

NUB Antrag 2021 / 2022

Liposomales Cytarabin–Daunorubicin

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

Dieser Antrag wurde durch die deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. vorformuliert.

1.1 Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode

Liposomales Cytarabin-Daunorubicin

1.2 Alternative Bezeichnung(en) der Methode

Vyxeos® liposomal

Liposomales Cytarabin-Daunorubicin (liposomal verkapselt; Steriles lyophilisiertes Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung), INN: Daunorubicin/Cytarabin

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 01.01.2021 eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHentG an das InEK übermittelt?

Ja/nein

1.5 Beschreibung der neuen Methode

Wirkmechanismus:

Die aktive Substanz ist eine liposomale Formulierung einer festen Kombination von Daunorubicin und Cytarabin in einem fixen molaren Verhältnis von 1:5. Daunorubicin hat eine antimetabolische und zytotoxische Aktivität. Cytarabin ist ein zellzyklusphasenspezifisches antineoplastisches Mittel, das nur während der S-Phase der Zellteilung wirkt.

Daunorubicin/Cytarabin gibt über einen längeren Zeitraum eine synergistische Kombination von Daunorubicin und Cytarabin an Leukämiezellen ab. Tierexperimentelle Daten zeigen, dass Daunorubicin/Cytarabin-Liposomen im Knochenmark akkumulieren und in hoher Konzentration verbleiben und dort bevorzugt intakt in einem aktiven Umfließungsprozess von Leukämiezellen aufgenommen werden. Auch in Experimenten mit humanen Patientenzellen wurde gezeigt, dass leukämische Blasten mehr Daunorubicin/Cytarabin aufnehmen als normale Vorläuferzellen und die bevorzugte Aufnahme mit einer erhöhten Zelltoxizität assoziiert ist.

Klinische Wirksamkeit:

In einer randomisierten, kontrollierten multizentrischen Phase 3-Studie bei adulten Hochrisiko-AML-Patienten zeigte liposomales Daunorubicin und Cytarabin eine statistisch signifikante Überlegenheit in der ITT Population beim Gesamtüberleben im Vergleich zu der Standardtherapie mit der konventionellen freien 7+3 Kombination von Cytarabin und Daunorubicin.

Das mediane Überleben in der Behandlungsgruppe mit liposomalem Daunorubicin und Cytarabin betrug 9,33 Monate gegenüber 5,95 Monate in der konventionellen 7+3 Gruppe mit einem Hazard Ratio von HR 0,70 [95% KI: 0,55; 0,91]. Das 5-Jahre Gesamtüberleben war 18% (95% CI 12-25%) in der CPX-351 Gruppe und 8% (4-13%) in der 7+3 Gruppe. (Lancet et al. CPX-351 versus 7+3 cytarabine and daunorubicin chemotherapy in older adults with newly diagnosed high-risk or secondary acute myeloid leukemia: 5-year results of a randomized, open-label, multicentre, phase-3 trial Lancet Haematol 2021; 8: e481-91)

NUB Antrag 2021 / 2022

Liposomales Cytarabin–Daunorubicin

Eine signifikant größere Anzahl an Patienten erreichte unter Behandlung mit liposomalem Daunorubicin/Cytarabin eine komplette Remission (CR) verglichen mit der konventionellen 7+3 Behandlung (37,3% vs 25,6%). Zudem war der Anteil der Patienten mit CR (vollständige Remission) und CRi (vollständige Remission mit unvollständiger Erholung) signifikant größer (47,7% vs 33,3%) unter Behandlung mit liposomalem Daunorubicin/Cytarabin im Vergleich zur 7+3 Behandlungsgruppe. Die durchschnittliche Neutropeniedauer (< 500 Neutrophile Granulozyten / μ l) betrug unter liposomalem Daunorubicin/Cytarabin 35 Tage im Vergleich zum Standardschema „3+7“ mit 29 Tagen.

Liposomales Daunorubicin/Cytarabin hat in der Nutzenbewertung des G-BA im März 2019 einen beträchtlichen Zusatznutzen erhalten.

Dosis:

Liposomales Daunorubicin/Cytarabin wird intravenös über jeweils 90 Minuten verabreicht. Die empfohlene Dosis für liposomales Daunorubicin/Cytarabin beträgt in der ersten Induktion Daunorubicin 44 mg/m² und Cytarabin 100 mg/m² an den Tagen 1, 3 und 5, in der zweiten Induktion Daunorubicin 44 mg/m² und Cytarabin 100 mg/m² an den Tagen 1 und 3 sowie in der Konsolidierung Daunorubicin 29 mg/m² und Cytarabin 65 mg/m² an den Tagen 1 und 3.

1.6 Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?

6-00b.6

1.7 Anmerkungen zu den Prozeduren

2.1 Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?

Anwendungsgebiet:

Liposomales Daunorubicin/Cytarabin ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter therapieassoziierter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen (AML-MRC).

Diese Patientengruppen werden als Hochrisiko-AML Patienten zusammengefasst.

2.2 Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?

Die Standard-Induktionstherapie (7+3 Schema) beinhaltet die Kombination aus der 7-tägigen Gabe von Cytarabin (100-200 mg/m² kontinuierlich) und der dreitägigen Gabe eines Anthrazyklins/Anthracendions (z.B. Daunorubicin 45-60 mg/m², Idarubicin 10-12 mg/m², oder Mitoxantron 10-12 mg/m²). Der OPS Code für die 7+3 Standardtherapie lautet 8-544.0, da es sich um eine komplexe Chemotherapie mit 2 Medikamenten handelt. (<https://www.onkopedia.com>)

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

Das neue Produkt stellt die erste und einzige fixe liposomale Kombination der chemotherapeutischen Substanzen Cytarabin und Daunorubicin zur Behandlung der Hochrisiko-AML dar. Die europäische Marktzulassung für Vyxeos® liposomal wurde seitens der EMA am 4. September 2018 erteilt. Es handelt sich um ein neues patentgeschütztes Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (orphan drug).

In den Informationen nach §6 Abs. 2 KHEntG für 2021 hat liposomales Cytarabin-Daunorubicin den Status 1 (Position 51 der NUB-Liste 2021) erhalten.

NUB- Musteranfrage Liposomales Cytarabin-Daunorubicin

[Arbeitskreis DRG und Gesundheitsökonomie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.](#)

www.dgho.de

Seite 2 von 5

Version DGHO NUB Antrag 22-63 Liposomales Cytarabin-Daunorubicin Stand 2021-09-14 final

NUB Antrag 2021 / 2022

Liposomales Cytarabin–Daunorubicin

2.4 Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?

In den klinischen Studien war die durchschnittliche Verweildauer im Krankenhaus nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen der Patienten, die mit liposomalem Cytarabin–Daunorubicin im Vergleich zu konventioneller Behandlung mit dem 7+3 Schema behandelt worden sind. Es ist nicht davon auszugehen, dass sich die Verweildauer im Krankenhaus gegenüber der Standardtherapie signifikant verändert.

3.1 Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?

Daunorubicin/Cytarabin wurde Anfang September 2018 in Deutschland eingeführt.

3.2 Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?

23.08.2018

3.3 Wann wurde bzw. wird die Methode in Ihrem Krankenhaus eingeführt?

[bitte ergänzen]

3.4 In wie vielen Kliniken wird diese Methode derzeit eingesetzt (Schätzung)?

Im Jahr 2021 haben 333 Krankenhäuser ein NUB Entgelt für dieses Medikament beantragt.

3.5 Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2020 oder in 2021 mit dieser Methode behandelt?

In 2020

[bitte ergänzen]

In 2021

[bitte ergänzen]

3.6 Wieviele Patienten planen Sie im Jahr 2022 mit dieser Methode zu behandeln?

[bitte ergänzen]

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

Die Darstellung der Kosten von liposomalem Daunorubicin/Cytarabin orientiert sich an einem Standardpatienten mit 1,89 m² Körperoberfläche. Die Kosten werden inklusive der Mehrwertsteuer angegeben. Von den Kosten müssen jeweils die Kosten für die Standardtherapie (7+3 Schema) abgezogen werden, die sich laut G-BA (Dossierbewertung Midostaurin auf 283,85 Euro Cytarabin und 548,46 Euro Daunorubicin für die erste Induktionstherapie nach ambulanten Kosten belaufen). Die Standardtherapie wird derzeit innerhalb der jeweiligen DRG vergütet.

Sachkosten, erste Induktion:

Bei einem durchschnittlichen Patienten mit 1,89m² Körperoberfläche werden 6 Packungen/Flaschen Vyxeos[®] liposomal gegeben: 44 mg Daunorubicin und 100 mg Cytarabin pro m² Körperoberfläche.

Eine Flasche Vyxeos[®] liposomal enthält 44 mg Daunorubicin und 100 mg Cytarabin.

- Preis pro Packung: 6.369,74 Euro inkl. MwSt (EB Rote Liste, Stand 19.08.2021)
- Preis mit Verwurf (Verwendung der Packung nur für einen Patienten): 38.218,44 Euro incl. MwSt.

Sachkosten, zweite Induktion:

NUB- Musteranfrage Liposomales Cytarabin-Daunorubicin

[Arbeitskreis DRG und Gesundheitsökonomie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.](#)

www.dgho.de

Seite 3 von 5

Version DGHO NUB Antrag 22-63 Liposomales Cytarabin-Daunorubicin Stand 2021-09-14 final

NUB Antrag 2021 / 2022

Liposomales Cytarabin–Daunorubicin

Bei ca. 31% der Patienten wird eine zweite Induktion gegeben, bei der 4 Packungen/Flaschen Vyxeos® liposomal gegeben werden: 1,89 m² Körperoberfläche, 44 mg Daunorubicin und 100 mg Cytarabin pro m² Körperoberfläche an den Tagen 1 und 3.

Eine Flasche Vyxeos® liposomal enthält 44 mg Daunorubicin und 100 mg Cytarabin.

Preis mit Verwurf (Verwendung der Packung nur für einen Patienten): ca. 25.478,96 Euro incl. MwSt.

Sachkosten Konsolidierung, sofern indiziert:

Bei ca. 16 % der Patienten wird eine stationäre 1. Konsolidierung erforderlich und bei ca. 7 % eine stationäre 2. Konsolidierung, die jeweils an den Tagen 1 und 3 gegeben wird.

Bei 1,89 m² Körperoberfläche, 29mg Daunorubicin und 65mg Cytarabin werden insgesamt 4 Packungen/Flaschen benötigt.

Preis mit Verwurf (Verwendung der Packung nur für einen Patienten): 25.478,96 Euro incl. MwSt.

Die Kosten für die freie Kombination von Cytarabin und Daunorubicin gemäß dem 7+3 Schema mit der empfohlenen Dosis von 60mg/m²/Tag Daunorubicin an den Tagen 1-3 und 100mg/m²/Tag Cytarabin kontinuierlich über 7 Tage werden wie folgt geschätzt:

Sachkosten, Induktion:

Preis pro Packung Cytarabin (CYTARABIN Accord 100 mg/ml) 2g: 61,88 Euro inkl. MwSt.

Preis pro Packung Daunoblastin 20mg: 22,57 Euro inkl. MwSt.

Preis mit Verwurf: 61,88 Euro + 406,26 Euro

Die zweite Induktion, basiert auf dem Schema 7+2:

Preis mit Verwurf: 61,88 Euro + 293,41 Euro

Als Konsolidierung kommt einerseits das Schema 5+2 in Betracht, das in der klinischen Studie eingesetzt worden ist: Preis mit Verwurf: 30,94 Euro + 293,41 Euro

Darüber hinaus wird bei jüngeren Patienten <60 Jahre eine Hochdosischemotherapie mit Cytarabin (Ara-Cell 18g / Zyklus) alternativ empfohlen: Preis mit Verwurf: 556,92 Euro

Personalkosten:

Der Personalaufwand in Zubereitung und Applikation ist gegenüber dem konventionellen Schema aufgrund der niedrigeren Applikationsfrequenz und der kürzeren Infusionsdauer reduziert. Im Vergleich zu den Sachkosten tritt dieser Effekt derzeit in den Hintergrund.

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?

Liposomales Cytarabin-Daunorubicin hat Anfang September 2018 die europäische Zulassung erhalten und wurde in Deutschland in den Markt eingeführt. Für das Datenjahr 2020 können aus den Kalkulationshäusern erste Kostendaten für den Einsatz vorliegen, sehr wahrscheinlich aber nicht in ausreichendem Umfang, um damit eine sachgerechte Abbildung im G-DRG System 2022 zu ermöglichen.

Die zusätzlichen kumulierten Kosten zwischen 37.000 Euro bis mehr als 100.000 Euro je nach Anzahl Induktions- und Konsolidierungsphasen pro Behandlung können aber über die Fallpauschalen allein nicht ausreichend

NUB Antrag 2021 / 2022

Liposomales Cytarabin–Daunorubicin

abgebildet werden. Liposomales Cytarabin-Daunorubicin ist bislang im ZE-Katalog nicht enthalten. Aufgrund der hohen Kosten des Medikaments kommt es zu einer Unterfinanzierung in der/den betroffenen DRG.