**Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB)**

**gemäß § 6 Absatz 2 KHEntgG**

Seit 2014 können NUB-Anfragen **ausschließlich** über das InEK-Datenportal eingereicht werden und nicht mehr per Tool-Erstellung/E-Mail-Einreichung.

Eine genaue Beschreibung des neuen Vorgangs hat das InEK bereits in seiner Anleitung zur Nutzung des Datenportals bereitgestellt. Sie finden diese Anleitung sowie weitere Informationen unter: <http://www.g-drg.de/cms/InEK_Datenportal>.

Die inhaltliche Erstellung einer NUB-Anfrage beinhaltet das Ausfüllen sechs verschiedener Formblätter:

**1. Stammformblatt**

**2. Beschreibung**

**3. Methodendetails**

**4. Kennzahlen**

**5. Mehrkosten**

**6. Dokumente**

Die jeweiligen Formblätter enthalten sodann einzelne Fragen und zugehörige Antwortfelder, die auszufüllen sind. Diese sind in das vorliegende Dokument übertragen worden (<https://daten.inek.org/DataPortal/resources/manual/InEK-Datenportal.pdf>).

**Das vorliegende Dokument können Sie als Grundlage für die im Online-Formular des InEK-Datenportal abgefragten Informationen verwenden.**

Bitte beachten Sie: das Stammformblatt muss zu jeder Anfrage vollständig ausgefüllt vorliegen.

In den Formblättern 2 bis 5 sind ebenfalls für jede einzelne Anfrage Einträge vorzunehmen. Hier ist in der Regel die Eingabe von Freitext vorgesehen.

**Bitte beachten Sie, dass FETT gedruckte Fragen unbedingt zu beantworten sind (Pflichtfelder)!**

**Fehlende oder unplausible, nicht nachvollziehbare Angaben in den Pflichtfeldern gefährden die erfolgreiche Bearbeitung Ihrer Anfrage.**

**1. Stammformblatt**

*…Bitte vollständig ausfüllen...*

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

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin

Novartis Radiopharmaceuticals GmbH

**2. Beschreibung**

**Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode [Pflichtfeld]**

Lutetium (177Lu)-Vipivotid-Tetraxetan

**Alternative Bezeichnung(en) der Methode**

Radioligandentherapie mit Lu-177-PSMA aus nicht-patientenindividueller Herstellung (Fertigarzneimittel)

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

[ ] Ja [X] Nein

**Wurde für diese angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode von Ihrem Krankenhaus bereits vor dem 01.01.2021 eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHEntG an das InEK übermittelt?**

[ ] Ja [X] Nein

Wenn [x] Ja dann: **Frühere Verfahrensnummer [Pflichtfeld]**

**Beschreibung der neuen Methode [Pflichtfeld]**

Das Prostataspezifische Membranantigen (PSMA) wird vermehrt von Prostatakarzinomzellen exprimiert (PSMA-Expression). Mit Hilfe von intravenös verabreichten radioaktiv markierten Liganden, die spezifisch an PSMA binden und über Clathrin-vermittelte Endozytose in die Tumorzellen aufgenommen werden, wird eine zielgenaue Bestrahlung des Tumors ermöglicht. Die Radioligandentherapie wird laut aktueller S3-Leitlinie bei progredienten Patienten mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) empfohlen, bei denen die empfohlenen Therapieoptionen ausgeschöpft wurden (Leitlinienprogramm Onkologie 2021).

Zurzeit befindet sich die Radioligandentherapie mit dem Wirkstoff Lutetium (177Lu)-Vipivotid-Tetraxetan für die intravenöse Anwendung in der Zulassung. Die Wirksamkeit und Sicherheit des Wirkstoffes Lutetium (177Lu)-Vipivotid-Tetraxetan wurde in der Phase III Zulassungsstudie VISION (Study of 177Lu-PSMA-617 In Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer, NCT03511664) nachgewiesen und mittlerweile im New England Journal of Medicine veröffentlicht (Sartor et al. 2021). Die VISION-Studie ist eine internationale, prospektive, unverblindete, aktiv kontrollierte und multizentrisch angelegte Studie. Verglichen wurden Patienten mit progressivem PSMA-positiven mCRPC, welche Lutetium (177Lu)-Vipivotid-Tetraxetan zuzüglich zu Best Supportive Care (BSC) / Best Standard of Care (BSoC) erhielten mit Patienten, die BSC/BSoC alleine erhielten (Sartor et al. 2021).

Die Ergebnisse zeigen, dass Lutetium (177Lu)-Vipivotid-Tetraxetan in Kombination mit BSC/BSoC im Vergleich zu BSC/BSoC allein sowohl das radiographische progressionsfreie Überleben (Median 8,7 vs. 3,4 Monate; Hazard Ratio für Progression oder Tod 0,40; 99,2% Konfidenzintervall [KI], 0,29 bis 0,57; p<0,001) als auch das Gesamtüberleben (Median 15,3 vs. 11,3 Monate; Hazard Ratio für Tod 0,62; 95% KI, 0,52 bis 0,74; p<0,001) signifikant verlängert (Sartor et al. 2021). Alle wichtigen sekundären Endpunkte sprachen ebenfalls signifikant für Lutetium (177Lu)-Vipivotid-Tetraxetan, so wurde beispielsweise das Risiko für ein Auftreten eines symptomatischen skeletalen Ereignisses (SSE) durch Lutetium (177Lu)-Vipivotid-Tetraxetan + BSC/BSoC um 45 % gegenüber BSC/BSoC allein gesenkt (Median Zeit bis SSE oder Tod 11,5 vs. 6,8 Monate; Hazard Ratio 0,55; 95% KI; 0,40 bis 0,62; p<0,001) (Sartor et al. 2021).

Lutetium (177Lu)-Vipivotid-Tetraxetan ist eine Injektionslösung und die empfohlene Dosis beträgt 7,4 GBq alle 6 Wochen (± 1 Woche). Die beantragte Zulassung sieht bis zu 6 Zyklen vor. In der Phase III Zulassungsstudie VISION erfolgte ebenfalls eine Gabe über 4 – 6 Zyklen. Die Patienten müssen aufgrund der Anwendung offener Radionuklide und gemäß dem Strahlenschutzgesetz auf einer nuklearmedizinischen Station isoliert, behandelt und nachbeobachtet werden. Eine ambulante Behandlung ist ausgeschlossen. Dies macht eine stationäre Aufnahme unabdingbar. Eine adäquate Abbildung im G-DRG-System ist daher von besonderer Bedeutung, da nur im stationären Sektor ein Patientenzugang zu Lutetium (177Lu)-Vipivotid-Tetraxetan gewährleistet werden kann.

Referenzen:

Gesundheitsversorgungsweiterentwicklungsgesetz (GVWG) vom 19.07.2021, BGBl. I 2789 [Abruf am 22.07.2021]

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom. Langversion 6.2, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL. http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/ [Abruf am: 08.08.2022]

Sartor O, de Bono J, Chi K N, et al. (2021): Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. New England Journal of Medicine 2021; 385(12):1091-103, DOI: 10.1056/NEJMoa2107322

**Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt? [Pflichtfeld]**

[X] Derzeit sind keine Prozedurenkodes (OPS) verfügbar.

Anmerkungen zu den Prozeduren

Die Fälle der zulassungsfreien patientenindividuellen Eigenherstellung (Rezepturarzneimittel) werden im aktuellen DRG-System bei der Verwendung des OPS-Kodes 8-530.d0 in die spezifische DRG M10B eingruppiert. Zu betonen ist, dass es sich dabei um das Rezepturarzneimittel handelt und NICHT das in diesem NUB-Antrag beschriebene Fertigarzneimittel Lutetium (177Lu)-Vipivotid-Tetraxetan. Für das Fertigarzneimittel Lutetium (177Lu)-Vipivotid-Tetraxetan existiert aktuell kein spezifischer OPS-Kode. Daher wurde für die neue Methode ein Weiterentwicklungsvorschlag im laufenden Verfahrensjahr beim BfArM eingereicht, der eine Differenzierung der beiden Methoden vorsieht.

**3. Methodendetails**

**Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)? [Pflichtfeld]**

Behandlung und Anwendung der neuen Therapie in Deutschland:

Die vorläufig geplante Indikation für das Fertigarzneimittel Lutetium (177Lu)-Vipivotid-Tetraxetan ist: Lutetium (177Lu)-Vipivotid-Tetraxetan wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem progredienten Prostata-spezifischen-Membranantigen-(PSMA-)positiven, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), die zuvor mittels Inhibition des Androgenrezeptor-(AR-)Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden. Ein Teil dieser Patienten wird zurzeit im Rahmen einer Letztlinientherapie versorgt, wenn alle anderen Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft worden sind (Leitlinienprogramm Onkologie 2021).

Referenz:

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom. Langversion 6.2, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL. http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/ [Abruf am: 08.08.2022]

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

Das Label des Fertigarzneimittels umfasst Patienten, deren Therapie vor allem ambulant durchgeführt wird (bspw. mit Apalutamid, Enzalutamid, Abirateron, Cabazitaxel) (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie 2020). Sollten diese Patienten stationär versorgt werden, könnten die entsprechenden Entgelte ersetzt werden. Siehe auch NUB-Musteranfrage der DGHO für Apalutamid.

Die Patienten, die zuvor mit zugelassenen Therapiestandards im mCRPC austherapiert worden sind und auf eine Behandlung im individuellen Bedarfsfall mit zulassungsfreien Eigenherstellungen (Rezepturarzneimittel) innerhalb des Therapieansatzes nach § 13 Abs. 2b AMG angewiesen waren, können mit einer weiteren zugelassenen Arzneimitteltherapie versorgt werden. Die Patienten innerhalb der zugelassenen Indikation von Lutetium (177Lu)-Vipivotid-Tetraxetan können demnach mit dem qualitätsgeprüften, standardisierten und GMP-konform hergestellten Fertigarzneimittel behandelt werden.

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

Es liegt eine neue Methode vor. Beim Fertigarzneimittel Lutetium (177Lu)-Vipivotid-Tetraxetan wird es sich um das erste und einzige zugelassene Arzneimittel für eine Radioligandentherapie bei Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom handeln. Damit werden eine Vielzahl gesetzlicher Anforderungen erfüllt, welche auf patientenindividuelle Eigenherstellungen (Rezepturarzneimittel) innerhalb des Therapieansatzes keine Anwendung finden. Diese umfassen unter anderem:

1. Prüfung der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit im Rahmen der Zulassungsempfehlung durch die EMA

2. Festes Therapie- und Dosierschema mit gesichertem Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit durch eine hochwertige klinische Phase-III-Studie

3. Hohe Arzneimittelqualität durch zentralen und GMP-konformen Herstellungsprozess

4. Erfüllung sämtlicher nationaler und internationalen Anforderungen an die Arzneimittelqualität und -sicherheit sowie Pharmakovigilanz.

Eine Differenzierung zwischen Eigenherstellungen (Rezepturarzneimittel) innerhalb des Therapieansatzes auf Grundlage des § 13 Abs. 2b AMG und dem Fertigarzneimittel Lutetium (177Lu)-Vipivotid-Tetraxetan ist zwingend erforderlich.

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

Ob sich die neue Methode auf die Verweildauer im Vergleich zur aktuellen Durchschnitts-Verweildauer der vermutlich betroffenen DRGs auswirkt, ist derzeit nicht bekannt.

**4. Kennzahlen**

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

Die Markteinführung ist nach Erhalt der Zulassung im 4. Quartal 2022 geplant.

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

Das Fertigarzneimittel Lutetium (177Lu)-Vipivotid-Tetraxetan ist derzeit noch nicht zugelassen, befindet sich aber im fortgeschrittenen Stadium des EMA Zulassungsverfahrens. Die Zulassung wird im 4. Quartal 2022 erwartet.

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

*Geben Sie bitte den Zeitpunkt der ersten Anwendung der Methode in Ihrem Krankenhaus an.*

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

Es wird angenommen, dass ca. 60 Krankenhäuser über die geeigneten Voraussetzungen hinsichtlich Infrastruktur und Qualifikationen verfügen und das neue Arzneimittel unmittelbar anwenden können.

**Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2021 oder in 2022 mit dieser Methode behandelt? [Pflichtfeld]**

*Nennen Sie bitte die Anzahl der Patienten, an denen die angefragte Methode in Ihrem Krankenhaus im Jahr 2021 oder im Jahr 2022 angewandt wurde. Haben Sie keine genauen Zahlen, schätzen Sie die Anzahl der behandelten Patienten bitte möglichst genau.*

In 2021: 0

In 2022: [krankenhausindividuell, Härtefallprogramm]

**Wie viele Patienten planen Sie im Jahr 2023 mit dieser Methode zu behandeln? [Pflichtfeld]**

*Nennen Sie bitte die Anzahl der Patienten, an denen die angefragte Methode im Jahr 2023 in Ihrem Krankenhaus angewandt werden soll (Schätzung).*

**5. Mehrkosten**

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

Bei Patienten, bei denen die Gabe des Fertigarzneimittels Lutetium (177Lu)-Vipivotid-Tetraxetan im stationären Aufenthalt indiziert ist, fallen Arzneimittelkosten in Höhe von 26.180 € (inkl. MwSt.) pro Zyklus (Gabe bzw. stationärem Behandlungsfall) an. Diese Sachkosten sind bei den betroffenen Fällen additiv und ersetzen kein etabliertes Verfahren. Der Behandlungsverlauf der Patienten umfasst eine intravenöse Therapie alle 6 Wochen (± 1 Woche) bis zu einer Gesamtzahl von maximal 6 Dosen oder bis zum Auftreten einer Tumorprogression oder inakzeptablen Toxizität.

Zusätzlich zu den Sachkosten des Medikamentes kommen weitere Kosten für die Lagerung des Arzneimittels, Taxierung, Abgabe und die Warenlogistik.

Die Fälle werden im aktuellen DRG-System bei der Verwendung des OPS-Codes 8-530.d0 in die DRG M10B eingruppiert. Das Fertigarzneimittel Lutetium (177Lu)-Vipivotid-Tetraxetan sollte durch eine Neudefinition und Abgrenzung, beispielsweise in die M10C eingruppiert werden. Die Gesamtkosten der M10C belaufen sich auf 4.285,37 € (exkl. Pflegerlös), davon entfallen aktuell 94,39 € auf Arzneimittel. Beide aufgeführte Fallpauschalen bilden derzeit keine sachgerechte Finanzierung ab.

Referenz:

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (2022): Vorschlag im G-DRG-Vorschlagsverfahren V230069 „Zuordnung von Fällen mit intravenöser Radioliganden-Therapie Mit Lutetium-177-PSMA-Liganden unter Verwendung eines Arzneimittels aus nicht patientenindividueller Herstellung (inkl. Fertigarzneimittel) zur DRG M10C bei gleichzeitiger Etablierung eines ZE für das Fertigarzneimittel“ beim Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Veröffentlichung 02.06.2022. <https://www.g-drg.de/content/download/11324/file/Vorschlagsverfahren_2023_Zusammenstellung_220602.xlsx> [Abruf am: 16.08.2022]

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

M10B (M10C; wenn eine neue Eingruppierung der Fälle erfolgt)

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

Diese neuartige Therapie wurde in Deutschland bisher nicht flächendeckend in den Kliniken stationär eingesetzt. Krankenhäuser mit einer InEK-Kalkulationsvereinbarung konnten keine Daten für die DRG-Kalkulation an das InEK übermitteln. Eine Darstellung im G-DRG-System existiert daher für das Jahr 2022 nicht.

Die Kosten für diese neue Therapieoption übersteigen die kalkulierten Arzneimittelkosten, die in den betroffenen DRGs enthalten sind, deutlich. Eine sachgerechte Abbildung des Fertigarzneimittels Lutetium (177Lu)-Vipivotid-Tetraxetan ist deshalb nicht gegeben.

Die zusätzlichen Kosten von 26.180 € (inkl. MwSt.) pro Zyklus können daher mit derzeitigen Entgelten nicht adäquat abgebildet werden. Aufgrund der Arzneimittelkosten für Lutetium (177Lu)-Vipivotid-Tetraxetan käme es daher zu einer höchst relevanten Unterdeckung durch die DRGs bei der Behandlung von betroffenen Patienten, sodass die Methode durch die Krankenhäuser unter Berücksichtigung der Wirtschaftlichkeit nicht eingesetzt werden kann. Die Umsetzung einer adäquaten Vergütung ist daher essentiell für das Therapieangebot.

Da auch in Zukunft spezialisierte nuklearmedizinische Zentren die Behandlung erbringen werden, wird es ohne NUB-Entgelt fortdauernd zu einer finanziellen Schieflage bei der Leistungserbringung kommen. Um die innovative Behandlung für Patienten und behandelnde Ärzte zugänglich zu machen, ist eine zusätzliche Finanzierung über ein NUB-Entgelt erforderlich.

Im Jahr 2019 wurde die zulassungsfreie Eigenherstellung des Rezepturarzneimittels in die Definition von Fallgruppen aufgenommen. Aufgrund der spezifischen Indikation (Prostatakarzinom) und homogener Gesamtkosten und Verweildauern der betroffenen Fälle zum damaligen Zeitpunkt wurde die Therapie mit Lutetium-177-PSMA-Liganden im G-DRG-System 2019 innerhalb der MDC 12 Krankheiten und Störungen der männlichen Geschlechtsorgane in der spezifischen DRG M10B Radioligandentherapie mit Lutetium-177-PSMA-Liganden abgebildet. Diese Methode ist hinsichtlich der Evidenz, Vigilanz und Qualitätssicherung mit der angefragten Methode vergleichbar. Beide Verfahren müssen klar voneinander abgegrenzt werden.

Zudem führt die inhomogene Kostenstruktur zu einer unsachgerechten Finanzierung im bestehenden Entgeltsystem. Das Fertigarzneimittel Lutetium (177Lu)-Vipivotid-Tetraxetan befindet sich aktuell im Zulassungsprozess, dabei handelt es sich nicht um eine allgemeine Radionuklidtherapie mit Lutetium-177-PSMA-Liganden beim Prostatakarzinom.