**Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß §6 Absatz 2 KHEntgG**

|  |
| --- |
| **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. formuliert. |

|  |
| --- |
| **1.1 Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode (Kurzbezeichnung)** |
| Temozolomid iv |

|  |
| --- |
| **1.2 Alternative Bezeichnung(en) der Methode** |
| Temodal® 2,5mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung |

|  |
| --- |
| **1.3 Beruht die neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode vollständig oder in Teilen auf dem Einsatz eines Medizinproduktes?** |
| nein |

|  |
| --- |
| **1.4 Wurde für diese angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode von Ihrem Krankenhaus bereits vor dem 01.01.2022 eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHEntG an das InEK übermittelt** |
| ja |

|  |
| --- |
| **1.5 Beschreibung der neuen Methode** |
| Temozolomid war bisher schon in der oralen Applikationsform für Patienten im Alter > 3 Jahre für die Behandlung hochgradiger (WHO°3 und 4) Gliome parallel und im Anschluss an eine Radiotherapie zugelassen. Die Vergütung des oralen Temozolomid erfolgt über ein Zusatzentgelt (Katalog ZE78).  Seit 2009 ist die intravenöse Applikationsform von Temozolomid verfügbar, die die sichere Applikation bei Patienten mit Schluckstörungen, Aspirationsgefahr oder rezidivierendem Erbrechen gestattet. |

|  |
| --- |
| **1.6 Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?** |
| 8-542 Nicht komplexe Chemotherapie  Ein dosisgestaffelter OPS-Code existiert bisher nicht. |

|  |
| --- |
| **2.1 Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?**  Die i.v. Applikationsform ist vor allem für Patienten gedacht, die nicht in der Lage sind,  Kapseln zu schlucken (Kinder, ältere Patienten, Patienten mit Schluckbeschwerden, Aspirationsgefahr und Erbrechen) und Patienten, von denen eine unzuverlässige Compliance zu erwarten ist.  Laut Zulassungstext ist Temozolomid intravenös angezeigt zur Behandlung von:  1. erwachsenen Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme begleitend zur Radiotherapie und anschließend als Monotherapie.  2. Kindern ab 3 Jahren, Jugendlichen und erwachsenen Patienten mit einem nach Standardtherapie rezidivierenden oder progredienten malignen Gliom, wie z.B. Glioblastoma multiforme, oder anaplastischem Astrozytom.  Darüber hinaus wird Temozolomid auch in der Standard-Erstlinientherapie bei malignen Gliomen des Kindes- und Jugendalters und bei anderen malignen Hirntumoren (Medulloblastome, Ependymome); ZNS-Lymphomen sowie bei peripheren soliden Tumoren im Kindes- und Jugendalter (z.B. Ewing-Sarkom, Neuroblastom) in der Rezidivsituation und z.T. in der Erstlinientherapie bei Versagen der Standardtherapien oder Hochrisikopatienten eingesetzt.  Literatur:   1. Barone G, Maurizi P, Tamburrini G, Riccardi R. Role of temozolomide in pediatric brain tumors. Childs Nerv Syst. 2006 Jul;22(7):652-61. 2. Cohen KJ, Pollack IF, Zhou T, Buxton A, Holmes EJ, Burger PC, Brat DJ, Rosenblum MK, Hamilton RL, Lavey RS, Heideman RL. Temozolomide in the treatment of high-grade gliomas in children: a report from the Children's Oncology Group. Neuro Oncol. 2011 Mar;13(3):317-23. 3. Grill J, Geoerger B, Gesner L, Perek D, Leblond P, Cañete A, Aerts I, Madero L, de Toledo Codina JS, Verlooy J, Estlin E, Cisar L, Breazna A, Dorman A, Bailey S, Nicolin G, Grundy RG, Hargrave D; European Consortium Innovative Therapies for Children with Cancer (ITCC) and the European Society for Paediatric Oncology (SIOPE) brain tumor group.. Phase II study of irinotecan in combination with temozolomide (TEMIRI) in children with recurrent or refractory medulloblastoma: a joint ITCC and SIOPE brain tumor study. Neuro Oncol. 2013 Sep;15(9):1236-43. 4. Aguilera D, Mazewski C, Fangusaro J, MacDonald TJ, McNall-Knapp RY, Hayes LL, Kim S, Castellino RC. Response to bevacizumab, irinotecan, and temozolomide in children with relapsed medulloblastoma: a multi-institutional experience. Childs Nerv Syst. 2013 Apr;29(4):589-96. 5. Di Giannatale A, Dias-Gastellier N, Devos A, Mc Hugh K, Boubaker A, Courbon F, Verschuur A, Ducassoul S, Malekzadeh K, Casanova M, Amoroso L, Chastagner P,Zwaan CM, Munzer C, Aerts I, Landman-Parker J, Riccardi R, Le Deley MC, Geoerger B, Rubie H. Phase II study of temozolomide in combination with topotecan (TOTEM) in relapsed or refractory neuroblastoma: a European Innovative Therapies for Children with Cancer-SIOP-European Neuroblastoma study. Eur J Cancer. 2014 Jan;50(1):170-7. 6. Jakacki RI, Cohen KJ, Buxton A, Krailo MD, Burger PC, Rosenblum MK, Brat DJ, Hamilton RL, Eckel SP, Zhou T, Lavey RS, Pollack IF. Phase 2 study of concurrent radiotherapy and temozolomide followed by temozolomide and lomustine in the treatment of children with high-grade glioma: a report of the Children's Oncology Group ACNS0423 study. Neuro Oncol. 2016 Oct;18(10):1442-50. 7. Egan G, Cervone KA, Philips PC, Belasco JB, Finlay JL, Gardner SL. Phase I study of temozolomide in combination with thiotepa and carboplatin with autologous hematopoietic cell rescue in patients with malignant brain tumors with minimal residual disease. Bone Marrow Transplant. 2016 Apr;51(4):542-5. 8. Bautista F, Fioravantti V, de Rojas T, Carceller F, Madero L, Lassaletta A,Moreno L. Medulloblastoma in children and adolescents: a systematic review of contemporary phase I and II clinical trials and biology update. Cancer Med. 2017 Nov;6(11):2606-24. 9. Grill J, Massimino M, Bouffet E, Azizi AA, McCowage G, Cañete A, Saran F, Le Deley MC, Varlet P, Morgan PS, Jaspan T, Jones C, Giangaspero F, Smith H, Garcia J, Elze MC, Rousseau RF, Abrey L, Hargrave D, Vassal G. Phase II, open-label, randomized, multicenter trial (HERBY) of bevacizumab in pediatric patients with newly diagnosed high-grade Ggioma. J Clin Oncol. 2018 Apr 1;36(10):951-958.   10. Le Teuff G, Castaneda-Heredia A, Dufour C, Jaspan T, Calmon R, Devos A, McHugh K, Leblond P, Frappaz D, Aerts I, Zwaan CM, Ducassou S, Chastagner P, Verschuur A, Corradini N, Casanova M, Rubie H, Riccardi R, Le Deley MC, Vassal G, Geoerger B; European consortium Innovative Therapies for Children with Cancer (ITCC). Phase II study of temozolomide and topotecan (TOTEM) in children with relapsed or refractory extracranial and central nervous system tumors including medulloblastoma with post hoc Bayesian analysis: A European ITCC study. Pediatr Blood Cancer. 2020 Jan;67(1):e28032.  11. Levy AS, Krailo M, Chi S, Villaluna D, Springer L, Williams-Hughes C, Fouladi M, Gajjar A. Temozolomide with irinotecan versus temozolomide, irinotecan plus bevacizumab for recurrent medulloblastoma of childhood: Report of a COG randomized Phase II screening trial. Pediatr Blood Cancer. 2021 Apr 12:e29031. doi: 10.1002/pbc.29031. Online ahead of print.PMID: 33844469  12. Gaab C, Adolph JE, Tippelt S, Mikasch R, Obrecht D, Mynarek M, Rutkowski S, Pfister SM, Milde T, Witt O, Bison B, Warmuth-Metz M, Kortmann RD, Dietzsch S, Pietsch T, Timmermann B, Sträter R, Bode U, Faldum A, Kwiecien R, Fleischhack G. Local and Systemic Therapy of Recurrent Medulloblastomas in Children and Adolescents: Results of the P-HIT-REZ 2005 Study. Cancers (Basel). 2022 Jan 18;14(3):471. doi: 10.3390/cancers14030471. PMID: 35158738; PMCID: PMC8833340. |

|  |
| --- |
| **2.2 Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?** |
| Es steht nun zusätzlich zur oralen Form von Temozolomid auch die intravenöse Form zur Verfügung. Insofern kommt es lediglich zu einer Verschiebung der oralen in die intravenöse Applikationsform. |

|  |
| --- |
| **2.3 Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode?** |
| Bis 2009 war Temozolomid nicht als intravenöse Formulierung erhältlich. Die Methode ist insofern neu, als dass jetzt für alle Patientengruppen Temozolomid verfügbar ist, auch für diejenigen Patienten, die keine Kapseln schlucken können (Kinder, ältere Patienten, Patienten mit Schluckbeschwerden, Aspirationsgefahr, Erbrechen) und Patienten, von denen eine unzuverlässige Compliance zu erwarten ist.  In den Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2022 erhielt Temozolomid iv den Status 1 (Position 24). |

|  |
| --- |
| **2.4 Welche Auswirkung hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?** |
| Es sind keine Veränderungen der Verweildauer zu erwarten. |

|  |
| --- |
| **3.1 Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?** |
| Die Produkteinführung auf dem deutschen Markt war Anfang Juli 2009. |

|  |
| --- |
| **3.2 Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?** |
| Temozolomid-Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung ist seit dem 17.02.2009 in Deutschland zugelassen. |

|  |
| --- |
| **3.3 Wann wurde bzw. wird die Methode in Ihrem Krankenhaus eingeführt?** |
| **2010** |

|  |
| --- |
| **3.4. In wie vielen Kliniken wird diese Methode zurzeit eingesetzt (Schätzung)?** |
| Hierzu liegen keine Informationen vor. Sämtliche hoch spezialisierte neuroonkologische Zentren werden Temozolomid intravenös einsetzen, wenn es aufgrund der spezifischen Patientensituation erforderlich ist. |

|  |
| --- |
| **3.5 Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2022 oder in 2023 mit dieser Methode behandelt?** |
| **2022: XXXX** |
| **2023: XXXX** |

|  |
| --- |
| **3.6 Wie viele Patienten planen Sie im Jahr 2024 mit dieser Methode zu behandeln?** |
| **2024: XXXX** |

|  |
| --- |
| **4.1 Entstehen durch die neue Methode Mehrkosten gegenüber dem bisher üblichen Verfahren? Wenn ja, wodurch? In welcher Höhe (möglichst aufgetrennt nach Sach- und Personalkosten)?** |
| **Sachkosten:**  100 mg Temozolomid Pulver zur Herstellung einer intravenösen Lösung kosten 382,23 Euro inkl. MWSt.(laut Roter Liste AVP/UVP, Stand 17.8.2022).In der Begleittherapiephase während Bestrahlung wird Temozolomid iv oder oral täglich mit 75 mg/m² für max.49 Tage appliziert,  Bei einer angenommenen 1,8 m² Körperoberfläche ist die tägliche Dosis 135 mg, die über 7 Tage bei einer angenommenen Verweildauer von 7 Tagen appliziert wird. Es entstehen somit Tagestherapiekosten von 516 €, bei angenommenen 7 Tagen Verweildauer dann 3612€. In der anschließenden Monotherapiephase wird Temozolomid iv oder oral im ersten Zyklus für 5 Tage mit 150mg/m² (270 mg bei 1,8 m²), in Zyklus 2 bis 12 mit max. 200 mg/m² (360mg) für je 5 Tage gegeben, soweit verträglich. Die Zyklen dauern je 28 Tage. Dabei entstehen Tagestherapiekosten von 1032 € bzw. 1376 € und bei 5 Applikationen pro Aufenthalt 5160 € bzw. 6880 €.  Die durch Temozolomid iv abgelöste orale Gabe wird mit dem ZE78 vergütet.  Pro stationärem Aufenthalt ist mit einem Zyklus Chemotherapie zu rechnen. Je nach Therapieschema umfasst ein Zyklus 5 bis 7 Tage a 150 bis 200 mg/m²/Tag alle 3-4 Wochen oder bis zu 49 Tage a 75 mg/m²/Tag während einer Strahlentherapie.  Im Rahmen einer metronomischen Therapie über 42 Tage sind kumulativ deutlich höhere Therapiekosten zu erwarten:  Die Therapiekosten betragen etwa das 4fache gegenüber der oralen Gabe von Temozolomid.  **Personalkosten:**  Für die Zubereitung: ca. 10 Minuten (MTD Apotheke)  Für die Applikation: ca. 5 Minuten (ÄD) und ca. 5 Minuten (PD)  Für die Überwachung: ca. 30 Minuten (PD), ca. 10 Minuten (ÄD) |

|  |
| --- |
| **4.2 Welche DRG(s) ist/sind am häufigsten von dieser Methode betroffen?** |
| Basis-DRGs  B15, B16 bei operativer Therapie im gleichen Aufenthalt,  B66 bei konservativer Therapie. |

|  |
| --- |
| **4.3 Warum ist diese Methode aus Ihrer Sicht derzeit im G-DRG-System nicht sachgerecht abgebildet?** |
| Temozolomid i.v. wurde im Jahr 2009 zugelassen und ist seit dem Jahr 2009 in Deutschland auf dem Markt. Für das Datenjahr 2022 sollten aus den Kalkulationshäusern Kostendaten für den Einsatz vorliegen. Wir vermuten, dass die Stichprobe jedoch zu klein war, als dass genügend Kosten- und Leistungsinformationen aus den Krankenhäusern vorliegen, um damit eine sachgerechte Abbildung im G-DRG System 2024 zu ermöglichen. Die zusätzlichen Kosten von ca. 3612 € bis 6880 € pro Aufenthalt können aber mit den o.g. Fallpauschalen allein nicht ausreichend abgebildet werden und Temozolomid intravenös ist bisher im ZE-Katalog nicht enthalten. Aufgrund der hohen Kosten des Medikaments kommt es zu einer Unterfinanzierung in /den betroffenen DRG. |

|  |
| --- |
| **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) **Ja**. |