**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)** |
| Everolimus |

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

|  |
| --- |
| **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 01.01.2022 eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHEntG an das InEK übermittelt**  |
| Ja/nein |

|  |
| --- |
| **1.5 Beschreibung der neuen Methode** |
| Everolimus (Votubia®) ist angezeigt für die Behandlung von Patienten, die aufgrund einer tuberösen Sklerose (tuberous sclerosis complex, TSC) an einem subependymalem Riesenzellastrozytom (SEGA) und/oder renalem Angiomyolipom leiden, die eine therapeutische Maßnahme benötigen und ein chirurgischer Eingriff ein inakzeptables Nutzen-Risiko-Verhältnis birgt. Tuberöse Sklerose wird durch Mutationen der Gene TSC1 und TSC2 verursacht. Dadurch kommt es zu einer konstitutiven Aktivierung von mTOR („mammalian target for rapamycin“), was zur Bildung von meist niedrig-gradig malignen Tumoren nahezu im gesamten Körper führt. Bei bis zu 20% der TSC-Patienten entwickelt sich meist im Kindes- bzw. Jugendalter ein subependymales Riesenzellastrozytom (SEGA). Durch den oft schleichenden und schwer vorhersehbaren Verlauf des SEGA-Wachstums kann es zur Ausbildung eines Hydrozephalus kommen, der erst spät erkannt wird. In diesem Fall können schwere neurologische Ausfallerscheinungen bis hin zum Tod auftreten. Die Therapieoptionen bei TSC SEGA waren bisher auf eine chirurgische Entfernung des Tumors beschränkt. Aufgrund der zentralen Lage der Tumoren im Gehirn kann es hierbei jedoch zu Komplikationen kommen, so dass die Operation nicht für alle Patienten angemessen ist. Eine zielgerichtete, kausal in die Ursachen der Erkrankung eingreifende Therapie stand bisher nicht zur Verfügung. Everolimus (Votubia®) ist ein spezifischer mTOR-Inhibitor. In der zulassungsrelevanten Phase-II-Studie konnte gezeigt werden, dass unter Behandlung mit Everolimus (Votubia®) das SEGA-Volumen bei der Mehrheit der Patienten signifikant reduziert. Keiner der behandelten Patienten entwickelte unter der Therapie mit Everolimus (Votubia®) einen neuen oder sich verschlechternden Hydrozephalus oder Symptome für einen erhöhten Hirndruck. Bei keinem Patienten traten neue SEGA-Läsionen auf, und es musste keine chirurgische Intervention diesbezüglich durchgeführt werden. Gleichzeitig bewirkte die Behandlung mit Everolimus (Votubia®) eine signifikante Reduktion der Häufigkeit epileptischer Anfälle und eine Verbesserung der psychiatrischen Symptome. Ebenso konnte eine Wirksamkeit von Everolimus bei mit der Tuberösen Sklerose assoziierten renalen Angiomyolipomen gezeigt werden. Inzwischen gibt es erste Fallserien auch bei kleinen Kindern unter 2 Jahren, die zeigten dass Everolimus nicht nur einen antitumoralen Einfluss auf SEGA hat, sondern auch Anfallsleiden und Rhabdomyome des Herzen günstig beeinflusst.Die Therapie erwies sich unabhängig vom Alter als gut verträglich. Everolimus (Votubia®) wird oral verabreicht. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt abhängig von der Körperoberfläche des Patienten zwischen 2,5 mg/Tag und 7,5 mg/Tag (KOF ≤1,2 m² 2,5 mg, 1,3 bis 2,1 m² 5 mg, ≥2,2 m² 7,5 mg bzw. 4,5 mg/m²/Tag). Die Talkonzentrationen von Everolimus im Vollblut sollten etwa 2 Wochen (bei Patienten unter 3 Jahren nach 1 Woche) nach Beginn der Behandlung bestimmt werden. Die Dosierung muss Serumspiegel-gesteuert stattfinden, so dass Talkonzentrationen von 5 bis 15 ng/ml als therapeutische Spiegel erreicht werden.Literatur:1. Saffari A, Brösse I, Wiemer-Kruel A, Wilken B, Kreuzaler P, Hahn A, Bernhard MK, van Tilburg CM, Hoffmann GF, Gorenflo M, Hethey S, Kaiser O, Kölker S, Wagner R, Witt O, Merkenschlager A, Möckel A, Roser T, Schlump JU, Serfling A, Spiegler J, Milde T, Ziegler A, Syrbe S. Safety and efficacy of mTOR inhibitor treatment in patients with tuberous sclerosis complex under 2 years of age - a multicenter retrospective study. Orphanet J Rare Dis. 2019 May 3;14(1):96.
2. Samueli S, Dressler A, Gröppel G, Scholl T, Feucht M. Everolimus in infants with tuberous sclerosis complex-related West syndrome: First results from a single-center prospective observational study. Epilepsia. 2018 Sep;59(9):e142-e146.
3. Overwater IE, Rietman AB, van Eeghen AM, de Wit MCY. Everolimus for the treatment of refractory seizures associated with tuberous sclerosis complex (TSC): current perspectives. Ther Clin Risk Manag. 2019 Jul 26;15:951-955.
4. Robles NR, Peces R, Gómez-Ferrer Á, Villacampa F, Álvarez-Ossorio JL,Pérez-Segura P, Morote J, Herrera-Imbroda B, Nieto J, Carballido J, Anido U, Valero M, Meseguer C, Torra R. Everolimus safety and efficacy for renal angiomyolipomas associated with tuberous sclerosis complex: a Spanish expanded access trial. Orphanet J Rare Dis. 2016 Sep 26;11(1):128.
5. Capal JK, Franz DN. Profile of everolimus in the treatment of tuberous sclerosis complex: an evidence-based review of its place in therapy. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016 Aug 25;12: 2165-72. eCollection 2016. Review.
6. Randell E, McNamara R, Davies DM, Owen-Jones E, Kirby N, Angel L, Drew C, Cannings-John R, Smalley M, Saxena A, McDermott E, Stockwell L, de Vries PJ, Hood K, Sampson JR. The use of everolimus in the treatment of neurocognitive problems in tuberous sclerosis (TRON): study protocol for a randomised controlled trial. Trials. 2016 Aug 11;17:398.
7. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost MD, Kuperman R, Witt O, Kohrman MH, Flamini JR, Wu JY, Curatolo P, de Vries PJ, Berkowitz N, Niolat J, Jóźwiak S. Long-Term Use of Everolimus in Patients with Tuberous Sclerosis Complex: Final Results from the EXIST-1 Study. PLoS One. 2016 Jun 28;11(6): e0158476.
8. Ouyang T, Zhang N, Benjamin T, Wang L, Jiao J, Zhao Y, Chen J. Subependymal giant cell astrocytoma: current concepts, management, and future directions. Childs Nerv Syst. 2014 Apr;30(4):561-70.
9. Cardamone M, Flanagan D, Mowat D, Kennedy SE, Chopra M, Lawson JA. Mammalian target of rapamycin inhibitors for intractable epilepsy and subependymal giant cell astrocytomas in tuberous sclerosis complex. J Pediatr. 2014 May;164(5):1195-200.
10. Krueger DA. Management of CNS-related Disease Manifestations in Patients With Tuberous Sclerosis Complex. Curr Treat Options Neurol. 2013 Oct;15(5):618-33.
11. Cappellano AM, Senerchia AA, Adolfo F, Paiva PM, Pinho R, Covic A, Cavalheiro S, Saba N. Successful everolimus therapy for SEGA in pediatric patients with tuberous sclerosis complex. Childs Nerv Syst. 2013 Dec;29(12):2301-5.
12. Kotulska K, Chmielewski D, Borkowska J, Jurkiewicz E, Kuczyński D, Kmieć T, Łojszczyk B, Dunin-Wąsowicz D, Jóźwiak S. Long-term effect of everolimus on epilepsy and growth in children under 3 years of age treated for subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. Eur J Paediatr Neurol. 2013 Sep;17(5):479-85.
13. Krueger DA, Care MM, Agricola K, Tudor C, Mays M, Franz DN. Everolimus long-term safety and efficacy in subependymal giant cell astrocytoma. Neurology. 2013 Feb 5;80(6):574-80
14. Franz DN, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2013 Jan 12;381(9861):125-32. Erratum in: Lancet. 2013 Jan 12;381(9861):116.
15. Curran MP. Everolimus in patients with subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. Paediatr Drugs. 2012 Feb 1;14(1):51-60).
16. Krueger et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. N Engl J Med. 2010 Nov 4;363(19):1801-11.
 |

|  |
| --- |
| **1.6 Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?** |
| 6-005.8 Applikation von Medikamenten: Everolimus, oral. Ein OPS-Kode zur verbrauchsbezogenen Erfassung der Gabe von Everolimus (Votubia®) fehlt bisher. |

|  |
| --- |
| **2.1 Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?**Everolimus (Votubia®) wird bei Patienten mit subependymalem Riesenzellastrozytom und/oder renalen Angiomyolipomen aufgrund einer tuberösen Sklerose angewendet, die eine therapeutische Maßnahme benötigen, für die aber ein chirurgischer Eingriff nicht zumutbar ist oder eine Inoperabilität vorliegt. Everolimus wird auch zunehmend häufiger bei TSC-assozierten und häufig schwer einzustellenden Anfallsleiden eingesetzt. |

|  |
| --- |
| **2.2 Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?** |
| Bis zur Zulassung von Everolimus (Votubia®) stand keine kausale Therapie für Patienten mit dieser Indikation zur Verfügung. |

|  |
| --- |
| **2.3 Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode?** |
| Everolimus (Votubia®) ist die erste und einzige medikamentöse Therapie zur Behandlung von subependymalem Riesenzellastrozytom (SEGA) aufgrund einer tuberösen Sklerose. Der Wirksamkeitsnachweis basiert auf einer klinischen Studie, in der gezeigt werden konnte, dass Everolimus (Votubia®) das SEGA-Volumen signifikant reduziert (p<0,001) und gut toleriert wird. 75% der Patienten zeigten nach 6 Monaten eine Volumenreduktion um mindestens 30%, bei 32% der Betroffenen verkleinerten sich die Tumore sogar um mindestens 50%. Außerdem kam es zu einer signifikanten Reduktion der Anfallshäufigkeit (p = 0,02) [8, 9]. Eine weltweit durchgeführte, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie konnte die Wirksamkeit von Everolimus bei SEGA hochsignifikant bestätigen [7]. In dieser Studie wurden auch Säuglinge eingeschlossen. Everolimus ist seit 2011 zur Behandlung des subependymalem Riesenzellastrozytom bei tuberöser Sklerose für Patienten ab 3 Jahren zugelassen, seit September 2013 besteht eine Zulassung für diese Indikation auch bei Patienten unter 3 Jahren.Darüber hinaus belegte jüngst eine randomisierte Doppelblindstudie den Nutzen von Everolimus auch bei mit TSC assoziierten renalen Angiomyolipomen, mit einer objektiven Ansprechrate der Tumorgewebe bei 54% lag und Tumor-assoziierte Blutungen verhindert werden konnten. Everolimus (Votubia®) ist seit 2015 auch für diese Indikation zugelassen.In den Informationen nach §6 Abs. 2 KHEntgG für 2022 erhielt Everolimus für die Indikation Neoplasie den Status 1 (Position 8).Literatur: s. 1.3. |

|  |
| --- |
| **2.4 Welche Auswirkung hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?** |
| Es gibt keine Erfahrungen zur Auswirkung auf die Verweildauer. Eine Auswirkung ist jedoch nicht wahrscheinlich. |

|  |
| --- |
| **3.1 Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?** |
| Der Einsatz von Everolimus (Votubia®) zur Behandlung von Patienten mit subependymalemRiesenzellastrozytom aufgrund einer tuberösen Sklerose erfolgte im Rahmen klinischer Studien seit 2009. In der Versorgung wird Everolimus (Votubia®) seit September 2011 eingesetzt. |

|  |
| --- |
| **3.2 Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?** |
| September 2011, Orphan drug Status durch EMA 10.08.2010 für SEGA/Tuberöse SkleroseJuli 2015, Zulassung auch für renale Angiomyolipome/Tuberöse Sklerose |

|  |
| --- |
| **3.3 Wann wurde bzw. wird die Methode in Ihrem Krankenhaus eingeführt?** |
| Im Rahmen der EXIST-1 Studie seit 04/2010  |

|  |
| --- |
| **3.4. In wie vielen Kliniken wird diese Methode zurzeit eingesetzt (Schätzung)?** |
| Hierzu liegen keine Informationen vor. Im Rahmen der EFFECTS Studie haben ca. 15 Kliniken rekrutiert, zukünftig dürften mehr Kliniken in der Behandlung dieser Patienten beteiligt sein. |

|  |
| --- |
| **3.5 Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2021 oder in 2022 mit dieser Methode behandelt?** |
| **2021: 5** |
| **2022: 5** |

|  |
| --- |
| **3.6 Wie viele Patienten planen Sie im Jahr 2023 mit dieser Methode zu behandeln?** |
| **2023: 5** |

|  |
| --- |
| **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 Behandlung mit Everolimus (Votubia®) erfolgt als orale Dauertherapie, bei der eine Everolimus Talkonzentration im Blut von 5 bis 15 ng/ml erreicht werden soll. In der klinischen Studie war dazu im Mittel die Gabe von rund 7,5 mg Everolimus (Votubia®) pro Tag erforderlich. Die Behandlung führt zu Mehrkosten: Die mittleren Sachkosten (Arzneimittelkosten) betragen je 5 mg ca. 106 € (inkl. Mwst.), d.h. bei mittlerer Tagesdosis von 7,5 mg rund 159 €/Tag (inkl. Mwst.). Aufgrund der oralen Verabreichung werden die zusätzlich anfallenden Personalkosten als vernachlässigbar angesehen (ca. 5 Arztminuten/Tag, ca. 5 Pflegeminuten/Tag). |

|  |
| --- |
| **4.2 Welche DRG(s) ist/sind am häufigsten von dieser Methode betroffen?** |
| B66A, B66B, B66D sowie andere DRGs, wenn die Behandlung mit Everolimus (Votubia®) während der stationären Behandlung aufgrund einer anderen Erkrankung fortgesetzt wird. |

|  |
| --- |
| **4.3 Warum ist diese Methode aus Ihrer Sicht derzeit im G-DRG-System nicht sachgerecht abgebildet?** |
| Die Erstzulassung von Everolimus (Votubia®) zur Behandlung von Patienten mit subependymalem Riesenzellastrozytom aufgrund einer tuberösen Sklerose erfolgte im September 2011. Im September 2013 wurde die Zulassung in dieser Indikation auf das Alter unter 3 Jahre und im Juli 2015 auf die Behandlung des renalen Angiomyolipoms bei Tuberöser Sklerose erweitert. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung konnten bisher keinerlei Kosten- und Leistungsinformationen im G-DRG-Fallpauschalen-Katalog 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020 und 2021 berücksichtigt werden. Mit zusätzlichen Arzneimittelkosten von rund 159 €/ pro Tag wird die Therapie mit Everolimus (Votubia®) über die Fallpauschale allein nicht ausreichend vergütet. |

|  |
| --- |
| **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 nein Von einem anderen Krankenhaus (falls Ihnen bekannt) ja. |