**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. Über die Notwendigkeit der Antragstellung besteht zwischen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V. einvernehmen. |

|  |
| --- |
| **1.1 Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode (Kurzbezeichnung)** |
| Arsentrioxid zur Behandlung der APL |

|  |
| --- |
| **1.2 Alternative Bezeichnung(en) der Methode** |
| ATO, Trisenox® |

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

|  |
| --- |
| **1.4 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/nein |

|  |
| --- |
| **1.5 Beschreibung der neuen Methode** |
| Arsentrioxid ist zur Induktion einer Remission und Konsolidierung bei erwachsenen Patienten und Kindern mit neudiagnostizierter oder rezidivierender/refraktärer akuter Promyelozytenleukämie (APL), einer Unterform der akuten myeloischen Leukämie bestimmt. Der Wirkmechanismus von Arsentrioxid ist nicht vollständig geklärt. Arsentrioxid induziert in vitro morphologische Veränderungen und eine Fragmentierung der Desoxyribonukleinsäure (DNS), wie sie für die Apoptose von NB4-Zellen der menschlichen Promyelozytenleukämie charakteristisch sind. Arsentrioxid verursacht darüber hinaus eine Schädigung bzw. den Abbau des Fusionsproteins PML/RARalpha, das ebenfalls für diese Art der Leukämie typisch ist. Auch bei APL-Rezidiv ist die Therapie mit Arsentrioxid heutzutage Therapie der Wahl.  Eine Therapie einer APL unterteilt sich in eine Induktions- sowie eine Konsolidierungsphase nach Erreichen einer kompletten Remission. Induktionstherapie (APL): Arsentrioxid ist täglich intravenös mit einer gleich bleibenden Dosierung von 0,15 mg/kg/Tag zu geben. Der initiale Zyklus der ATO-Therapie sollte mindestens bis zum Tag 42 (und jedenfalls bis zur Blastenfreiheit im Blut) erfolgen (bis der Blastenanteil weniger als 5% der Knochenmarkzellen ausmacht und keine leukämischen Zellen mehr nachweisbar sind). Nach 2-wöchiger Pause folgen dann 4 zusätzliche Zyklen mit ATO (jeweils 4 Wochen und 4 Wochen Pause). Arsentrioxid wird auch in der Konsolidierungstherapie intravenös mit einer Dosierung von 0,15 mg/kg/Tag gegeben. Die Therapie erfolgt dann jedoch täglich an fünf Tagen pro Woche, gefolgt von zwei Tagen Pause, z.T. in Kombination mit weiteren Medikamenten.  **Literatur:**   1. Lo-Coco F, Hasan SK, Montesinos P, Sanz MA. Biology and management of therapy-related acute promyelocytic leukemia. Curr Opin Oncol. 2013; 25(6): 695-700 2. Chen L, Wang J, Hu X, Xu X. Meta-analysis of all-trans retinoic acid-linked arsenic trioxide treatment for acute promyelocytic leukemia. Hematology. 2014; 19(4): 202-207 3. Mayor S. Arsenic trioxide combination improves survival in APL. Lancet Oncol. 2013 Aug;14(9):e346 4. Lengfelder E, Hofmann WK, Nowak D. Treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide: clinical results and open questions. Expert Rev Anticancer Ther. 2013 Sep;13(9):1035-1043 5. Cheng Y, Zhang L, Wu J, Lu A, Wang B, Liu G. Long-term prognosis of childhood acute promyelocytic leukaemia with arsenic trioxide administration in induction and consolidation chemotherapy phases: a single-centre experience. Eur J Haematol. 2013; 91(6): 483-489 6. Efficace F, Mandelli F, Avvisati G, Cottone F, Ferrara F, Di Bona E, Specchia G, Breccia M, Levis A, Sica S, Finizio O, Kropp MG, Fioritoni G, Cerqui E, Vignetti M, Amadori S, Schlenk RF, Platzbecker U, Lo-Coco F. Randomized Phase III Trial of Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Versus Retinoic Acid and Chemotherapy in Patients With Acute Promyelocytic Leukemia: Health-Related Quality-of-Life Outcomes. J Clin Oncol. 2014;32(30):3406-3412 7. Creutzig U, Dworzak MN, Bochennek K et al. First experience of the AML-Berlin-Frankfurt-Münster group in pediatric patients with standard-risk acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide and all-trans retinoid acid. Pediatr Blood Cancer 2017; 64 (epub ahead) 8. Zhang L, Zhao H, Zhu X et al. Retrospective analysis of 65 Chinese children with acute promyelocytic leukemia: a single center experience. Pediatr Blood Cancer 2008; 51: 210-215 9. Zhang L, Zhu X, Zou Y et al. Effect of arsenic trioxide on the treatment of children with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia in China. Int J Hematol 2011; 93: 199-205 10. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute 257 promyelocytic leukemia. N Engl J Med 2013; 369: 111-121 |

|  |
| --- |
| **1.6 Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?** |
| Arsentrioxid, parenteral, wird seit 2010 über den OPS-Code 6-005.5 verschlüsselt. Ein dosisgestaffelter OPS-Code für diese Methode ist bisher nicht definiert worden. (Anmerkung: Chemotherapie mit einem Code aus 8.542 bis 8.544. Wenn keine Kombinationstherapie gegeben wird, wird in der Regel nur 8.542 zu kodieren sein.) |
| Beruht die neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode vollständig oder in Teilen auf dem Einsatz eines Medizinproduktes? |
| Nein |

|  |
| --- |
| **2.1 Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?**  Bei Patienten mit neudiagnostizierter oder rezidivierender/refraktärer akuter Promyelozytenleukämie (APL). Arsentrioxid gilt für diese Indikation als Therapie der Wahl. Weiterhin hat Arsentrioxid von der EMA für weitere Indikationen den Status einer Orphan Drug bekommen (Akute myeloische Leukämie, Myelodysplastisches Syndrom, Multiples Myelom). Für alle diese Indikationen und die neu diagnostizierte APL liegen klinische Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit vor, jedoch bisher noch ohne Zulassung für die Indikation der APL. |

|  |
| --- |
| **2.2 Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?** |
| Alternativ kann, wie bei der Erstdiagnose mit Chemotherapie plus All-Trans-Retinsäure (ATRA) therapiert werden. Die Ergebnisse sind jedoch schlechter.  ATRA bleibt zusätzlich zum ATO weiterhin Bestandteil der Therapie und die Chemotherapie ist in Untergruppen (Patienten mit Hochrisiko-Kriterien) weiter in der Therapie enthalten jedoch immer in Kombination mit ATO. |

|  |
| --- |
| **2.3 Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode?** |
| Arsentrioxid hat keine Verwandtschaft mit anderen, bereits länger verfügbaren Medikamenten. Es ist jetzt fester Bestandteil der Therapiekonzepte bei neu diagnostizierter und rezidivierter/refraktärer akuter promyelozytärer Leukämie. In Studien wurde der Einsatz in der Primärtherapie geprüft. In den Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2021 erhielt Arsentrioxid den Status 1 (Position 34). |

|  |
| --- |
| **2.4 Welche Auswirkung hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?** |
| Auf diese Frage liegen keine publizierten Daten vor. Im Vergleich zu einer Kombinationschemotherapie sind eher kürzere Aufenthalte zu erwarten. |

|  |
| --- |
| **3.1 Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?** |
| Seit der Zulassung 2002, davor Anwendung in Studien. |

|  |
| --- |
| **3.2 Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?** |
| Zulassung durch die EMA 2002 |

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

|  |
| --- |
| **3.4. In wie vielen Kliniken wird diese Methode zurzeit eingesetzt (Schätzung)?** |
| Arsentrioxid ist geschätzt in mehr als 100 Kliniken in Deutschland im Einsatz. Es wurde und wird international unter anderem auch in Deutschland in Studien zur Primärtherapie der Akuten Promyelozytenleukämie eingesetzt und für diese Indikation geprüft. |

|  |
| --- |
| **3.5 Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2020 oder in 2021 mit dieser Methode behandelt?** |
| **2020: XXXX** |
| **2021: XXXX** |

|  |
| --- |
| **3.6 Wie viele Patienten planen Sie im Jahr 2022 mit dieser Methode zu behandeln?** |
| **2022: XXXX** |

|  |
| --- |
| **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)?** |
| Die Therapie teilt sich in eine Induktions- und Konsolidierungsphase. Aufgrund der Schwere der Erkrankung und der schwerwiegenden Begleiterscheinungen (Leukopenie, Gerinnungsstörungen) wird die Induktionstherapie üblicherweise unter stationären Bedingungen durchgeführt. Die Induktionstherapie erfolgt bis zum Erreichen der kompletten Remission.  In der Induktionstherapie sind i. d. R. 36 - 50 Tagesgaben von Arsentrioxid nötig. Arsentrioxid Trisenox® kostet ca. 585 € (Krankenhausapothekeneinkaufspreis, inkl. MwSt.) je Ampulle mit 10 mg. In der Induktionsphase entstehen bei einem Patient mit 67 kg Körpergewicht folgende Arzneimittelkosten (Bsp. wenn genau eine Ampulle/Dosis verbraucht wird).  Therapiedauer bis CR:  30 Tage: 17.550 € (inkl. MwSt., 3 Packungen a 10 Ampullen)  40 Tage: 23.400 € (inkl. MwSt., 4 Packungen a 10 Ampullen)  50 Tage: 29.250 € (inkl. MwSt., 5 Packungen a 10 Ampullen)  Die Konsolidierungstherapie erfolgt häufig ambulant bzw. in Tageskliniken.  **Personalkosten:**  zu vernachlässigen  **Eingesparte Sachkosten:**  In den konventionellen Therapieprotokollen, die durch Arsentrioxid abgelöst werden, ist in der Regel Idarubicin mit 12 mg/m² an 4 Tagen gegeben worden zusammen mit ATRA. Die Kosten einer solchen konventionellen Therapie sind für z. B. Idarubicin an 4 Tagen zu 12 mg/m² ca 3.000 € und für ATRA ca 30 € pro Tag, somit für 25 Tage ca. 750 €. Gesamtsumme: 3.750 €. Allerdings qualifiziert eine intensive Chemotherapie für andere DRGs. |

|  |
| --- |
| **4.2 Welche DRG(s) ist/sind am häufigsten von dieser Methode betroffen?** |
| R60 |

|  |
| --- |
| **4.3 Warum ist diese Methode aus Ihrer Sicht derzeit im G-DRG-System nicht sachgerecht abgebildet?** |
| Arsentrioxid wurde im Jahr 2002 zugelassen.  Aufgrund der Seltenheit der Erkrankungen, für die Arsentrioxid indiziert ist und eingesetzt wird (APL im Rezidiv als kleine Untergruppe der AML), liegen ungenügende Kosten- und Leistungsinformationen in den Krankenhäusern vor, so dass bei Ermittlung des G-DRG-Fallpauschalen-Katalogs 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019 und 2020 eine sachgerechte Abbildung nicht möglich war.  Die Kosten der Behandlung mit Arsentrioxid in der Induktions- und Konsolidierungstherapie werden i.d.R. die Kosten der gesamten DRG-Erlöse für diese Patienten übersteigen. |

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