

Herstellervorlage NUB-Antrag – Caplacizumab zur Behandlung der erworbenen Form der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (aTTP)

1. Beschreibung

1.1 Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode

Caplacizumab

1.2 Alternative Bezeichnung(en) der Methode

Cablivi® (Wirkstoff: Caplacizumab)

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 KHEntgG an das InEK übermittelt?

[Bitte ergänzen Ja/Nein]

1.5 Beschreibung der neuen Methode

Caplacizumab (Cablivi®) ist ein humanisierter bivalenter Nanobody (*single domain* Antikörper). Die Interaktion von Caplacizumab mit dem von-Willebrand-Faktor (vWF) ist hochspezifisch und hemmt die Bindung von Thrombozyten an die von-Willebrand-Faktor-Multimere, wodurch, bei Patienten mit einer akuten Episode der erworbenen thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (aTTP von engl. *acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*), eine weitere Bildung von mikrovaskulären Thromben (Mikrothromben) verhindert wird.

Caplacizumab wird als initiale einmalige intravenöse Injektion (Behandlungseinleitung) vor dem Plasmaaustausch verabreicht, gefolgt von einer täglichen subkutanen Verabreichung von Caplacizumab nach Beendigung jedes Plasmaaustausches; eine tägliche Gabe wird für mindestens 30 Tage nach dem letzten Plasmaaustausch fortgesetzt. Bei fortbestehenden Anzeichen der Grunderkrankung kann die Behandlung verlängert werden.

Caplacizumab hat gegenüber den bisherigen Standardtherapien (Plasmaaustausch und Immunsuppression) einen anderen Wirkmechanismus, mit dem es direkt in die Pathophysiologie der aTTP eingreift. Caplacizumab hemmt die Thrombozytenadhäsion an von-Willebrand-Faktor-Multimere unmittelbar und direkt, und kann so die Bildung von Mikrothromben verhindern.

Die Bildung der Mikrothromben ist das Schlüsselement der aTTP und die zentrale Ursache der meisten assoziierten akuten Komplikationen bei aTTP (einschließlich akuter Letalität) sowie mittel- und langfristiger Morbidität. Deshalb sollte die Therapie mit Caplacizumab unmittelbar im Krankenhaus eingeleitet werden.

Im Gegensatz dazu adressieren Plasmaaustausch und Immunsuppression indirekt die Pathophysiologie der aTTP. Der Plasmaaustausch ersetzt die bei aTTP fehlenden Faktoren (ADAMTS13) und entfernt Autoantikörper gegen ADAMTS13, während die

Immunsuppression die Bildung der Autoantikörper unterdrückt und einen verzögerten Wirkeintritt zeigt, der dazu führt, dass Patienten während der akuten Phase einer aTTP-Episode länger den Risiken der Bildung der Mikrothromben ausgesetzt sein können.

1.6. Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?

6-00b.5 Caplacizumab, parenteral

1.7. Anmerkungen zu den Prozeduren

[Bitte ggf. ergänzen]

2. Methodendetails

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

Caplacizumab (Cablivi®) wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (*acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*, aTTP) leiden, in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression angewendet.

Caplacizumab (Cablivi®) hat seine Wirksamkeit und Sicherheit in zwei randomisierten placebokontrollierten Studien (RCTs) nachgewiesen: TITAN und HERCULES [Peyvandi et al. 2016; Peyvandi et al. 2017; Scully et al. 2019].

aTTP ist eine lebensbedrohliche, autoimmun-vermittelte Blutgerinnungsstörung, die sich durch Thrombozytopenie, hämolytische Anämie und durch mikrovaskuläre Thromben (Mikrothromben) bedingte Organischämien manifestiert. Die aTTP ist eine sehr seltene („ultra orphan“) Krankheit mit einem berichteten jährlichen Auftreten von 1,5 bis 6 Fällen pro eine Million Einwohner in Europa und betrifft vor allem Erwachsene im mittleren Alter von 40 Jahren.

Unbehandelt liegt die Sterblichkeit bei aTTP bei bis zu 90 %, und trotz der vor Caplacizumab verfügbaren Standardtherapien liegt die akute Letalität immer noch bei bis zu 20%. Die bisherige Standardbehandlung in Deutschland besteht in der Regel aus täglichem Plasmaaustausch (PA) in Kombination mit Immunsuppression, welche auf die Kontrolle der zu Grunde liegenden Autoimmunprozesse abzielt.

aTTP wird kodiert als ICD-10 GM M31.1; dieser ICD-Code enthält alle thrombotischen Mikroangiopathien, nicht nur aTTP. Diese Indikation wird in der Regel unter DRG L72Z “Thrombotische Mikroangiopathie oder hämolytisch-urämisches Syndrom” gruppiert.

(Bewertungsrelation = 1,999; Mittlere Verweildauer 11,4 Tage). Diese Information basiert auf der aG-DRG-Version (Fallpauschalen-Katalog und Pflegeerlöskatalog) 2024.

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

Caplacizumab (Cablivi®) wird zusätzlich zu der bisherigen Standardtherapie verabreicht, also zusätzlich zum Plasmaaustausch und Immunsuppression (z.B. durch Kortikosteroide und/oder Rituximab) und / oder einer zusätzlichen Behandlung nach Wahl des behandelnden Arztes, die auf die Kontrolle der zugrunde liegenden Autoimmunprozesse ausgerichtet ist.

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

Caplacizumab (Cablivi®) ist ein Arzneimittel, das als erster Vertreter einer neuen Therapiekategorie (Nanobody), den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf bei der Behandlung der aTTP deckt. Im Gegensatz zu allen bisherigen Therapien für aTTP hemmt Caplacizumab die Bindung von Thrombozyten an die von-Willebrand-Faktor-Multimere unmittelbar und direkt, und kann damit die Bildung von Mikrothromben bei aTTP verhindern. Die Thrombenbildung ist das Schlüsselement der aTTP und ist die zentrale Ursache der meisten assoziierten akuten Komplikationen der aTTP (einschließlich akuter Letalität) sowie mittel- und langfristiger Morbidität.

Der Nutzen von Caplacizumab wurde in zwei randomisierten (placebo-) kontrollierten Studien (RCTs) nachgewiesen, in denen neben einer signifikant verringerten Zeit bis zur Normalisierung der Thrombozytenzahl auch patienten-relevante Endpunkte einer aTTP, wie z.B. der kombinierte Endpunkt aus TTP-assoziiertem Todesfall, Rezidiv oder schwerwiegendem thromboembolischem Ereignis sowie Therapierefraktärität durch die Caplacizumab-Behandlung signifikant reduziert waren verglichen mit Placebo (beide in Kombination mit der Standardtherapie).

In einer Metanalyse der zwei RCTs, die somit Evidenzgrad 1a darstellt, wurde gezeigt, dass durch die zusätzliche Caplacizumab-Behandlung (n=108) im Vergleich zur alleinigen Standardtherapie (plus Placebo; n=112) im Behandlungszeitraum weniger Todesfälle (Caplacizumab: 0 vs. Placebo: 4; p=0,0477), weniger Exazerbationen (Caplacizumab 6 vs. Placebo: 39; p<0,0001) und weniger Therapierefraktärität (Caplacizumab 0 vs. Placebo: 8; p=0,0089) zu beobachten waren. [Peyvandi et al., 2021]

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

Da Caplacizumab (Cablivi®) in Kombination mit der bisherigen Standardtherapie die Zeit bis zur bestätigten Normalisierung der Thrombozytenzahl reduzieren kann (verglichen mit der derzeitigen Standardbehandlung allein), kann somit die Anzahl der invasiven Plasmaaustauschverfahren vermindert werden.

Da aTTP Patienten nur im Falle einer Thrombozytenzahl-Normalisierung und nach Beendigung der Plasmaaustausch (PA)-Behandlung aus dem Krankenhaus entlassen werden können, hat Caplacizumab das Potenzial, auch die Länge des Krankenhausaufenthalts zu reduzieren.

In der Phase III Studie HERCULES wurde durch zusätzliche Caplacizumab Behandlung (n=72) im Vergleich zur alleinigen Standardtherapie (plus Placebo; n=73) die Dauer der PA-Behandlung (Caplacizumab: 5,8 Tage vs. Placebo: 9,4 Tage), die Krankenhausverweildauer (Caplacizumab: 9,9 Tage vs. Placebo: 14,4 Tage) und die Dauer des Intensivstationsaufenthalts (Caplacizumab: 3,4 Tage [n=28] vs. Placebo: 9,7 Tage [n=27]) verkürzt.

3. Kennzahlen

3.1 Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?

Caplacizumab (Cablivi®) ist in Deutschland seit dem 01.10.2018 verfügbar

3.2 Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?

Die EMA-Zulassung für Erwachsene wurde am 31. August 2018, für Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren am 09. Juni 2020 erteilt. Caplacizumab (Cablivi®) ist in Deutschland seit dem 01.10.2018 verfügbar.

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

[Bitte ergänzen]

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

Insgesamt stellten gemäß „Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2024: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ 549 Kliniken einen NUB-Antrag.

3.5 Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus im Jahr 2023 oder im Jahr 2024 mit dieser Methode behandelt? *

In 2023

[Haben Sie die neue Methode im Vorjahr oder laufenden Jahr nicht eingesetzt, geben Sie bitte „0“ an]

In 2024

[Haben Sie die neue Methode im Vorjahr oder laufenden Jahr nicht eingesetzt, geben Sie bitte „0“ an]

3.6 Wie viele Patienten planen Sie im Jahr 2025 mit dieser Methode zu behandeln?

[Hier bitte eine krankenhausspezifische Einschätzung angeben]

4. Mehrkosten

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)?

Da Caplacizumab (Cablivi®) zusätzlich zu den bisherigen Standardtherapien gegeben wird, entstehen durch die Gabe von Caplacizumab Zusatzkosten. Die Caplacizumab-Initialtherapie (10 mg initiale intravenöse Injektion) und eine tägliche Erhaltungstherapie (10 mg, subkutan) werden für mindestens 30 Tage nach dem letzten Plasmaaustausch fortgesetzt. Bei fortbestehenden Anzeichen der Grunderkrankung kann die Behandlung verlängert werden.

Daher wird Caplacizumab während des gesamten Krankenhausaufenthaltes verabreicht, was zusätzliche Kosten in Höhe von 35.778,90 € AEP zzgl. 19% Mehrwertsteuer (10 Behandlungen, bei 3.577,89 € Apothekeneinkaufspreis pro Therapietag) bis zu 57.246,24 € AEP zzgl. 19% Mehrwertsteuer (Initialdosis + 15 Behandlungen; bei 3.577,89 € Apothekeneinkaufspreis pro Therapietag) bedeutet, wenn man von der durchschnittlichen stationären Behandlungsdauer der mit Caplacizumab behandelten Patienten in der HERCULES Studie ausgeht (≈10 Tage).

Die genannten Apothekeneinkaufspreise beziehen sich auf den Preis- und Produktstand 15.07.2024 (Quelle: IFA Daten GmbH, Lauer-Taxe).

Diese Kosten der stationären Caplacizumab-Therapie übersteigen die Fallpauschale der DRG L72Z (weitere Informationen siehe unten), die üblicherweise auf diese Patienten angewendet wird.

Bisherige aTTP-Behandlungsverfahren wie z.B. der Plasmaaustausch (ZE36) oder auch die Rituximab-Behandlung (ZE2024-103 bzw. ZE2024-151), werden bereits heute durch spezifische Zusatzentgelte, zuzüglich zur DRG L72Z, erstattet.

[Bitte ggf. spezifizieren]

4.2 Welche DRG(s) ist (sind) am häufigsten von dieser Methode betroffen?

aTTP wird als ICD-10 GM M31.1 codiert; dieser Code enthält alle thrombotischen Mikroangiopathie-Fälle, nicht nur aTTP. Diese Indikation wird in der Regel in DRG L72Z "Thrombotische Mikroangiopathie oder hämolytisch-urämisches Syndrom" (Bewertungsrelation = 1,999; Mittlere Verweildauer 11,4 Tage) gruppiert. Auf Grundlage des Bundesbasisfallwerts (2024: 4210,59 €) wird der DRG-Erlös auf durchschnittlich (8.416,97 € geschätzt. Diese Information basiert auf der aG-DRG-Version (Fallpauschalen-Katalog und Pflegeerlöskatalog) 2024.

[Bitte ggf. spezifizieren]

4.3 Warum ist diese Methode aus Ihrer Sicht derzeit im G-DRG-System nicht sachgerecht abgebildet?

Die Therapie mit Caplacizumab (Cablivi®) wurde in Deutschland zum 01.10.2018 eingeführt. In den Informationen nach §6 Abs. 2 KHEntgG für 2023 hat Caplacizumab den Status 1 (Position 9 der NUB-Liste 2024). Die DRG L72Z "Thrombotische Mikroangiopathie oder hämolytisch-urämisches Syndrom", in die aTTP-Patienten in der Regel gruppiert werden, enthält keine teuren aTTP-Therapien wie z.B. Plasmaaustausch (ZE36) oder Rituximab (ZE151), die beide durch spezifische Zusatzentgelte, zuzüglich zur DRG L72Z, erstattet werden. Diese zusätzlichen Kosten für die Therapie mit Caplacizumab in Höhe von bis zu 57.246,24 € (Initialdosis + 15 Behandlungen; bei 3.577,89 € Apothekeneinkaufspreis pro Therapietag sind zusätzliche Kosten für das Krankenhaus, welche durch die DRG-Erlöse (€8.416,97 für DRG L72Z) nicht gedeckt werden können.

[Bitte ggf. spezifizieren]