; 68 (2): 334–340
- 5 *Wongergem M, Smits MLJ, Elschot M et al.* 99mTc-macroaggregated albumin poorly predicts the intrahepatic distribution of 90Y resin microspheres in hepatic radioembolization. *J Nucl Med*; DOI: 10.2967/jnumed.112.117614
- 6 *van de Maat, Gerrit H, Seevinck PR, Elschot M et al.* MRI-based biodistribution assessment of holmium-166 poly(L-lactic acid) microspheres after radioembolisation. *Eur Radiol*; DOI: 10.1007/s00330-012-2648-2
- 7 *Schmitz A.* Die selektive interne Radiotherapie (SIRT): Eine Behandlungsoption für nicht-resezierbare, therapierefraktäre Lebermalignome. Im Internet: edoc.ub.uni-muenchen.de/9727/
- 8 *Liu DM, Salem R, Bui JT et al.* Angiographic considerations in patients undergoing liver-directed therapy. *J Vasc Interv Radiol*; DOI: 10.1097/01.RVI.0000164324.79242.B2
- 9 *Leung TW, Lau W, Ho SK et al.* Radiation pneumonitis after selective internal radiation treatment with intraarterial 90Yttrium-microspheres for inoperable hepatic tumors. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*; DOI: 10.1016/0360-3016(95)00039-3
- 10 *Elschot M, Nijssen JFW, Lam MG et al.* (^{99m}Tc)-MAA overestimates the absorbed dose to the lungs in radioembolization: a quantitative evaluation in patients treated with ¹⁶⁶Ho-microspheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*; DOI: 10.1007/s00259-014-2784-9

11	<i>Braat AJ, Prince JF, van Rooij R et al.</i> Safety analysis of holmium-166 microsphere scout dose imaging during radioembolisation work-up: A cohort study. Eur Radiol; DOI: 10.1007/s00330-017-4998-2
12	<i>Prince JF, van Rooij R, Bol GH et al.</i> Safety of a Scout Dose Preceding Hepatic Radioembolization with 166Ho Microspheres. J Nucl Med; DOI: 10.2967/jnumed.115.155564
13	<i>Haste P, Tann M, Persohn S et al.</i> Correlation of Technetium-99m Macroaggregated Albumin and Yttrium-90 Glass Microsphere Biodistribution in Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Review of Pretreatment Single Photon Emission CT and Posttreatment Positron Emission Tomography/CT. J Vasc Interv Radiol; DOI: 10.1016/j.jvir.2016.12.1221
14	<i>Smits MLJ, Elschot M, Sze DY et al.</i> Radioembolization dosimetry: the road ahead. Cardiovasc Intervent Radiol; DOI: 10.1007/s00270-014-1042-7
15	<i>Smits MLJ, Dassen MG, Prince JF et al.</i> The superior predictive value of 166Ho-scout compared with 99mTc-macroaggregated albumin prior to 166Ho-microspheres radioembolization in patients with liver metastases. Eur J Nucl Med Mol Imaging; DOI: 10.1007/s00259-019-04460-y
16	<i>Hermann A, Dieudonné A, Maxime R et al.</i> Role of 99mTc-Macroaggregated Albumin SPECT/CT based dosimetry in predicting survival and tumor response of patients with locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (HCC) treated by selective intra-arterial radiation therapy (SIRT) with yttrium-90 resin microspheres, a cohort from SARAH study. Journal of Hepatology; DOI: 10.1016/S0168-8278(18)30243-5
17	<i>Vilgrain V, Pereira H, Assenat E et al.</i> Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. The Lancet Oncology; DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30683-6
18	<i>Smits MLJ, Nijssen JFW, van den Bosch MA et al.</i> Holmium-166 radioembolisation in patients with unresectable, chemorefractory liver metastases (HEPAR trial): a phase 1, dose-escalation study. The Lancet Oncology; DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70334-0
19	<i>Prince JF, van den Bosch MA, Nijssen JFW et al.</i> Efficacy of radioembolization with holmium-166 microspheres in salvage patients with liver metastases: a phase 2 study. J Nucl Med; DOI: 10.2967/jnumed.117.197194
20	<i>Radosa CG, Radosa JC, Grosche-Schlee S et al.</i> Holmium-166 Radioembolization in Hepatocellular Carcinoma: Feasibility and Safety of a New Treatment Option in Clinical Practice. Cardiovasc Intervent Radiol; DOI: 10.1007/s00270-018-2133-7
Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt? (Nur OPS)	
8-530.a8	
Derzeit sind keine Prozedurencodes (OPS) verfügbar.	
<input type="checkbox"/>	
Anmerkungen zu den Prozeduren	

Methodendetails
<p>Bei welchem Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)? *</p> <p>SIRT mit Holmium-166 ist für die Behandlung fortgeschrittener inoperabler Lebertumoren C22.* und Lebermetastasen C78.7 bestimmt.</p>
<p>Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt? *</p> <p>Das neue Verfahren wird alternativ zu anderen SIRT Verfahren an der Leber OPS 8-530.a5 und 8-530.a6 angewandt.</p>
<p>Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode? *</p> <p>Holmium-166 markierte Mikrosphären erhielten im April 2015 die CE-Zertifizierung und sind daher, sowohl in Europa, als auch in Deutschland neu.</p> <p>Die Neuheit der Methode liegt in der Sichtbarkeit der Sphären. Die hohen paramagnetischen Eigenschaften ermöglichen die effektive Evaluation der Behandlung und die Unterstützung der Verabreichung mittels Echtzeitbildgebung im MRT.</p> <p>Durch die Gammastrahlung des verwendeten Holmiums ist es möglich, die Sphären im SPECT zu detektieren. Zudem geben die Holmium-166 markierten Mikrosphären eine höhere Strahlendosis ab als Yttrium-90 Sphären, was aus radiobiologischer Sicht klinische Vorteile bietet.</p> <p>Auf dem CIRSE (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe) Kongress 2014 hat die Forschergruppe aus dem University Medical Center in Utrecht den "Excellence and Innovation Award" für ihre Forschungsarbeiten rund um die Holmium-166 Radioembolisation gewonnen. Ein Hauptgrund für diesen Preis sind die nur mit dieser Methode verfügbaren Möglichkeiten der Bildgebung mit verschiedenen Modalitäten.</p>
<p>Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?</p> <p>In der H29Z, in die diese Patienten in der Regel fallen, ist die mittlere VWD derzeit 3,3 Tage. Es liegen noch keine Informationen vor, wie sich die Methode auf die Verweildauer auswirkt, jedoch ist derzeit eine hausinterne Studie zu dieser Fragestellung angelaufen.</p>
<p>Quelle: Fallpauschalenkatalog 2019</p>

Kennzahlen	
Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?	
2015	
Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?	
./.	
Wann wurde die Methode bzw. wird in Ihrem Krankenhaus eingeführt? *	
(Einzusetzen im Portal vom beantragenden Krankenhaus)	
In wie vielen Kliniken wird diese Methode zurzeit eingesetzt (Schätzung)?	
6	
Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2018 oder in 2019 mit dieser Methode behandelt?	
In 2018 *	In 2019 *
(Einzusetzen im Portal vom beantragenden Krankenhaus)	(Einzusetzen im Portal vom beantragenden Krankenhaus)
Wie viele Patienten planen Sie im Jahr 2020 mit dieser Methode zu behandeln? *	
(Einzusetzen im Portal vom beantragenden Krankenhaus)	

Mehrkosten

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

Seit 2018 wird die SIRT mit Ho-166 der DRG H29Z „Bestimmte selektive Embolisation oder SIRT zugeordnet. Der DRG-Erlös für 2019 in Höhe von 4.753,80 € (Rel-Gew 1,341, Bundesbasisfallwert 3.544,97 €) deckt nicht die Kosten einer SIR-Therapie. Vielmehr werden teure radioaktive Materialien über Zusatzentgelte bzw. als NUB vergütet.

Die Kosten der Methode unterteilen sich in:

1. Kosten für die Durchführung der Prozedur (Personalkosten)
2. Kosten des benötigten Materials (Sachkosten)

Personalkosten:

Die Kosten der Durchführung sind vergleichbar mit denen anderer SIRT Interventionen in der betroffenen DRG H29Z und somit über die DRG-Vergütung abgebildet.

Sachkosten:

In der DRG H29Z sind Implantatkosten von 117,13 € enthalten. Da in dieser DRG die SIRT-Verfahren mit anderen Mikrosphären als Zusatzentgelt abgerechnet werden, fallen für die Holmium-166 Mikrosphären Kosten in Höhe von 15.900,00 € inkl. 7% USt. an.

Werden Holmium-166 beladene Partikel zur Therapieplanung (Scout Dose bzw. QuiremScout®) verwendet, ergeben sich zusätzliche Kosten von 4.800,00 € inkl. 7% USt. In diesem Fall belaufen sich die Mehrkosten auf insgesamt 20.700,00 € inkl. 7% USt.

Ausschlaggebend ist, dass alle bisherigen Verfahren mit Yttrium-90 und Rhenium-188 markierten Mikrosphären mit einem individuell zu verhandelndem Zusatzentgelt (derzeit ZE2019-65) vergütet werden. Für Holmium-166 besteht bislang kein ZE, sondern nur die Möglichkeit ein NUB-Entgelt zu verhandeln.

Überprüft man die Antragsfolge für die beiden vorausgehenden Verfahren, so erhielt das Verfahren mit Yttrium-90 in 2006 und 2007 einen NUB-Status 1 und das unbewertete ZE20xx-65 ab 2008. Das Verfahren mit Rhenium-188 erhielt in 2009 NUB Status 1 und in 2010 ebenfalls das unbewertete ZE20xx-65.

Bei Methoden, welche bestehende Verfahren ablösen, kommt üblicherweise das Verfahren der Differenzkostenrechnung zum Einsatz.

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

H29Z

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

Die sachgerechte Abbildung im DRG System wird mit folgenden Fragen überprüft:

- Verursacht die Methode erhebliche Mehrkosten?
- Liegt bei Nicht-Finanzierung der Methode eine Schiefelage in der Leistungserbringung vor?

Mehrkosten

Mehrkosten gelten als erheblich, wenn die Mehrkosten 100% der Standardabweichung (STD) der jeweiligen DRG erreichen.

Wie oben gezeigt, belaufen sich die Mehrkosten (im Kostenmodul 9.5 Radiologie Implantate) auf 15.900,00 € bzw. 20.700,00 € inkl. 7% USt.

Die STD der DRG H29Z beträgt 1.619,97 €.

Somit belaufen sich die Mehrkosten auf 981% bzw. 1278% der STD und können als erheblich bezeichnet werden.

In seinem Abschlussbericht G-DRG System 2018 (Seite 68) weist das InEK darauf hin, dass neben der abrechenbaren DRG H29Z weiterhin das unbewertete Zusatzentgelt für Yttrium-90 bzw. Rhenium-188 markierten Mikrosphären geltend gemacht werden kann.

Da Holmium-166 beladene Partikel bisher nicht in das unbewertete Zusatzentgelt für Yttrium-90 bzw. Rhenium-188 markierten Mikrosphären aufgenommen wurden, sind die Implantatkosten in Höhe von 15.900,00 € bzw. 20.700,00 € inkl. 7% USt. ungedeckt.

Schiefelage

Da die DRG H29Z, in die Fälle mit SIRT mit Holmium-166 Mikrosphären allokiert, erst 2018 eingeführt wurde und DeStatis bisher nur Daten aus 2017 zur Verfügung stellt, wird die Schiefelage anhand der DRG H06B aufgezeigt, mit der die SIRT-Fälle im Jahr 2017 abgerechnet wurden.

Die Schiefelage tritt sowohl beim Vergleich der durchgeführten Maßnahmen (OPS Codes), als auch bei Auswertung der DRG Verteilung zu Tage.

In 2017 wurden 1.570 SIR-Therapien mit anderem radioaktiven Material in 64 Krankenhäusern erbracht. Ho-166 kam jedoch nur in 10 Fällen in einem einzigen Krankenhaus zur Anwendung. Auch mit Blick auf die in 2017 abrechenbare DRG H06B (Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie (SIRT)) wird die Schiefelage ersichtlich: Von insgesamt 1.505 abgerechneten Fällen in dieser DRG sind lediglich 10 Ho-166 SIRT Patienten.

Damit liegt eine klare Schiefelage vor.

Datenquelle: §21 Daten für das Datenjahr 2017, DeStatis DRG Nennungen für die Systemjahre 2017, Herstellerangaben