



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 Codes für das Reserveantibiotikum Cefiderocol (Fetroja)

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 BfArM 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.)

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)

Reserveantibiotika, die bei sog. Problemkeimen eingesetzt werden, unterliegen einer strengen Indikationsstellung und werden meist nur nach Konsultation des Antibiotic Stewardship (ABS)-Teams bzw. ABS Beauftragten des jeweiligen Krankenhauses angewendet.

Dennoch fehlt aktuell das gezielte, flächendeckende Monitoring des Einsatzes dieser oftmals als „letzte Waffe“ genutzten Präparate und der (damit einhergehenden) lokalen Epidemiologie, da eine Kodierung der Gabe von Antibiotika mittels OPS Codes bisher nicht möglich war.

Zusätzlich verursacht die (Reserve-)Antibiotikatherapie hohe Kosten, die durch die fehlende Abbildung mittels OPS Codes und der fehlenden adäquaten Vergütung im DRG-System nicht refinanziert werden.

Somit ist die Einführung eines OPS-Schlüssels für die Gabe von Cefiderocol sehr sinnvoll, insbesondere auch unter dem Aspekt der steigenden Häufigkeit der Fälle, bei denen multiresistente Gram-negative Bakterien vorliegen.

7. Problembeschreibung und Begründung des Vorschlags

a. Problembeschreibung *

Die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen vieler bakterieller Erreger ist ein zunehmendes, weite Bereiche der Medizin betreffendes Problem. Manche Erreger sind nur noch gegenüber wenigen Antibiotika empfindlich. Besonders herausfordernd sind, dabei die von der WHO ausgerufenen Problemerreger.

Bisher fehlt eine flächendeckende, allumfassende Surveillance dieser Erreger und des entsprechenden Antibiotikaverbrauchs in den Krankenhäusern, da bislang keine OPS Codes für Reserveantibiotika vergeben wurden.

Zusätzlich ist eine ausreichende Refinanzierung im stationären Bereich für diese innovativen, 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.

Die Antragstellerin 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-Codes 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]. Seit dem 23. April 2020 ist Cefiderocol in Europa zur Behandlung von Infektionen bei Erwachsenen durch aerobe, gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, zugelassen. Über das BfArM konnte Cefiderocol basierend auf §§ 10 Absatz 1a und 11 Absatz 1c AMG aufgrund seiner Versorgungsrelevanz bereits als englischsprachige Ware in vereinzelt Fällen bezogen werden. Seit dem 15. Januar 2020 ist Cefiderocol nun über den stadtweiten Vertriebsweg verfügbar.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass bei der EMA eine Pathogen-spezifische Zulassung von Cefiderocol erhalten hat, wohingegen die FDA-Zulassung indikationsspezifisch 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

d. 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.

e. Kosten (ggf. geschätzt) des Verfahrens *

Die Tagestherapiekosten für Cefiderocol betragen 900€.

Bei einer Behandlungsdauer von 5-14 Tagen entstehen dem Krankenhaus Kosten von bis zu 12.600 €. Erfahrungsgemäß können Infektionskrankheiten bei nahezu jeder Grundkrankheit als Komplikation auftreten und sind damit nicht immer der Aufnahmeanlass (bzw. die Hauptdiagnose). Eine Festlegung von Schwerpunkt-DRGs ist also nicht einfach möglich.

f. 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.

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

keine verlässliche Schätzung möglich

**h. 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. Bisherige Kodierung des Verfahrens

(Bitte nennen Sie, falls möglich, die Codes, die aus klassifikatorischer Sicht unabhängig vom Ergebnis der Gruppierung in Entgeltsystemen zurzeit für das Verfahren anzugeben sind)

9. Sonstiges

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