|  |
| --- |
| **Haben Sie externe Hilfestellungen in Anspruch genommen? Wenn ja, bitte geben Sie an, welche Hilfestellung Sie in Anspruch genommen haben.** |
| Dieser Antrag wurde durch die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V. mit Unterstützung des pharmazeutischen Herstellers APEIRON Biologics AG vorformuliert. |

|  |
| --- |
| **1.1 Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode (Kurzbezeichnung)** |
| Dinutuximab beta (ch14.18/CHO) |

|  |
| --- |
| **1.2 Alternative Bezeichnung(en) der Methode** |
| Isqette® (Handelsname) |

|  |
| --- |
| **1.3 Beschreibung der neuen Methode** |
| **Wirkweise**Dinutuximab beta (ch14.18/CHO) ist ein chimärer monoklonaler Antikörper, produziert in Chinese Hamster Ovary (CHO) Zellen, der spezifisch das Disialogangliosid-Antigen GD2 erkennt – ein Oberflächenmolekül, welches in hoher Dichte auf Tumorzellen neuroektodermalen Ursprungs exprimiert wird. Insbesondere häufig und dicht wird GD2 uniform auf Neuroblastomzellen gefunden, aber auch andere Tumoren wie Sarkome, Glioblastom, Melanom und kleinzelliges Lungenkarzinom sind häufig GD2 positiv. Auf normalem Gewebe ist GD2 nur geringfügig nachzuweisen, es wird allerdings auf peripheren Nervenzellen exprimiert. Die relativ hohe tumorspezifische Expression macht GD2 zu einem geeigneten Target für die Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern. Der Wirkmechanismus des anti-GD2 Antikörpers basiert auf der Tumorzelllyse durch körpereigene immunologische Abwehrmechanismen wie antikörpervermittelte zelluläre Zytotoxizität (ADCC) und komplementvermittelte zelluläre Zytotoxizität (CDC) bzw. dem Zusammenspiel beider Mechanismen.**Evidenzlage**Seit 2010 wird die adjuvante Therapie von Hochrisikoneuroblastom-Patienten basierend auf GD2-spezifischer Immuntherapie nach erfolgreicher Ersttherapie (Induktions- und Konsolidierungstherapie) sowohl von pädiatrischen Onkologen als auch von Patienten bzw. deren rechtlichen Vertretern (Eltern) und Patientenvereinigungen als „der neue Standard“ in der Erhaltungstherapie angesehen (1). In Europa initiierte das SIOPEN Konsortium eine multinationale, randomisierte Phase III Studie mit 406 Hochrisikoneuroblastom-Patienten, um den in Europa entwickelten anti-GD2-Antikörper (ch14.18/CHO bzw. Dinutuximab beta) zu testen. Die Studie vergleicht die Wirkung von Dinutuximab beta mit und ohne IL-2 während der Erhaltungsphase. Monotherapie mit Dinutuximab beta erwies sich als ebenso effizient wie die Kombinationstherapie mit IL-2 in Bezug auf Ereignisfreies Überleben (EFS) und Gesamtüberleben (OS) (3-Jahres EFS von 60% respektive 57% und 3-Jahres OS von 66% respektive 65% (2)). 2-Jahres EFS der Patienten mit kompletter Remission nach Konsolidierung war mit 69% vergleichbar mit den bereits publizierten Daten mit 66% 2-Jahres EFS (1), dort allerdings in Kombination mit Zytokingabe von IL-2 und GM-CSF. Insbesondere IL-2 weist aber ein hohes toxisches Potential auf. Die Antikörpertherapie ohne Zytokine zeichnet sich daher besonders durch ein deutlich verbessertes Risikoprofil im Vergleich zur Kombinationstherapie mit Zytokinen aus. Besonders hämatologische Toxizitäten, Zytokin-vermitteltes Kapillarleck Syndrom, aber auch neuropathische Schmerzen waren mit Dinutuximab beta-Monotherapie signifikant reduziert. Aufgrund der molekularen Charakteristika von Dinutuximab beta, wie dem spezifischen Glykosylierungsmuster (komplettes Fehlen der alpha-gal Determinante, die für die Induktion allergischer Reaktionen bekannt ist (3)), profitieren die Patienten von einer niedrigen Inzidenz von infusionsbedingten allergischen oder anaphylaktischen Reaktionen. Dinutuximab beta (produziert in CHO Zellen) zeigte weiter in vitro einen 10-fach gesteigerten ADCC verglichen mit anderen ch14.18 Varianten, die in murinen SP2/0 Zellen hergestellt wurden.Rezidivierende oder refraktäre Neuroblastom-Patienten sind durch eine extrem schlechte Prognose charakterisiert. Das Gesamtüberleben nach 4 Jahren für dieses Patientenkollektiv beträgt nicht mehr als 14% (4). In zwei Studien mit Dinutuximab beta zur Behandlung rezidivierter oder refraktärer Patienten zeigten sich objektive Ansprechraten im Bereich von 30-50% (Studie APN311-303 sowie APN311-202). In einer weiteren Studie für rezidivierte Patienten, die die Machbarkeit von haploidenter Stamzelltransplantation gefolgt von GD2-spezifischer Immuntherapie mit Dinutuximab beta zeigen sollte (APN311-201), lagen die objektiven Ansprechraten bei 55%. Das Gesamtüberleben in diesen Studien war 66% nach 3 Jahren (APN311-303), 54% nach 3 Jahren (APN311-202) bzw. 55% nach 3 Jahren (APN311-201). Diese Überlebensraten zeigen eine deutliche Verbesserung gegenüber historischen Daten von Patienten, die keine Immuntherapie erhielten.Dinutuximab beta wird basierend auf einem kontinuierlichen Infusionsschema verabreicht. Die Einführung der Verabreichung von Dinutuximab beta mittels kontinuierlicher Infusion über 10 Tage führt zusätzlich zu einer deutlichen Verminderung von neuropathischen Schmerzen und einer damit verbundenen verminderten Notwendigkeit zur Gabe von i.v. Opioiden verglichen mit der Verabreichung als Kurzinfusion. Außerdem verbessert das kontinuierliche Infusionsschema das pharmakokinetische Profil. Dadurch kann ein kontinuierlicher lytischer Druck (via der körpereigenen Effektorfunktionen ADCC und CDC) gegen die Tumorzellen über die gesamte Behandlungsperiode von 6 Monaten aufgebaut werden (5). Die kontinuierliche Verabreichung erlaubt eine zumindest teilweise Behandlung außerhalb des Krankenhauses/zu Hause mit Verbesserung der Lebensqualität für die Patienten.**Dosis**Empfohlene Dosierung ist 10mg/m²/Tag kontinuierlich i.v. über 10 Tage. Die Gesamtdosis pro Behandlungszyklus beträgt 100mg/m² Körperoberfläche. Die Therapie besteht aus 5 Zyklen mit einer Zykluslänge von 35 Tagen.**Literatur**(1) Yu AL, et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. N Engl J Med 2010. 363: 1324-1334.(2) Ladenstein R., et al. Toxicity and outcome of anti-GD2 antibody ch14.18/CHO in front-line, high-risk patients with neuroblastoma: Final results of the phase III immunotherapy randomisation (HR-NBL1/SIOPEN trial). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 10500).(3) Chung CH, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. N Engl J Med 2008. 358: 1109-1117.(4) London W., et al. Historical gold standard for time-to-progression (TTP) and progression-free survival (PFS) from relapsed/refractory neuroblastoma modern era (2002-2014) patients. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 10034).(5) Siebert N., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ch14.18/CHO in relapsed/refractory high-risk neuroblastoma patients treated by long-term infusion in combination with IL-2. MABS 2016. 8: 604–616. |

|  |
| --- |
| **1.4 Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?** |
| Ein spezifischer OPS-Code für Dinutuximab beta existiert nicht. Therapien mit monoklonalen Antikörpern werden nach OPS-Version 2016 unter der OPS-Gruppe 8-54 kodiert. |

|  |
| --- |
| **2.1 Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?** |
| Die Methode soll bei Patienten mit einem Neuroblastom angewandt werden, einem hochmalignen Tumor des Kindesalters. In Deutschland erkranken jährlich etwa 130 Kinder an Neuroblastom, davon 50 an Hochrisikoneuroblastom (altersbezogene Inzidenz: 1,4 pro 100.000 Kinder < 15 Jahren (1)). Beim Neuroblastom unterscheidet man fünf Krankheitsstadien mit Unterklassen (1, 2A, 2B, 3, 4S und 4). Hochrisikopatienten sind Patienten mit Neuroblastom des Stadiums 4 über 18 Monate bei Diagnose und Kinder, die eine Amplifikation des Onkogens MYCN aufweisen, unabhängig vom Stadium und Alter bei Diagnose (2). In Deutschland sind dies etwa 50 Patienten pro Jahr. Die 5 Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit dieser Patientengruppe liegt bei 44%. Leider erleiden mehr als die Hälfte der Patienten mit (Hochrisiko-)Neuroblastom einen Rückfall. Die Überlebenschance für die Rezidiv-Patientengruppe liegt bei nur 10%(3). Die Behandlung des Neuroblastoms erfolgt in Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung und ist in drei Abschnitte eingeteilt: Induktion, Konsolidierung und Erhaltungstherapie. In der Erhaltungsphase erfolgt die Behandlung durch eine differenzierte Kombinationsbehandlung und ist als „minimal residual disease“-Behandlung bezeichnet. Die Behandlung des Rezidivs erfolgt nach analogem Prinzip. Von den 50 Kindern in Deutschland mit einem Hochrisikoneuroblastom kommen schätzungsweise 40 für eine Antikörpertherapie in der Erstbehandlung und 20 in der Rezidiv-Therapie in Frage.Die Substanz Dinutuximab beta ist zum Zeitpunkt der Antragsstellung noch nicht zur Anwendung zugelassen. Die EMA hat den Zulassungsantrag für Dinutuximab beta zur Behandlung von Neuroblastompatienten im Mai 2015 angenommen.**Literatur**(1) Deutsches Kinderkrebsregister (2015): Jahresbericht / Annual Report 2015 (S. 39). URL: http://www.kinderkrebsregister.de/dkkr/ergebnisse/jahresbericht.html, letzter Zugriff: 01.09.2016.(2) National Cancer Institute (2016): Stage Information for Neuroblastoma. URL: http://www.cancer.gov/types/neuroblastoma/hp/neuroblastoma-treatment-pdq#link/\_830\_toc, letzter Zugriff: 01.09.2016.(3) Simon, T., et al. Treatment and outcomes of patients with relapsed, high-risk neuroblastoma: Results of German trials. Pediatr Blood Cancer 2011. 56(4): 578-583. |

|  |
| --- |
| **2.2 Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?** |
| Für Hochrisikoneuroblastom-Patienten ist neuerdings nach erfolgreicher Induktionstherapie und Konsolidierung mittels Hochdosis-Chemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation (Erreichen einer partiellen Remission oder besser) eine Erhaltungskombinationstherapie bestehend aus vier Komponenten (Isotretinoin, Unituxin, IL-2 und GM-CSF) zugelassen, wobei einer der Bestandteile (GM-CSF) dieser Kombinationstherapie in der Europäischen Union derzeit nicht zur Behandlung von Menschen zugelassen ist. Zur Behandlung von Neuroblastom-Rezidivpatienten oder primär refraktären Erkrankungen gibt es hingegen derzeit keine zugelassene medikamentöse Behandlung. Diese Patienten werden üblicherweise mit unterschiedlichen experimentellen Therapieansätzen zu behandeln versucht. |

|  |
| --- |
| **2.3 Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode?** |
| Die Standardtherapie des Neuroblastoms basiert auf einem multimodalen Konzept aus Chemotherapie, Operation, Bestrahlung, Hochdosischemotherapie und einer oralen Erhaltungstherapie mit Isotretinoin. Die anti-GD2-gerichtete Immuntherapie hat bislang noch keinen Eingang in die aktuellen Therapieoptimierungsstudien gefunden.  |

|  |
| --- |
| **2.4 Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?** |
| Die anti-GD2-gerichtete Immuntherapie erfordert im ersten Zyklus eine stationäre Behandlung von 5 Tagen, in Abhängigkeit von der Verträglichkeit. Die Verträglichkeit ist günstiger ohne Begleittherapie mit Zytokinen (IL-2, GM-CSF). Häufige unerwünschte Wirkungen sind Fieber, Schmerzen, Ödeme, Juckreiz, arterielle Hypotonie, erhöhter Sauerstoffbedarf. Das Nebenwirkungsprofil verbessert sich von Zyklus zu Zyklus, sodass sich ab Zyklus 3 eine teilstationäre und ambulante Behandlung realisieren lässt. Im Vergleich zu den mittleren Verweildauern eines „normalen“ Neuroblastom-Chemotherapiezyklus ist jedoch zu erwarten, dass es keine Auswirkung auf die mittlere Verweildauer eines Immuntherapiezyklus mit Dinutuximab beta geben wird. |

|  |
| --- |
| **3.1 Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?** |
| Dezember 2009 |

|  |
| --- |
| **3.2 Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?** |
| Eine Entscheidung der EMA über den Zulassungsantrag für Dinutuximab beta ist noch vor Ende 2016 zu erwarten (Opinion des CHMP). |

|  |
| --- |
| **3.3 Wann wurde die Methode in Ihrem Krankenhaus eingeführt?** |
| Vom Krankenhaus auszufüllen |

|  |
| --- |
| **3.4 In wie vielen Kliniken wird diese Methode derzeit eingesetzt (Schätzung)?** |
| 10 |

|  |
| --- |
| **3.5 Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2015 oder in 2016 mit dieser Methode behandelt?** |
| In 2015:  |
| Vom Krankenhaus auszufüllen |
| In 2016:  |
| Vom Krankenhaus auszufüllen |

|  |
| --- |
| **3.6 Wie viele Patienten planen Sie im Jahr 2017 mit dieser Methode zu behandeln?** |
| Vom Krankenhaus auszufüllen |

|  |
| --- |
| **4.1 Entstehen durch die neue Methode Mehrkosten gegenüber dem bisher üblichen Verfahren? Wenn ja, wodurch? In welcher Höhe (möglichst aufgetrennt nach Personal- und Sachkosten)?** |
| **Sachkosten**Kostenseitig ist ein Vergleich mit einem bisher üblichen Therapieverfahren mangels etablierter Standardtherapie nicht möglich. Nach Angaben des Herstellers ist von einem Preisniveau von 8.600 € pro Ampulle mit 20mg Dinutuximab beta auszugehen. Die Dosierung ist 100mg/m² Körperoberfläche pro Behandlungszyklus, insgesamt somit 500mg/m² Körperoberfläche bei fünf Behandlungszyklen. Die Sachkosten sind daher stark abhängig von der Körperoberfläche des Patienten. Ein Patient mit 0,8 m² Körperoberfläche benötigt 400mg, was 20 Ampullen Dinutuximab beta entspricht. Dies ergibt Kosten von 172.000 €.Zur Verabreichung werden Baxter Infusoren verwendet (FOLfusor LV 2). Davon sind 2 Stück pro Behandlungszyklus und somit 10 Stück für fünf Behandlungszyklen erforderlich. Die Kosten pro Infusor liegen bei 150-170 €. Die Gesamtkosten pro Patient belaufen sich daher auf etwa 1.500-1.700 €. In neuen Studien (z.B. APN311-304) wird für die Dauerinfusion eine elektronische Pumpe verwendet (Smiths Medical CADD Solis VIP Modell 2120). Der Preis inklusive Zubehör beträgt ca. 4.000 €.**Personalkosten**Zubereitung: pro Zyklus 2 Zubereitungen in 5 Tages-Infusoren à 10 Minuten; für die Gesamttherapie 100 MinutenApplikation: durch Anschluss des Infusors an den zentralen Zugang à 5 Minuten pro Infusor; für die Gesamttherapie 50 MinutenÜberwachung: bei der Verabreichung 4x/Schicht während der stationären Behandlung (Puls, RR, AF, HF): 30 Minuten pro Zyklus; für die Gesamttherapie 150 MinutenSomit ergeben sich Personalkosten im Bereich von 350 € pro Therapie.Die Gesamtkosten der Therapie liegen also für einen Patienten mit 0,8 m² Körperoberfläche bei rund 175.000 €. |

|  |
| --- |
| **4.2 Welche DRG(s) ist/sind am häufigsten von dieser Methode betroffen?** |
| I65B, K64A |

|  |
| --- |
| **4.3 Warum ist diese Methode aus Ihrer Sicht derzeit im G-DRG-System nicht sachgerecht abgebildet?** |
| Um bewerten zu können, ob eine Methode im G-DRG System nicht sachgerecht abgebildet ist, können verschiedene Kriterien herangezogen werden:- Mehrkosten übersteigen die Standardabweichung der DRG- Mehrkosten überstiegen die bisherigen Kosten in den entsprechenden Kostenmodulen erheblich.- Schieflage bei der LeistungserbringungDie neue Methode wird nur in wenigen Zentren eingesetzt. Es entsteht also eine deutliche Schieflage in der Leistungserbringung. Zusammenfassend sind alle o.g. Kriterien erfüllt und es ist gezeigt, dass die Methode derzeit im G-DRG System nicht sachgerecht abgebildet ist. |

|  |
| --- |
| **4.4 Wurde für diese Methode bereits eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHEntgG beim InEK gestellt?** |
| Wenn Sie für die angefragte Methode bereits in den vergangenen Jahren eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHEntgG gestellt haben, kreuzen Sie bitte „Von Ihrem Krankenhaus“ an. Wenn Ihnen bekannt ist, dass ein anderes Krankenhaus für die von Ihnen aktuell angefragte Methode bereits eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHEntgG gestellt hat, kreuzen Sie bitte „Von einem anderen Krankenhaus“ an. Ansonsten kreuzen Sie bitte nichts an. Von Ihrem Krankenhaus XX Von einem anderen Krankenhaus (falls Ihnen bekannt) XX |