

Bitte beachten Sie: Wenn Sie damit einverstanden sind, dass die Seiten 2 und 3 mitveröffentlicht werden, setzen Sie bitte das entsprechende Häkchen auf Seite 2 bzw. Seite 3. Sollten Sie nicht damit einverstanden sein, wird der Vorschlag ab Seite 4, also ab hier, veröffentlicht.

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

Etablierung eines Kodes für Cefiderocol

4. Mitwirkung der Fachverbände *

(siehe **Hinweise** am Anfang des Formulars)

- Es liegen keine schriftlichen Erklärungen über die Unterstützung des Vorschlags oder Mitarbeit am Vorschlag seitens der Fachverbände vor.
- Dem DIMDI werden zusammen mit dem Vorschlag schriftliche Erklärungen über die Unterstützung des Vorschlags oder Mitarbeit am Vorschlag seitens der folgenden Fachverbände übersendet.

Bitte entsprechende Fachverbände auflisten:

5. Der Vorschlag betrifft ein Verfahren, das durch die Verwendung eines bisher nicht spezifisch kodierbaren Medizinproduktes charakterisiert ist *

- Nein
- Ja

a. Name des Medizinproduktes und des Herstellers (Ggf. mehrere. Falls Ihnen ähnliche Produkte bekannt sind, führen Sie diese bitte auch auf.)

Cefiderocol (FETCROJA®), Shionogi & Co., Ltd.

b. Datum der letzten CE-Zertifizierung und Zweckbestimmung laut Gebrauchsanweisung

6. Inhaltliche Beschreibung des Vorschlags *

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

Etablierung eines OPS Schlüssels für die intravenöse Gabe von Cefiderocol (Fetcroja®) zur Behandlung von Infektionen durch multiresistente Gram-negative Bakterien bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Therapieoptionen

Die Antibiotika, die bei Problemkeimen eingesetzt werden, unterliegen einer strengen Indikationsstellung. Eine im OPS verankerte Möglichkeit der krankheitsassoziierten Analyse der Klinikdaten bezüglich der Indikationen und Verbräuche lässt sich nicht durchführen, da eine Kodierung der Gabe von Antibiotika nicht möglich ist.

Aufgrund der hohen Kosten einer (Reserve-) Antibiotikatherapie und der fehlenden Abbildung und adäquaten Vergütung im DRG-System ist die Einführung eines OPS-Schlüssels für die Gabe von Cefiderocol sehr sinnvoll. Dies insbesondere auch unter dem Aspekt der steigenden Häufigkeit der Fälle, bei denen multiresistente Gram-negative Bakterien vorliegen.

Wir schlagen daher die Implementierung eines Schlüssel im Kapitel 6 des OPS Kataloges vor.

z. B.

6-00b Applikation von Medikamenten, Liste 11

6-00b.q Gabe von Cefiderocol, intravenös

Info: Soll die Resistenz des Erregers angegeben werden, ist ein Zusätzlicher Schlüssel aus der Kategorie "U81.-! Gramnegative Erreger mit bestimmten Antibiotikaresistenzen, die besondere therapeutische oder hygienische Maßnahmen erfordern" anzugeben.

Schlüssel der Kategorie U81.- sind nach DKR D012 obligat anzugeben.

7. Problembeschreibung und Begründung des Vorschlags

a. Problembeschreibung *

Die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen vieler bakterieller Erreger ist ein zunehmendes, weite Bereiche der Medizin betreffendes Problem. Oft sind die Erreger nur gegenüber wenigen Antibiotika empfindlich.

Eine ausreichende Refinanzierung im stationären Bereich ist für diese innovativen und hoch wirksamen sowie auch kurativen (!) Medikamente häufig nicht gegeben, da weder ein NUB Status 1 bzw. 4 in den bisherigen Antragsverfahren vergeben wurde, noch ein Zusatzentgelt für einzelne Medikamente aus dem Bereich der Antibiotika eingeführt wurde. Für andere Antiinfektiva, wie systemische Antimykotika mit ähnlichen, oft ebenso lebensbedrohlichen Organ- und/oder Systemerkrankungen hingegen, sind seit vielen Jahren OPS Codes und NUB/ZE Entgelte etabliert. Problematisch ist grundsätzlich bei Antiinfektiva, dass der definierte Erregernachweis oft erst spät gelingt aber eine schnelle Intervention entsprechend dem bspw. Tarragona Prinzip („Hit hard and early“) erfolgen muss, um die Überlebenschancen zu verbessern und die Infektion erfolgreich zu behandeln.

Der Antragsteller sieht daher aktuell keine Unterschiede zum bspw. Antimykotika-Bereich, in dem ja auch regelhaft NUB Status 1 und Zusatzentgelte vergeben werden.

Im Antragsjahr 2019 für 2020 des Vorschlagverfahrens beim InEK hatte die DGHO ein Zusatzentgelt für teure Antibiotika beantragt, bei dem eine Teilerstattung der Medikamentenkosten bei Überschreitung eines Schwellenwerts angeregt worden war.

Das InEK hat den Vorschlag erneut nicht bearbeiten können, da wie es in seiner Begründung schreibt: "...konnte nicht umgesetzt werden, da aufgrund des Fehlens spezifischer Leistungsbezeichner (z.B. OPS-Codes für die Gabe von Antibiotika) eine sichere Identifizierung in den Daten der Kalkulationskrankenhäuser nicht möglich war". Auch schreibt das InEK: "Des Weiteren liegen die von den Kalkulationskrankenhäusern übermittelten Kosten für Arzneimittel nur aggregiert vor und erlauben keine Identifizierung der Kosten, die der Gabe von Antibiotika zuzurechnen sind."

Um dieser Problematik Rechnung zu tragen, wird die Etablierung eines OPS-Kodes für Cefiderocol beantragt, um in Zukunft eine Kodierung und Darstellung der differenzierten Kosten für dieses Antibiotikum zu ermöglichen.

Cefiderocol ist der erste und einzige Vertreter der neuen Antibiotikaklasse der Siderophor-Cephalosporine und wird aufgrund seiner chemischen Struktur aktiv über das bakterielle Eisen-Transportsystem in das Bakterium aufgenommen, wo es deren Zellwandsynthese hemmt. Durch diesen einzigartigen Mechanismus ist die Aktivität von Cefiderocol unabhängig von Resistenzmechanismen durch Porinkanalmutationen und Überexpression von Effluxpumpen. [1].

Cefiderocol ist zudem gegen alle bekannten Klassen von Beta-Lactamasen, darunter sowohl Metallo- als auch Serin-Carbapenemasen stabil. Dies verleiht Cefiderocol Aktivität gegen multiresistente (Multi-Drug-Resistant, MDR) Gram-negative Pathogene, einschließlich MDR-Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* und *Stenotrophomonas maltophilia*, wobei die Substanz ein ähnliches Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil aufweist wie andere Cephalosporine [2].

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) hat Cefiderocol ein beschleunigtes Beurteilungsverfahren eingeräumt, da bei diesem Medikament, insbesondere im Hinblick auf therapeutische Innovation, von einem großen Interesse für die öffentliche Gesundheit auszugehen ist. Die Zulassung wird für Q2/2020 erwartet.

Die FDA hat bereits Ende 2019 Cefiderocol (FETROJA®) für folgende Indikation zugelassen: FETROJA® ist indiziert bei Patienten ab 18 Jahren mit nur begrenzten oder fehlenden alternativen Behandlungsmöglichkeiten zur Behandlung von komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis, die durch sensitive Gram-negative Bakterien verursacht werden.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass bei der EMA eine Pathogen-spezifische Zulassung von Cefiderocol beantragt wurde, wohingegen die FDA-Zulassung Krankheits-spezifisch ist [1].

Evidenzlage

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Cefiderocol wurde im Rahmen der prospektiven randomisierten Studien APEKS-cUTI (NCT02321800, Phase 2) [3] und APEKS-NP (NCT03032380, Phase 3) [4] nachgewiesen. Weitere klinische Daten wurden in der offenen deskriptiven Studie CREDIBLE-CR (NCT02714595, Phase 3) [4] erhoben. Insgesamt wurden 902 Patienten in diesen Studien untersucht.

APEKS-NP NCT03032380: APEKS-NP ist eine internationale, multizentrische, doppel-blinde Nicht-Unterlegenheitsstudie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Cefiderocol (2g, i.v. q8 h, 7-14 Tage) in Kombination mit Linezolid (600 mg, i.v. q12 h, mindestens 5 Tage) im Vergleich zu hochdosiertem Meropenem (2g, i.v. q8 h, 7-14 Tage) in Kombination mit Linezolid (600 mg, i.v. q12 h, mindestens 5 Tage) in der Behandlung von Patienten mit nosokomialen Pneumonien (HAP/VAP/HCAP) (N=300) mit nachgewiesener Infektion durch ein Gram-negatives Bakterium untersucht wurde. Primärer Endpunkt war die Gesamtmortalität am Tag 14 [2, 4].

Die Studie wurde im Jahr 2019 abgeschlossen und erste Analysen des primären Wirksamkeitsendpunkts belegen die Nicht-Unterlegenheit von Cefiderocol gegenüber Meropenem. Die Gesamtmortalität betrug 12,4% in der Cefiderocol- und 11,6% in der Hochdosis Meropenem-Gruppe. Die klinischen und mikrobiologischen Ansprechraten beim Test auf Heilung waren in beiden Gruppen vergleichbar [5].

APEKS-cUTI (NCT02321800): APEKS-cUTI ist eine internationale, multizentrische, doppel-blinde Nicht-Unterlegenheitsstudie, in der hospitalisierte Patienten (>18 Jahre) mit klinisch diagnostiziertem, kompliziertem Harnwegsinfekt (cUTI), mit oder ohne Pyelonephritis, oder Patienten mit akuter unkomplizierter Pyelonephritis eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder Cefiderocol (2 g, i.v., q8h) oder Imipenem/Cilastin (je 1 g, i.v., q8h) für 7-14 Tage.

Die primäre Wirksamkeitsanalyse basiert auf den Daten dieser Patienten (mITT-Population). Der primäre Endpunkt setzte sich zusammen aus klinischer Heilung und mikrobiologischer Eradikation beim Test auf Heilung (Test-of-Cure (TOC)) 7 Tage (± 2 Tage) nach Ende der Behandlung. Sekundäre Endpunkte waren Sicherheit, klinischer Outcome (Auflösen der Zeichen und Symptome des cUTI oder Rückkehr zur präinfektiösen Baseline, falls bekannt) und mikrobiologischer Outcome/Eradikation.

Insgesamt 448 Patienten erhielten die jeweilige Behandlung (ITT-Population: Cefiderocol N=300, Imipenem/Cilastin N=148). Gram-negative Uro-Pathogene wurden bei 252 Patienten der Cefiderocol-Gruppe und bei 119 Patienten in der Vergleichsgruppe nachgewiesen. In der Studie konnte nicht nur die Nicht-Unterlegenheit, sondern aufgrund der präspezifizierten Nicht-Unterlegenheitsspanne von

15% auch die signifikante Überlegenheit von Cefiderocol gegenüber Imipenem/Cilastin nachgewiesen werden. Zum TOC wurde der primäre Endpunkt von 72,6% der Patienten, die Cefiderocol erhalten hatten, erreicht und von 54,6% der Patienten, die mit Imipenem/Cilastin behandelt wurden ($p=0,0004$) [2, 3].

Cefiderocol wurde gut vertragen. Unerwünschte Ereignisse traten bei 41% der Cefiderocol-Gruppe und 51% der Imipenem/Cilastin-Gruppe (ITT-Analyse) auf.

CREDIBLE-CR (NCT02714595): Die CREDIBLE-CR Studie war eine nicht-vergleichende, internationale, multizentrische, offene Phase 3 Studie, die aufgrund ihres Studiendesigns rein deskriptiven Charakter hat. In diese Studie wurden schwerkranke Patienten (N=150) mit HAP/VAP/HCAP, BSI* oder Sepsis und cUTI mit nachgewiesener oder vermuteter Infektion durch ein Carbapenem-resistentes (CR) Gram-negatives Bakterium eingeschlossen. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder Cefiderocol (2 g, i.v., alle 8 Stunden für 7-14 Tage) oder die am besten verfügbare Therapie (BAT, best available therapy, i.v., 7-14 Tage) [6]. Antibiotische Begleittherapien gegen Gram-positive Pathogene (Cefiderocol- und BAT-Gruppe) sowie gegen Gram-negative Pathogene (1 zusätzliches Antibiotikum in der Cefiderocol-Gruppe, bzw. 1-3 zusätzliche Antibiotika in der BAT-Gruppe, präspezifiziert) waren erlaubt. Zur primären Wirksamkeitspopulation (CR Micro-ITT) zählten 118 Patienten mit bestätigter CR-Infektion. Der primäre Endpunkt für Patienten mit HAP/VAP/HCAP, BSI oder Sepsis war klinische Heilung beim Test auf Heilung (Test-of-Cure (TOC)). Der primäre Endpunkt für Patienten mit cUTI war der mikrobiologische Outcome beim TOC [2, 6]. Die Studie wurde im Jahr 2019 abgeschlossen und erste Analysen der primären Wirksamkeitsendpunkte zeigen eine vergleichbare Wirksamkeit von Cefiderocol und BAT [4].

(* HAP: Hospital acquired pneumonia, VAP: Ventilator associated pneumonia, HCAP: health care-associated pneumonia, BSI: Bloodstream infection, cUTI: complicated urinary tract infection)

Die bislang vorliegenden Ergebnisse der klinischen Entwicklung zeigen, dass Cefiderocol eine wirksame und sichere Therapie zu Behandlung von Patienten mit Infektionen, die durch Gram-negative Pathogene verursacht werden, ist. Darüber hinaus stellt Cefiderocol eine innovative Therapieoption zur Überwindung von CR-Resistenzen dar.

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

Um für das Medikament Cefiderocol ein NUB oder ein Zusatzentgelt einführen zu können, ist die Abbildung des Medikamentes und der Dosisklassen im OPS erforderlich. Die Tagestherapiekosten bzw. die Medikamentenkosten der stationären Gesamtbehandlungsdauer sind entsprechend hoch, vgl. unter 7d.

c. Verbreitung des Verfahrens *

- Standard (z.B., wenn das Verfahren in wissenschaftlichen Leitlinien empfohlen wird)
- Etabliert (z.B., wenn der therapeutische Stellenwert in der Literatur beschrieben ist)
- In der Evaluation (z.B., wenn das Verfahren neu in die Versorgung eingeführt ist)
- Experimentell (z.B., wenn das Verfahren noch nicht in die Versorgung eingeführt ist)
- Unbekannt

Angaben zu Leitlinien, Literatur, Studienregistern usw. (maximal 5 Angaben)

1. Echols, R., M. Ariyasu, and T.D. Nagata, Pathogen-focused Clinical Development to Address Unmet Medical Need: Cefiderocol Targeting Carbapenem Resistance. Clin Infect Dis, 2019. 69(Supplement_7): p. S559-s564.
2. Zhanel, G.G., et al., Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin with Activity Against Carbapenem-Resistant and Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. Drugs, 2019. 79(3): p. 271-289.
3. Portsmouth, S., et al., Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis, 2018. 18(12): p. 1319-1328.
4. Shionogi Inc. Cefiderocol Advisory Committee Briefing Document. NDA # 209445. October 16, <https://www.fda.gov/media/131705/download> (Zugriff: 28.01.2020).
5. Wunderink, R.G., et al. LB4. Efficacy and Safety of Cefiderocol vs. High-Dose Meropenem in Patients with Nosocomial Pneumonia—Results of a Phase 3, Randomized, Multicenter, Double-Blind, Non-Inferiority Study. in Open Forum Infectious Diseases. 2019.
6. Bassetti, M., et al., Designing A Pathogen-Focused Study To Address The High Unmet Medical Need Represented By Carbapenem-Resistant Gram-Negative Pathogens - The International, Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 CREDIBLE-CR Study. Infect Drug Resist, 2019. 12: p. 3607-3623.
7. NRZ. Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung. 2016 Abschlussbericht. https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/download/pps2016/PPS_2016_Abschlussbericht_20.07.2017.pdf (Zugriff: 29.01.2020).
8. Robert Koch-Institut: ARS, https://ars.rki.de/Docs/Multiresistance/KRINKO/KRINKO_HO_IS.pdf (Zugriff: 29.01.2020).
9. Robert Koch-Institut: ARS, https://ars.rki.de/Docs/Multiresistance/KRINKO/KRINKO_HO_NO.pdf (Zugriff: 29.01.2020).

d. Kosten (ggf. geschätzt) des Verfahrens *

Die Preise neuerer Antibiotika zur Behandlung ähnlicher Erkrankungen, z.B. Zerbaxa® und Zavicefta® liegen in einer Preisspanne von 345 - 540 € pro Behandlungstag. Bei einer Behandlungsdauer von 7-14 Tagen entstehen dem Krankenhaus Kosten von bis zu 7.700 €.

Die Therapiekosten von Cefiderocol werden sich an den Preisen neuerer Antibiotika orientieren.

Erfahrungsgemäß können Infektionskrankheiten bei nahezu jeder Grundkrankheit als Komplikation auftreten und sind damit nicht immer der Aufnahmearbeit (bzw. die Hauptdiagnose). Eine Festlegung von Schwerpunkt-DRGs ist also nicht einfach möglich. Daher werden im Folgenden einige DRGs exemplarisch dargestellt, in denen 4MRGN Infektionen häufig vorkommen. Die DRGs werden über die entsprechenden ICD Schlüssel der Kategorie U81.- auf Datenbasis des DRG-Reportbrowsers 2018/2019 identifiziert.

DRG-Beispiele zur Kostendarstellung

Eine der häufigen DRGs des DRG-Reportbrowsers 2018/2019 mit der Nebendiagnose „U81.40 Escherichia coli mit Multiresistenz 4MRGN“ ist die DRG „F62C Herzinsuffizienz und Schock ohne äußerst schwere CC oder ohne Dialyse, ohne komplizierende Diagnose, ohne komplizierende Konstellation, ohne best. hochaufw. Beh., mehr als ein Belegungstag, ohne best. akutes Nierenversagen oder ohne äußerst schwere CC“

In der DRG sind laut DRG-Browser 2020 Kosten von 2.004 € angegeben mit einer Standardabweichung der Kosten von 821 €. Die Arzneimittelkosten (Einzelkosten) sind in der Kostenmatrix mit 54,28 € angegeben. Die Kosten von Cefiderocol würden die Kosten der DRG um nahezu das bis zu 4-fache übertreffen, die Standardabweichung der Kosten würde nahezu um das 5-fache übertreffen.

Die Basis-DRG E60 Zystische Fibrose (Mukoviszidose) ist häufig von U81.50! Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN betroffen. Im DRG-Reportbrowser 2018/2019 finden sich in der E60A 14% (232 Fälle) in der DRG E60A.

In der DRG sind laut DRG-Browser 2020 Kosten von 4.031 € angegeben mit einer Standardabweichung der Kosten von 2.250 €. Die Arzneimittelkosten (Einzelkosten) sind in der Kostenmatrix mit 160 € angegeben.

Die Kosten von Cefiderocol wären fast doppelt so hoch wie die Kosten der DRG E60A insgesamt, die Standardabweichung der Kosten würde nahezu um das ca. 3,5-fache übertreffen.

Weitere DRGs im DRG-Reportbrowser 2018/2019, die häufig von MRGN Fällen betroffen sind, sind z.B. die DRGs T60E (Sepsis ohne komplizierende Konstellation, außer bei Zustand nach Organtransplantation, ohne komplexe Diagnose, ohne äußerst schwere CC, Alter > 9 Jahre, ohne intensivmedizinische Komplexbehandlung > 196 / 184 / - Aufwandspunkte, mehr als ein Belegungstag) und L63F (Infektionen der Harnorgane ohne äußerst schwere CC, ohne bestimmte mäßig aufwendige / aufwendige / hochaufwendige Behandlung, ohne Komplexbehandlung MRE, ohne best. schwere Infektionen, Alter > 2 und < 6 Jahre oder Alter < 18 Jahre mit schweren CC).

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

Aktuell werden im Indikationsbereich von Cefiderocol Substanzen wie Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta®) mit Therapiekosten von 345 € pro Behandlungstag bzw. 2.415 € bis 4.830 € pro Behandlungsfall eingesetzt.

Ebenfalls im Indikationsspektrum von Cefiderocol liegt Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®) mit Therapiekosten von 274 € bis 549 € pro Behandlungstag bzw. 1.918 € bis 7.686 € pro Behandlungsfall.

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

Für Deutschland liegt die geschätzte Fallzahl mit Infektionen durch Bakterien, die gegen drei (3MRGN) oder vier (4MRGN) Gruppen von Antibiotika resistent sind bei ca. 1.900 bis 14.800 Patienten pro Jahr.

Diese Angaben leiten sich aus den allgemeinen Prävalenzen der Bakterienstämme laut Abschlussbericht der Deutschen nationalen Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung [7] und den Angaben des RKI zu Prävalenzen von 3MRGN/4MRGN Pathogenen auf Normal- und Intensivstationen [8, 9] her.

Aufgrund der Resistenzsituation und -entwicklung und damit einhergehender ABS Maßnahmen kommt CDCF jedoch vor allem bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen zum Einsatz.

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.)

nicht relevant

8. Sonstiges

(z.B. Kommentare, Anregungen, Literaturangaben bitte ausschließlich unter 7.c. auführen)