

Bitte beachten Sie: Wenn Sie damit einverstanden sind, dass die Seiten 1 und 2 mitveröffentlicht werden, setzen Sie bitte das entsprechende Häkchen auf Seite 1. Sollten Sie nicht damit einverstanden sein, wird der Vorschlag ab Seite 3, also ab hier, veröffentlicht.

3. Prägnante Kurzbeschreibung Ihres Vorschlags (max. 85 Zeichen inkl. Leerzeichen) *

Parenterale Gabe von Cangrelor (Kengrexal)

4. Mit welchen Fachverbänden ist Ihr Vorschlag abgestimmt? *

(siehe Hinweise am Anfang des Formulars)

☐

Dem Antragsteller liegen schriftliche Erklärungen über die Unterstützung des Antrags seitens der folgenden Fachverbände vor. Sie werden dem DIMDI zusammen mit dem Vorschlag übersendet.

Am 11.02.2016 zur Abstimmung an die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie weitergeleitet. Leider lag bis zum 26.02.2016 keine schriftliche Stellungnahme vor.

5. Inhaltliche Beschreibung des Vorschlags *

(inkl. Vorschlag für (neue) Schlüsselnummern, Inklusiva, Exklusiva, Texte und Klassifikationsstruktur; bitte geben Sie ggf. auch Synonyme und/oder Neuuzuordnungen für das Alphabetische Verzeichnis an)

(inkl. Vorschlag für (neue) Schlüsselnummern, Inklusiva, Exklusiva, Texte und Klassifikationsstruktur; bitte geben Sie ggf. auch Synonyme und/oder Neuuzuordnungen für das Alphabetische Verzeichnis an)

Neuaufnahme von Schlüsselnummern für die parenterale Applikation von Cangrelor in Kapitel 6, Applikation von Medikamenten, Liste 2.

Eine Unterteilung in 2 Dosierungen ist sinnvoll, da die Dosis gewichtsabhängig variiert.

6-002.o Cangrelor, parenteral

- 6-002.o0 bis 50 mg

- 6-002.o1 50 mg bis 100 mg

6. Problembeschreibung und Begründung des Vorschlags

a. Problembeschreibung *

Die perkutane Koronarintervention (PCI) dient der Erweiterung von verengten (stenosierten) oder vollständig verschlossenen Koronararterien und wird beim akuten Myokardinfarkt wie auch zur Behandlung des instabilen Koronarsyndroms angewendet.

Eine effektive duale Plättchenhemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS) und einem Adenosin-Diphosphat-P2Y12-Rezeptorantagonisten zur Vermeidung von atherothrombotischen Ereignissen bei einer PCI stellt eine prognoseverbessernde Therapie dar, die wesentlich zu einer Reduktion schwerwiegender thrombotischer Ereignisse und lebensbedrohlicher Stentthrombosen beiträgt [1].

Bisher standen nur orale P2Y12-Rezeptorantagonisten (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor) zur Verfügung, deren Verabreichung jedoch einige Limitationen aufweist.

Durch die orale Applikation zeigen diese Substanzen einen verzögerten Wirkungseintritt aufgrund der erforderlichen gastrointestinalen Resorption. Bei intubierten Patienten, Patienten mit starken Schmerzen oder bei einer Schmerztherapie mit Morphin ist eine orale Verabreichung mit zusätzlichen Schwierigkeiten behaftet. Clopidogrel und Prasugrel stellen sog. Prodrugs dar, die zunächst eine Bioaktivierung in der Leber erfordern. Daraus resultieren zahlreiche

Arzneimittelinteraktionen, vor allem unter einer Behandlung mit Clopidogrel. Außerdem können genetische Polymorphismen bei Patienten zu Variabilitäten in der Wirkung führen [1]. Zudem hemmen Clopidogrel und Prasugrel den P2Y12-Rezeptor irreversibel, so dass die Plättchenhemmung bis zu 7 Tage andauert. Daher ist die pharmakologische Wirkung dieser Substanzen schlecht steuerbar.

Mit Cangrelor ist nun erstmals ein intravenös applizierbarer P2Y12-Rezeptorantagonist verfügbar. Cangrelor, in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) verabreicht, ist indiziert für die Senkung von thrombotischen kardiovaskulären Ereignissen bei erwachsenen Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die sich einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterziehen und vor Einleitung der PCI keine oralen P2Y12-Hemmer erhielten und bei denen eine orale Therapie mit P2Y12-Hemmern nicht möglich oder wünschenswert ist [2].

Nach intravenöser Applikation ist Cangrelor innerhalb von 2 Minuten wirksam. Die Plättchen werden dabei reversibel gehemmt, und aufgrund der kurzen Halbwertszeit von etwa 3- 5 Minuten kehrt die Plättchenfunktion etwa eine Stunde nach Beendigung der Infusion auf normale Werte zurück. Dadurch lässt sich die Plättchenhemmung mit Cangrelor gut steuern [2].

Den primären klinischen Nachweis der Wirksamkeit von Cangrelor liefert die CHAMPION PHOENIX Studie. Diese große randomisierte doppelblinde Studie verglich die Wirksamkeit von intravenös appliziertem Cangrelor (n = 5472) gegenüber Clopidogrel, welches in einer Dosierung zu 300 mg bzw. 600 mg (n = 5470) oral verabreicht wurde. Beide Therapien wurden dabei in Kombination mit Aspirin und anderen Standardtherapien, u. a. unfractioniertem Heparin (78 %), Bivalirudin (23 %), LMWH (14 %) oder Fondaparinux (2,7 %) unmittelbar vor der PCI angewendet [2, 4].

In diese Studie wurden Patienten mit koronarer Atherosklerose eingeschlossen, bei denen eine PCI aufgrund einer stabilen Angina pectoris (58 %), eines akuten Koronarsyndroms ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI) (26 %) oder eines ST-Streckenhebungsmyokardinfarkts (STEMI) (16 %) erforderlich war [2]. Dabei wurden auch Patienten eingeschlossen, bei denen Risikofaktoren wie Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen oder vorherige Myokardinfarkte vorlagen [3]. Die Einbeziehung dieser repräsentativen Stichprobe erlaubt eine gute Verallgemeinbarkeit der Studienergebnisse.

Ergebnis:

Der primäre Endpunkt in der CHAMPION PHOENIX-Studie war die Summe des Eintretens folgender Ereignisse: Gesamtsterblichkeit, Myokardinfarkt, Ischämisch-bedingte Revaskularisation oder Stentthrombose innerhalb von 48 h nach der PCI. In der Studie konnte gezeigt werden, dass Cangrelor diesen primären kombinierten Endpunkt signifikant gegenüber Clopidogrel reduzierte (relative Risikoreduktion 22 %; absolute Risikoreduktion 1,2 %). Die signifikant verringerte Inzidenz von Todesfällen/MI/IDR/ST und ST in der Cangrelor-Gruppe blieb nach 30 Tagen erhalten [2, 4].

Primärer Sicherheitsendpunkt waren schwere und lebensbedrohliche Blutungen. Hier zeigte sich keine signifikante Häufung unter der Behandlung mit Cangrelor gegenüber Clopidogrel (16,8% gegenüber 13,0 %) [4].

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass eine Notfallbehandlung mit GPIIb/IIIa-Inhibitoren (Abciximab, Eptifibatid, Tirofiban) in der Cangrelor-Gruppe signifikant seltener erforderlich war als in der Vergleichsgruppe mit Clopidogrel [2].

Durch die Möglichkeit der parenteralen Applikation stellt Cangrelor eine gute Behandlungsoption für Patienten dar, bei denen entweder die orale Bioverfügbarkeit eingeschränkt ist (durch Übelkeit und Erbrechen, Sedierung, Intubation, Schock, gleichzeitige Opiatgabe oder reduzierte Perfusion im Rahmen des Infarktgeschehens) oder für die eine sofortige Plättchenhemmung erforderlich ist (STEMI). Der rasche Wirkungseintritt nach Applikation sowie die gute Steuerbarkeit der Plättchenhemmung unter Cangrelor sind im Vergleich zu den oralen Behandlungsoptionen, vor allem bei Blutungskomplikationen oder anstehenden Operationen (Bypasschirurgie), wichtige Aspekte [4].

Durch die fehlende sachgerechte Abbildbarkeit im OPS Katalog 2016 ist der Einsatz von Cangrelor bislang nicht kostendeckend möglich. Zur Evaluation der Fallzahlen, welche auf die Signifikanz des Einsatzes von Cangrelor Rückschlüsse geben können sowie zur Bewertung der relevanten Kosten, ist

die Einbindung der vorgeschlagenen Kodes unter OPS 6-002.o erforderlich.

Quellen:

[1] Gawaz & Geisler. Update orale Plättchenhemmer – Positionspapier der deutschen Gesellschaft für Kardiologie. Kardiologie 2012; 6: 195-209.

[2] http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003773/WC500188098.pdf

[3] Stone et al. TCT-79 Efficacy of Cangrelor in Lesions with High-Risk and Low-Risk Angiographic Characteristics: The CHAMPION PHOENIX trial. J Am Coll Cardiol. 215; 66(15_S):.doi:10.1016/j.jacc.2015.08.122

[4] Jahrestagung European Society of Cardiology (ESC), 31. August – 4. September 2013, Amsterdam. Clinical Trial Update Hot Line II. Steg PG, et al. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. The Lancet online 3. September; DOI 10.1016/S0140-6736(13)61615-3.

b. Inwieweit ist der Vorschlag für die Weiterentwicklung der Entgeltsysteme relevant? *

Aufgrund der fehlenden Abbildung von Cangrelor im OPS-Katalog können die Kosten dieser Therapie im Rahmen des G-DRG-Systems nicht spezifisch erfasst werden. Zur Ermittlung der Kosten für diese Behandlungsmethode und zur Weiterentwicklung des Entgeltsystems ist deshalb eine differenzierte Abbildbarkeit von Cangrelor über eigene OPS Kodes notwendig.

c. Verbreitung des Verfahrens *

- ☐ Standard ☒ Etabliert ☐ In der Evaluation
☐ Experimentell ☐ Unbekannt

d. Kosten (ggf. geschätzt) des Verfahrens *

Die empfohlene Dosis von Cangrelor bei Patienten, die sich einer PCI unterziehen, beträgt 30 Mikrogramm/kg in Form einer intravenösen Bolusinjektion, unmittelbar gefolgt von einer intravenösen Infusion von 4 Mikrogramm/kg/Min. Die Bolusinjektion sowie die Infusion sind vor der Intervention einzuleiten und mindestens zwei Stunden oder für die Zeitdauer der Intervention, insgesamt bis zu vier Stunden, fortzusetzen.

Kosten für Material:

In der Regel wird für die Behandlung eines Patienten eine Durchstechflasche mit 50 mg Cangrelor für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung verwendet.

Die Kosten für eine Durchstechflasche belaufen sich auf 350,00 €.

Für die Behandlung von Patienten mit einem Körpergewicht von 100 kg und mehr werden 2 Durchstechflaschen benötigt; die Kosten belaufen sich dann auf $2 \times 350 \text{ €} = 700,00 \text{ €}$.

Kosten für Personal:

Das Pulver soll erst unmittelbar vor der Verdünnung und Anwendung rekonstituiert werden, allerdings verursacht die Zubereitung der Injektions- bzw. Infusionslösung keine nennenswerten Kosten.

e. Fallzahl (ggf. geschätzt), bei der das Verfahren zur Anwendung kommt *

Nach der Leitlinie für perkutane Koronarintervention (PCI) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. wurden für das

Jahr 2005 - 270.964 Fälle

Jahr 2006 - 291.050 Fälle

perkutaner koronarer Interventionen in 413 bzw. 422 Zentren in Deutschland durchgeführt [1].

Mit den Hauptdiagnosen unter ICD I20.0, I20.1, I20.8, I20.9, I21.2, I21.4 und I25.6 ergibt sich für das Basisjahr 2013 des InEK Datenbrowsers eine Fallzahl von 264.849 Koronarinterventionen.

Der Anteil an Patienten, die dabei nicht mit oralen P2Y12-Rezeptorantagonisten behandelt werden und bei denen eine parenterale Applikation von Cangrelor indiziert ist, lassen sich nicht explizit ermitteln, ergeben sich aber aus den oben beschriebenen Aspekten.

[1] Bonzel et al. Perkutane Koronarinterventionen (PCI). Clin Res Cardiol 2008; 97: 513-47.

f. Kostenunterschiede (ggf. geschätzt) zu bestehenden, vergleichbaren Verfahren (Schlüsselnummern) *

Da es derzeit keinen weiteren injizierbaren P2Y12-Hemmer auf dem Markt gibt, wird hier der Versuch eines Kostenvergleiches zu dem oralen P2Y12-Hemmer Clopidogrel durchgeführt, dessen Wirksamkeit bereits in der CHAMPION PHOENIX Studie gegenüber Cangrelor untersucht wurde.

Dazu wurden 300 mg bzw. 600 mg Clopidogrel oral verabreicht gegenüber 1 Durchstechflasche Cangrelor.

1 Durchstechflasche Cangrelor kostet 350,00 €.

Der Apothekenpreis für Clopidogrel (Plavix) 75 mg, N1 28 St liegt bei 47,49 €.

300 mg entsprechen 4 Tabletten zu 75 mg und kosten demnach etwa 6,80 €.

600 mg entsprechen 8 Tabletten zu 75 mg und kosten demnach etwa 13,60 €.

g. Inwieweit ist der Vorschlag für die Weiterentwicklung der externen Qualitätssicherung relevant? *

(Vorschläge, die die externe Qualitätssicherung betreffen, sollten mit der dafür zuständigen Organisation abgestimmt werden.)

7. Sonstiges
(z.B. Kommentare, Anregungen)

--