

## Änderungsvorschlag für den OPS 2024

Dieses Formular ist urheberrechtlich geschützt und darf nur zur Einreichung eines Vorschlags heruntergeladen und genutzt werden. Eine Veröffentlichung z.B. auf Webseiten, in Internetforen oder vergleichbaren Medien ist nicht gestattet.

### Bearbeitungshinweise

1. Bitte füllen Sie für inhaltlich nicht zusammenhängende Vorschläge jeweils ein eigenes Formular aus.
2. Füllen Sie dieses Formular elektronisch aus. Die Formulare Daten werden elektronisch weiterverarbeitet, so dass nur **strukturell unveränderte digitale** Kopien im DOCX-Format angenommen werden.
3. Vergeben Sie einen Dateinamen gemäß unten stehendem Beispiel; verwenden Sie Kleinschrift ohne Umlaute und ß, ohne Leer- oder Sonderzeichen und ohne Unterstrich:  
*ops2024-kurzbezeichnungdesinhalts.docx*; *kurzbezeichnungdesinhalts* sollte nicht länger als 25 Zeichen sein. **Beispiel: ops2024-komplexeinzelreha.docx**
4. Senden Sie Ihren Vorschlag ggf. zusammen mit Stellungnahmen der Fachverbände unter einem prägnanten Betreff als E-Mail-Anhang bis zum **28. Februar 2023** an **vorschlagsverfahren@bfarm.de**.
5. Der fristgerechte Eingang wird Ihnen per E-Mail bestätigt. Heben Sie diese **Eingangsbestätigung** bitte als Nachweis auf. Sollten Sie keine Eingangsbestätigung erhalten, wenden Sie sich umgehend an das Helpdesk Klassifikationen (0228 99307-4945, [klassi@bfarm.de](mailto:klassi@bfarm.de)).

### Hinweise zum Vorschlagsverfahren

Das Vorschlagsverfahren wird gemäß Verfahrensordnung für die Festlegung von ICD-10-GM und OPS gemäß § 295 Absatz 1 Satz 9 und § 301 Absatz 2 Satz 7 SGB V durchgeführt.

Bitte berücksichtigen Sie bei der Erarbeitung eines OPS-Vorschlags die "Gesichtspunkte für zukünftige Revisionen des OPS" in der aktuellen Fassung:

[www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) – Kodiersysteme – Klassifikationen – OPS, ICHI – OPS – Vorschlagsverfahren – ...

Änderungsvorschläge sollen **primär durch die inhaltlich zuständigen Fachverbände** eingebracht werden. Dies dient der fachlichen Beurteilung und Bündelung der Vorschläge, erleichtert die Identifikation relevanter Vorschläge und trägt so zur Beschleunigung der Bearbeitung bei.

Einzelpersonen und auch einreichende Fachverbände werden gebeten (§ 3 Absatz 3 Verfahrensordnung), ihre Vorschläge **vorab mit allen bzw. allen weiteren für den Vorschlag relevanten Fachverbänden** (Fachgesellschaften [www.awmf-online.de](http://www.awmf-online.de), Verbände des Gesundheitswesens) abzustimmen und mit den schriftlichen Stellungnahmen dieser Fachverbände einzureichen. Für Vorschläge, die nicht mit den inhaltlich zuständigen Fachverbänden abgestimmt sind, leitet das BfArM diesen Abstimmungsprozess ein. Kann die Abstimmung nicht während des laufenden Vorschlagsverfahrens abgeschlossen werden, so kann der Vorschlag nicht umgesetzt werden.

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

**Wir weisen ausdrücklich darauf hin**, dass Vorschläge nur im eigenen Namen oder mit ausdrücklicher Einwilligung der unter 1. genannten verantwortlichen Person eingereicht werden dürfen. Das BfArM führt vor der Veröffentlichung keine inhaltliche Überprüfung der eingereichten Vorschläge durch. Für die Inhalte sind ausschließlich die Einreichenden verantwortlich. Bei Fragen oder Unstimmigkeiten bitten wir, sich direkt an die jeweiligen im Vorschlagsformular genannten Ansprechpersonen zu wenden.

### Einräumung der Nutzungsrechte und Erklärung zum Datenschutz

Mit Einsendung des Vorschlags räumen Sie dem BfArM das Nutzungsrecht an dem eingereichten Vorschlag ein.

Datenschutzrechtliche Hinweise zur Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten und zu Ihren Rechten finden Sie auf unseren Internetseiten.



**Wir bitten Sie, die Einräumung der Nutzungsrechte und die gemäß Datenschutzgesetzgebung erforderliche Einwilligung zur Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten zu bestätigen.**

**Pflichtangaben sind mit einem \* markiert.**

### 1. Verantwortlich für den Inhalt des Vorschlags

Organisation *	Privatinstitut für Klinikmanagement (PKM) GmbH
Offizielles Kürzel der Organisation (sofern vorhanden)	PKM
Internetadresse der Organisation (sofern vorhanden)	<a href="https://www.pk-management.de/">https://www.pk-management.de/</a>
Anrede (inkl. Titel) *	Herr
Name *	Lindner
Vorname *	Dominik
Straße *	Beethovenstraße 5-13
PLZ *	50674
Ort *	Köln
E-Mail *	<a href="mailto:lindner@pkm-management.de">lindner@pkm-management.de</a>
Telefon *	+49 (0) 221 - 204 279 71

### Einräumung der Nutzungsrechte

- \* Ich als Verantwortliche/-r für diesen Vorschlag versichere, dass ich berechtigt bin, dem BfArM die nachfolgend beschriebenen Nutzungsrechte an dem Vorschlag einzuräumen. Mit Einsendung des Vorschlags wird die folgende Erklärung akzeptiert:  
„Gegenstand der Nutzungsrechteübertragung ist das Recht zur Bearbeitung und Veröffentlichung des Vorschlags im Rahmen der Weiterentwicklung des OPS komplett oder in Teilen und damit Zugänglichmachung einer breiten Öffentlichkeit. Dies schließt sprachliche und inhaltliche Veränderungen ein. Dem BfArM werden jeweils gesonderte, räumlich unbeschränkte und nicht ausschließliche Nutzungsrechte an dem Vorschlag für die Dauer der gesetzlichen Schutzfristen eingeräumt. Die Einräumung der Nutzungsrechte erfolgt unentgeltlich.“

### Einwilligung zur Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten

- \* Ich bin als Verantwortliche/-r für diesen Vorschlag damit einverstanden, dass der Vorschlag einschließlich meiner unter Punkt 1 genannten personenbezogenen Daten zum Zweck der Vorschlagsbearbeitung verarbeitet und ggf. an Dritte weitergegeben wird, die an der Bearbeitung des Vorschlags beteiligt sind (z.B. Vertretende der Selbstverwaltung und der Fachverbände sowie der Organisationen oder Institutionen, die durch gesetzliche Regelungen mit der Qualitätssicherung im ambulanten und stationären Bereich beauftragt sind, Mitglieder der Arbeitsgruppe ICD und der Arbeitsgruppe OPS sowie ggf. weitere Expertinnen und Experten). Ich kann meine Einwilligung jederzeit widerrufen.
- Ich bin als Verantwortliche/-r für diesen Vorschlag damit einverstanden, dass der Vorschlag **einschließlich** meiner unter Punkt 1 genannten personenbezogenen Daten auf den Internetseiten des BfArM veröffentlicht wird. Ich kann meine Einwilligung jederzeit widerrufen.  
Sollten Sie damit nicht einverstanden sein, wird Ihr Vorschlag ab Seite 4 veröffentlicht.



## 2. Ansprechpartner/-in (wenn nicht mit 1. identisch)

Organisation \*

Offizielles Kürzel der Organisation  
(sofern vorhanden)

Internetadresse der Organisation  
(sofern vorhanden)

Anrede (inkl. Titel) \*

Name \*

Vorname \*

Straße \*

PLZ \*

Ort \*

E-Mail \*

Telefon \*

## Einwilligung zur Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten

\* Ich bin als Ansprechpartner/-in für diesen Vorschlag damit einverstanden, dass der Vorschlag einschließlich meiner unter Punkt 2 genannten personenbezogenen Daten zum Zweck der Vorschlagsbearbeitung verarbeitet und ggf. an Dritte weitergegeben wird, die an der Bearbeitung des Vorschlags beteiligt sind (z.B. Vertretende der Selbstverwaltung und der Fachverbände sowie der Organisationen oder Institutionen, die durch gesetzliche Regelungen mit der Qualitätssicherung im ambulanten und stationären Bereich beauftragt sind, Mitglieder der Arbeitsgruppe ICD und der Arbeitsgruppe OPS sowie ggf. weitere Expertinnen und Experten). Ich kann meine Einwilligung jederzeit widerrufen.

Ich bin als Ansprechpartner/-in für diesen Vorschlag damit einverstanden, dass der Vorschlag **einschließlich** meiner unter Punkt 2 genannten personenbezogenen Daten auf den Internetseiten des BfArM veröffentlicht wird. Ich kann meine Einwilligung jederzeit widerrufen.

Sollten Sie damit nicht einverstanden sein, wird der Vorschlag ab Seite 4 veröffentlicht.



**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 OPS-Kodes für die Gabe von Fidaxomicin

**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 oder mehrerer Medizinprodukte charakterisiert ist oder bei dem für die Durchführung der Prozedur ein Medizinprodukt benötigt bzw. eingesetzt wird\***

- 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. Es wird darum gebeten, die CE-Zertifizierung und die Gebrauchsanweisung zusammen mit dem Vorschlag zu übersenden oder nachzureichen**



**6. Der Vorschlag betrifft ein Verfahren, das durch die Verwendung eines oder mehrerer Arzneimittel charakterisiert ist oder bei dem für die Durchführung der Prozedur ein Arzneimittel benötigt bzw. eingesetzt wird \***

- Nein  
 Ja

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

Dificlir® (Fidaxomicin); Tillotts Pharma GmbH

**b. Datum der letzten Arzneimittelzulassung, Name der erteilenden Institution und Anwendungsgebiet laut Fachinformation. Es wird darum gebeten, die Fachinformation zusammen mit dem Vorschlag zu übersenden oder nachzureichen**

Datum der Erteilung der Zulassung: 5. Dezember 2011  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. August 2016  
Zulassungsnummer: EU/1/11/733/003-004

**7. 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)

Die Schlüsselnummer 6-009 "Applikation von Medikamenten" soll um einen Schlüssel für das Medikament Fidaxomicin mit verschiedenen Dosisklassen bei der Indikation zur Behandlung von Clostridiales difficile Infektionen bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab 12,5 Kilogramm im OPS-Katalog ergänzt werden:

Vorschlag:

6-009.a Fidaxomicin, oral  
.a0 400 mg bis unter 800 mg  
.a1 800 mg bis unter 1.200 mg  
.a2 1.200 mg bis unter 1.600 mg  
.a3 1.600 mg bis unter 2.000 mg  
.a4 2.400 mg bis unter 2.800 mg  
.a5 2.800 mg bis unter 3.200 mg  
.a6 3.200 mg bis unter 3.600 mg  
.a7 3.600 mg bis unter 4.000 mg  
.a8 4.000 mg oder mehr

Anmerkung:

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg zweimal täglich alle 12 Stunden über 10 Tage.

## 8. Problembeschreibung und Begründung des Vorschlags

### a. Problembeschreibung \*

#### Anwendungsgebiet:

DIFICLIR® Filmtabletten werden angewendet zur Behandlung von Clostridioides-difficile-Infektionen (CDI) bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 12,5 kg. In der Behandlungsleitlinie der Europäischen Gesellschaft für Mikrobiologie und Infektionskrankheiten wird Fidaxomicin als Standardtherapie im Erstansatz bei Clostridioides-difficile-Infektionen (CDI) empfohlen.

#### Dosierung für Erwachsene

Die empfohlene Dosis für die Standarddosierung beträgt 200 mg (eine Tablette) zweimal täglich (einmal alle 12 Stunden) über 10 Tage.

DIFICLIR 40mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen kann für erwachsene Patienten angewendet werden, die Schwierigkeiten beim Schlucken von Tabletten haben.

#### Dosierung für Kinder und Jugendliche

Die empfohlene Dosis bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 12,5 kg beträgt 200 mg zweimal täglich (einmal alle 12 Stunden) über 10 Tage unter Anwendung der Filmtabletten oder des Granulats zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Für Patienten mit einem Körpergewicht von unter 12,5 kg wird eine reduzierte Dosis empfohlen. Siehe Fachinformation für DIFICLIR 40 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

#### Verlängerte gepulste Dosierung:

Zweimal täglich eine Tablette Fidaxomicin 200 mg an den Tagen 1-5, an Tag 6 keine Einnahme einer Tablette, dann jeden zweiten Tag einmal täglich an den Tagen 7-25.

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Erbrechen (1,2 %), Übelkeit (2,7 %) und Obstipation (1,2 %).

#### Die Häufigkeit von Nebenwirkungen ist wie folgt definiert:

sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

#### Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Hautausschlag, Juckreiz

Häufigkeit nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen (Angioödem, Dyspnoe) (Bericht erst nach Erteilung der Zulassung)

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Appetitabnahme

#### Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Geschmacksstörung

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Erbrechen, Übelkeit, Obstipation

Gelegentlich: Völlegefühl, Flatulenz, Mundtrockenheit

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fidaxomicin wurde bei 136 Patienten ab der Geburt bis zu einem Alter von < 18 Jahren geprüft. Es wird erwartet, dass Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern und Erwachsenen vergleichbar sind. Zusätzlich zu den genannten Nebenwirkungen wurden zwei Fälle von Urtikaria berichtet.

#### Pharmakodynamische Zusammenhänge

##### Wirkmechanismus

Fidaxomicin ist ein Antibiotikum aus der Substanzklasse der Makrozykline. Fidaxomicin ist bakterizid wirksam und hemmt die RNA-Synthese durch die bakterielle RNA-Polymerase. Es beeinflusst die RNA-Polymerase an anderer Stelle als Rifamycine. Die Hemmung der RNA-Polymerase von *Clorstridioides* tritt in einer Konzentration ein, die 20-mal niedriger ist als bei dem entsprechenden Enzym von *E.coli* (1  $\mu\text{M}$  vs. 20  $\mu\text{M}$ ). Dies erklärt zum Teil die signifikante Spezifität der Aktivität von Fidaxomicin. Es wurde gezeigt, dass Fidaxomicin die Sporulation von *C. difficile* in vitro hemmt.

##### Pharmakokinetische/Pharmakodynamische (PK/PD) Beziehung

Fidaxomicin ist ein lokal wirksames Arzneimittel. Als topisches Arzneimittel kann keine systemische PK/PD-Beziehung bestimmt werden, jedoch zeigen In-vitro-Daten, dass Fidaxomicin über eine zeitabhängige bakterizide Aktivität verfügt und dass die Zeit über der MHK der Parameter mit der größtmöglichen Aussagekraft zur klinischen Wirksamkeit ist.

##### Breakpoint-Werte

Fidaxomicin ist ein topisch wirksames Arzneimittel, das nicht zur Behandlung systemischer Infektionen angewendet werden kann. Daher ist eine Bestimmung von klinischen Breakpoint-Werten nicht relevant. Der epidemiologische Cut-off-Wert für Fidaxomicin und *C. difficile* zur Unterscheidung der Wildtyp-Population von Isolaten mit erworbenen Resistenzeigenschaften liegt bei  $\geq 1,0$  mg/l.

##### Antimikrobielles Wirkspektrum

Fidaxomicin ist ein Antibiotikum mit engem Wirkspektrum und bakterizider Wirkung gegen *C. difficile*. Die MHK90 von Fidaxomicin gegenüber *C. difficile* liegt bei 0,25 mg/l und die MHK90 des Hauptmetaboliten OP-1118 bei 8 mg/l. Gram-negative Erreger sind intrinsisch nicht empfindlich gegenüber Fidaxomicin.

##### Auswirkungen auf die intestinale Mikrobiota

Studien zeigten, dass die Behandlung mit Fidaxomicin keinen Einfluss auf die Bacteroides-Konzentrationen oder andere wichtige Komponenten der Mikrobiota im Stuhl von CDI-Patienten hatte.

##### Resistenzmechanismus

Es sind keine übertragbaren Elemente bekannt, die eine Resistenz gegenüber Fidaxomicin verleihen. Darüber hinaus wurden keinerlei Kreuzresistenzen mit anderen Antibiotikaklassen entdeckt, einschließlich Betalaktame, Makrolide, Metronidazol, Chinolone, Rifampicin und Vancomycin. Spezifische Mutationen der RNA-Polymerase sind mit einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Fidaxomicin verbunden.

##### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit (Verträglichkeit)

###### Klinische Wirksamkeit bei Erwachsenen

Die Wirksamkeit von Fidaxomicin wurde in zwei zulassungsrelevanten, randomisierten, doppelblinden Phase-3-Studien (Studie 003 und 004) untersucht. Fidaxomicin wurde mit oral angewendetem Vancomycin verglichen. Der primäre Endpunkt war die klinische Heilung nach 12 Tagen.

Die Nicht-Unterlegenheit von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin wurde in beiden Studien nachgewiesen.

Als sekundärer Endpunkt wurde die Rezidivrate innerhalb von 30 Tagen nach der Behandlung bewertet. Die Rezidivrate (einschließlich Rückfälle) war mit Fidaxomicin signifikant niedriger (14,1% versus 26,0% mit einem 95%-KI von [-16,8%, -6,8%]), jedoch waren diese Studien nicht prospektiv darauf ausgelegt, die Prävention einer Reinfektion mit einem neuen Stamm nachzuweisen.

Beschreibung der Patientenpopulation in den zulassungsrelevanten klinischen Prüfungen an Erwachsenen

In den beiden Zulassungsstudien an Patienten mit CDI waren 47,9% (479/999) der Patienten (Per-Protokoll-Kollektiv)  $\geq 65$  Jahre alt und 27,5% (275/999) der Patienten wurden während des Untersuchungszeitraums gleichzeitig mit weiteren Antibiotika behandelt. 24% der Patienten erfüllten bei Behandlungsbeginn mindestens eines der folgenden drei Kriterien zur Bewertung des Schweregrads: Körpertemperatur  $> 38,5$  °C, Leukozytenzahl  $> 15.000$  oder Kreatininkonzentration  $\geq 1,5$  mg/dl. Patienten mit fulminanter Kolitis und Patienten mit mehreren CDI-Episoden (definiert als mehr als eine vorangegangene Episode innerhalb der vergangenen 3 Monate) waren von der Teilnahme an den Studien ausgeschlossen.

Studie mit der verlängerten gepulsten Dosierung von Fidaxomicin (EXTEND)

EXTEND war eine randomisierte, offene Studie, in der die verlängerte gepulste Fidaxomicin-Dosierung mit oral angewendetem Vancomycin verglichen wurde. Der primäre Endpunkt war die anhaltende klinische Heilung 30 Tage nach Behandlungsende (Tag 55 für Fidaxomicin, Tag 40 für Vancomycin). Die anhaltende klinische Heilung 30 Tage nach Behandlungsende war für Fidaxomicin signifikant höher als für Vancomycin.

Beschreibung der Patientenpopulation in der Studie mit der verlängerten gepulsten Dosierung von Fidaxomicin

Die Studie wurde mit Erwachsenen ab 60 Jahren und älter durchgeführt. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 75 Jahre. 72% (257/356) erhielten innerhalb der letzten 90 Tage andere Antibiotika. 36,5% hatten eine schwere Infektion.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fidaxomicin bei Kindern und Jugendlichen ab der Geburt bis zum Alter von  $< 18$  Jahren wurden in einer multizentrischen, Prüfarzt-verblindeten, randomisierten Parallelgruppenstudie untersucht, in der 148 Patienten randomisiert im Verhältnis 2:1 entweder Fidaxomicin oder Vancomycin zugeordnet wurden. Insgesamt wurden 30, 49, 40 bzw. 29 Patienten in den Altersgruppen von der Geburt bis  $< 2$  Jahre, 2 bis  $< 6$  Jahre, 6 bis  $< 12$  Jahre bzw. 12 bis  $< 18$  Jahre randomisiert. Das bestätigte klinische Ansprechen der CDI 2 Tage nach Ende der Behandlung war in der Gesamtpopulation der Kinder und Jugendlichen zwischen der Fidaxomicin- und der Vancomycin-Gruppe vergleichbar (77,6% versus 70,5% mit einer Prozentpunktdifferenz von 7,5% und einem 95%-KI für die Differenz von [-7,4%, 23,9%]). Die Rezidivrate war 30 Tage nach Behandlungsende unter Fidaxomicin numerisch geringer (11,8% versus 29,0%), aber der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (Prozentpunktdifferenz  $-15,8\%$  und 95%-KI für die Differenz [-34,5%, 0,5%]). Die beiden Behandlungen wiesen ein ähnliches Sicherheitsprofil auf.

Frühere, heute nach aktuellen europäischen Leitlinienvorgaben als Ersttherapie nur noch bedingt geeignete, Behandlungsmethoden der CDI sahen den Einsatz von Metronidazol bzw. Vancomycin vor. Dabei wirkt Vancomycin jedoch nur bakteriostatisch und nicht bakterizid, wodurch C.diff. nur in seiner Vermehrung gehemmt aber nicht aktiv getötet wird. So wird weder die Sporenbildung, noch die Toxinbildung gehemmt. Zusätzlich wirken sowohl Metronidazol als auch Vancomycin nicht spezifisch gegen C.diff., sondern schädigen zusätzlich auch die gesunde Darmmikrobiota, wodurch die



Kolonisationsresistenz der intakten Darmmikrobiota verringert wird. Dies erleichtert pathogenen Keimen, wie eben auch *C.diff.*, das Ansiedeln im Darm bzw. das erneute Auskeimen der Sporen, wodurch eine weitere Episode der CDI folgen kann. Tatsächlich bestand nach früheren Behandlungsmethoden einer CDI ein hohes Rezidivrisiko, welches bei ca. 25% liegt; das Risiko für folgende Rezidive lag dabei bei 40-60%. Dieses Risiko kann durch den Einsatz von Fidaxomicin signifikant gesenkt werden.

Die kürzlich aktualisierte amerikanische Leitlinie der IDSA/SHEA von 2021 empfiehlt Fidaxomicin ebenfalls bereits ab der initialen Episode einer CDI.

Die Patienten mit einer CDI wurden beim früheren Therapieansatz gemäß der abgelaufenen nationalen deutschen Leitlinie also bisher in Abhängigkeit von der Schwere des Krankheitsbilds entweder mit Metronidazol (bei leichten bis moderaten Fällen) oder Vancomycin (bei schweren Fällen bzw. bei Prädiktoren für einen schweren Verlauf) initial behandelt.

#### Evidenzlage

Fidaxomicin ist bei Patienten mit leichter bis mäßig schwerer CDI mindestens ebenso wirksam wie Vancomycin in Bezug auf die Heilung der initialen CDI Episode. Allerdings wurde bei Patienten, die mit Fidaxomicin behandelt wurden, eine signifikant niedrigere Rate an Rezidiven innerhalb von 4 Wochen nach Therapieende im Vergleich zu Vancomycin-behandelten Patienten festgestellt (12,7% vs. 26,9%;  $p=0.005$ ). In einer Extendstudie zeigt Fidaxomicin außerdem eine signifikant bessere Heilungsrate und geringere Rückfallrate bei Patienten mit einer CDI mit dem hoch-virulenten Ribotyp 027.

#### Pharmakokinetische Eigenschaften

##### Resorption

Die Bioverfügbarkeit beim Menschen ist nicht bekannt. Bei gesunden Erwachsenen beträgt die  $C_{max}$  nach Verabreichung von 200 mg Fidaxomicin etwa 9,88 ng/ml und die  $AUC_{0-t}$  69,5 ng x h/ml mit einer  $T_{max}$  von 1,75 Stunden. Bei Patienten mit CDI fallen die durchschnittlichen maximalen Plasmakonzentrationen von Fidaxomicin und seinem Hauptmetaboliten OP-1118 tendenziell 2- bis 6-mal höher aus als bei gesunden Erwachsenen. Nach Verabreichung von 200 mg Fidaxomicin alle 12 Stunden über 10 Tage war eine sehr begrenzte Akkumulation von Fidaxomicin oder OP-1118 im Plasma zu beobachten.

Die  $C_{max}$  von Fidaxomicin und OP-1118 im Plasma fiel nach einer fettreichen Mahlzeit um 22% bzw. 33% niedriger aus als im nüchternen Zustand, allerdings war das Ausmaß der Exposition ( $AUC_{0-t}$ ) äquivalent.

Fidaxomicin und dessen Metabolit OP-1118 sind Substrate von P-gp.

In-vitro-Studien zeigten, dass Fidaxomicin und der Metabolit OP-1118 Inhibitoren, jedoch keine Substrate der Transporter BCPR, MRP2 und OATP2B1 sind. Im Rahmen der klinischen Anwendung hat Fidaxomicin keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Exposition von Rosuvastatin, einem Substrat für OATP2B1 und BCRP (siehe Abschnitt 4.5). Die klinische Relevanz der Hemmung von MRP2 ist noch nicht bekannt.

##### Verteilung

Das Verteilungsvolumen beim Menschen ist aufgrund der sehr begrenzten Resorption von Fidaxomicin nicht bekannt.

##### Biotransformation

Aufgrund der geringen systemischen Resorption von Fidaxomicin wurden keine ausführlichen Untersuchungen von Metaboliten im Plasma durchgeführt. Ein Hauptmetabolit, OP-1118, wird durch Hydrolyse des Isobutyrylestere gebildet. In-vitro-Studien zum Metabolismus zeigten, dass die Bildung von OP-1118 nicht von CYP450-Enzymen abhängig ist. Dieser Metabolit zeigt ebenfalls antibiotische Aktivität.

Fidaxomicin bewirkt in vitro weder eine Induktion noch eine Inhibition von CYP450-Enzymen.

#### Elimination

Nach einmaliger Verabreichung von 200 mg Fidaxomicin wurde der größte Teil der verabreichten Dosis (mehr als 92%) in Form von Fidaxomicin oder seines Metaboliten OP-1118 (66%) im Stuhl nachgewiesen. Die Haupteliminationswege für systemisch verfügbares Fidaxomicin sind nicht beschrieben. Die Elimination über den Urin ist zu vernachlässigen (< 1%). Im menschlichen Urin waren nur sehr geringe Konzentrationen an OP-1118 und kein Fidaxomicin nachweisbar. Die Halbwertszeit von Fidaxomicin beträgt etwa 8-10 h.

#### Spezielle Patientenpopulationen

##### Ältere Patienten

Die Plasmaspiegel scheinen bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre alt) erhöht zu sein. Die Spiegel von Fidaxomicin und OP-1118 lagen bei Patienten  $\geq 65$  Jahre um das Zweifache höher, verglichen mit Patienten < 65 Jahre. Diese Unterschiede werden als nicht klinisch relevant erachtet.

##### Kinder und Jugendliche

1 bis 5 Stunden nach Anwendung der Filmtabletten betrug die mittlere (SD) Plasmakonzentration von Fidaxomicin bei Kindern und Jugendlichen ab der Geburt bis zum Alter von < 18 Jahren 48.53 (69.85) ng/ml and 143.63 (286.31) ng/ml für Fidaxomicin bzw. seinen Hauptmetaboliten OP-1118.

##### Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung

Die Daten einer offenen, einarmigen Studie an erwachsenen CDI-Patienten mit begleitender chronisch entzündlicher Darmerkrankung (CED) ergaben keinen wesentlichen Unterschied zwischen Patienten mit CED im Vergleich zu Patienten aus anderen Studien ohne CED im Hinblick auf die Plasmakonzentrationen von Fidaxomicin oder seines Hauptmetaboliten, OP-1118. Die maximalen Spiegel von Fidaxomicin und OP-1118 im Plasma von CDI-Patienten mit begleitender CED lagen im Bereich der Werte, die bei CDI-Patienten ohne CED festgestellt wurden.

##### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Begrenzte Daten von erwachsenen Patienten mit anamnestisch aktiver chronischer Leberzirrhose im Rahmen der Phase-3-Studien zeigen, dass die Plasmaspiegel von Fidaxomicin und OP-1118 im Vergleich zu nicht-zirrhosischen Patienten im Median etwa um das 2- bis 3-Fache höher liegen.

##### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Begrenzte Daten von erwachsenen Patienten legen nahe, dass zwischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) und Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $\geq 50$  ml/min) hinsichtlich der Plasmakonzentrationen von Fidaxomicin oder OP-1118 kein wesentlicher Unterschied besteht.

##### Geschlecht, Körpergewicht und ethnische Zugehörigkeit

Begrenzten Daten zufolge haben Geschlecht, Körpergewicht und ethnische Zugehörigkeit auf die Plasmakonzentrationen von Fidaxomicin oder OP-1118 keinen wesentlichen Einfluss.

#### Zusatznutzen laut AMNOG/G-BA Ausschuss:

Im Rahmen des AMNOG-Verfahrens nach § 35a SGB V wurde für Fidaxomicin ein beträchtlicher Zusatznutzen für schwere Fälle bzw. rezurrente Fälle (im Vergleich zu oralem Vancomycin) festgestellt.

**Problembeschreibung**

Die Therapie mit Fidaxomicin kann bisher nicht über einen spezifischen OPS-Kode sachgerecht abgebildet werden.

Eine differenzierte Darstellung dieser Therapieoption und Berücksichtigung der anteiligen Arzneimittelkosten kann ohne eigene OPS-Differenzierung nicht gelingen. Daher wird die Neuaufnahme entsprechender OPS-Kodes beantragt.

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

Fidaxomicin (Dificlir®) wirkt spezifisch und singular gegen Clostridioides-difficile-Infektionen (CDI). Die Methode wird entsprechend ausschließlich bei Patienten mit CDI angewandt. Um den Wirkstoff Fidaxomicin sachgerecht und zukünftig im Rahmen der NUB- oder ZE-Vereinbarung erstatten zu können, ist die Abbildung dieses Medikamentes und der Dosisklassen im OPS-Katalog erforderlich.

Fidaxomicin ist mit hohen Tagestherapiekosten und konsekutiven Falltherapiekosten versehen. Entsprechend hatte die DGHO bereits im Antragsjahr 2020 für 2021 ein Zusatzentgelt auch für Fidaxomicin beantragt, bei dem eine Teilerstattung der Medikamentenkosten bei Überschreitung eines Schwellenwerts angeregt worden war (Verfahrensnummer V210267). Das InEK hat den Vorschlag nicht bearbeiten können, da wie es in seiner Begründung schreibt: "...konnte nicht umgesetzt werden, da aufgrund des Fehlens spezifischer Leistungsbezeichner (z.B. OPS-Kodes für die Gabe von Antibiotika) eine sichere Identifizierung in den Daten der Kalkulationskrankenhäuser nicht möglich war." Eine kostengerechte Erlösabbildung im stationären Bereich ist für das Medikament also weiterhin nicht gegeben, da bisher weder ein NUB Status 1 in den bisherigen Antragsverfahren vergeben wurde, noch ein Zusatzentgelt für einzelne Medikamente oder eine sachgerechte Erlöszuweisung im Rahmen der DRG-Zuordnungslogik erfolgte.

Durch die Gabe von Fidaxomicin entstehen erhebliche Sachkosten im Medikamentenbereich durch die Kosten des Präparates.

Da die Gabe oral erfolgt, fallen pro Tag allenfalls Pflegekosten mit einem Zeitaufwand von ca. 5 Minuten an, die bei den bisherigen Therapien in gleicher Weise entstehen würden. Entsprechend sind Pflegekosten in der Mehrkostenbetrachtung zu vernachlässigen.

Die Therapiekosten bzw. die erwarteten Medikamentenkosten der stationären Gesamtbehandlungsdauer sind entsprechend hoch und liegen bei einem 10-tägigen Behandlungszyklus mit Fidaxomicin bei 1.736,83 €. Die Kosten werden bei Weitem nicht über die vom InEK kalkulierten Arzneimittelkosten der jeweiligen DRGs refinanziert.

Die CDI wird im aG-DRG-System über die ICD 10 GM Schlüsselkategorie A04.7- kodiert.

Als Hauptdiagnose kodiert führen die in dieser Kategorie beinhalteten ICD-Schlüssel nach Analyse durch den InEK Daten-Browser (Datenlieferung 2022) in die DRG G67A (11.146 Fälle bzw. ca. 80 % der Fälle).

Als Nebendiagnose tritt die CDI (ICD 10 GM Schlüsselkategorie A04.7-) dabei bei über 38.000 Fällen breit gestreut in über 1000 DRGs auf. Die häufigsten DRGs (Anteil über 2 %) der Fälle mit A04.7- als Nebendiagnose) sind dabei die DRG G67A (1.614 Fälle bzw. 4,17 % der Fälle), F62C (1.024 Fälle bzw. 2,65 % der Fälle), B43Z (827 Fälle bzw. 2,14 % der Fälle).

Durch die Behandlung mit Fidaxomicin in der Erstbehandlung findet sich eine dramatische Unterdeckung des Therapieansatzes auch in der Kalkulation der betroffenen DRGs wieder (aG-DRG Report Browser 2023, Kostengruppe 4b kumuliert über alle Kostenstelle). Die wird am Beispiel der

häufigsten betroffenen DRGs deutlich und ist auch bei den weiteren etwa 1000 DRGs systematisch in gleicher Weise darstellbar.

G67A Kalkulierte Sachkosten (4b): 39,62 € Differenz zu Therapiekosten 1.697,21 €

F62C Kalkulierte Sachkosten (4b): 16,39 € Differenz zu Therapiekosten 1.720,44 €

B43Z krankenhausesindividuelle Entgelte nach § 6 Abs. 1 Satz 1 des KHG

Die Kosten für die Behandlungsmethode bilden sich in der InEK Kalkulation in den jeweiligen DRGs ab, wodurch eine deutliche Kostenunterdeckung bei der Anwendung von Fidaxomicin entsteht.

Um eine sachgerechte Refinanzierung der Arzneimittelkosten im Kontext des DRG-Systems zu ermöglichen, ist ein eigener OPS-Kodes für die Gabe von Fidaxomicin als Leistungsbezeichner notwendig.

Grundlagen der Berechnung:

DRG-Entgeltkatalog für das Jahr 2023 (InEK)

InEK DatenBrowser - Unterjährige Datenlieferung DRG Januar bis Dezember 2022 (InEK)

G-DRG-Report-Browser\_2023 (InEK)

Vorläufiger Bundesbasisfallwert in Höhe von 4.000,00 € bei noch ausstehender Vereinbarung

### 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. DIFICLIR® (Fidaxomicin) aktuelle Fachinformation, Tillotts Pharma GmbH
2. Van Prehn J. et al, Clinical Microbiology and Infections 2021
3. Tannock GW et al, Microbiology, 2010
4. Cornely OA et al, Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019, Lancet Infect Dis, 2012
5. Bouza E, Clinical Microbiology and Infection, 2012

### e. Kosten (ggf. geschätzt) des Verfahrens \*

Der AVP inkl. MwSt. für Fidaxomicin liegt bei 86,83 € pro Tablette (Stand Januar 2023)

Die empfohlene Dosis beträgt erwachsene Patienten und Jugendliche und Kinder ab einem Gewicht von 12,5 Kilogramm 200 mg (eine Tablette) zweimal täglich (einmal alle 12 Stunden) über 10 Tage.

Demnach werden im Rahmen eines 10-tägigen Behandlungszykluses im stationären Kontext Dosierung von mindestens 4.000 mg verabreicht. Die Kosten für diese Behandlung liegen demnach bei 1.736,83 €.

Bei einer verlängerten gepulsten Dosierung könnten erneut Arzneimittelkosten in Höhe von 1.736,83 € hinzukommen, da hier nochmal 20 Tabletten über einen Zeitraum von 25 Tagen verabreicht werden (s. verlängerte gepulste Dosierung).

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

Die bei der Kostendarstellung anderer Verfahren zugrunde gelegten Preise entsprechen den mittleren Preisen des Jahres 2020, Preisangaben beziehen sich auf den APU/Klinikeinkaufspreis inkl. Mehrwertsteuer.

Nach der Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts (Stand: 02.02.2018) wird zur Therapie von CDI angegeben, dass eine Therapie mit Metronidazol (4 x 250 mg oder 3 x 500 mg oral/i.v.) oder Vancomycin (4 x 125 mg oral) erfolgen kann. Die Therapiedauer sollte ca. 10 Tage betragen. Es wird daher eine 10-tägige Therapiedauer für die weitere Kostendarstellung angenommen.

Die Tagestherapiekosten TD bzw. die Kosten eines Behandlungszyklus von 10 Tagen (10TD) betragen:

Therapie mit Metronidazol TD: 1,01 Euro – 10TD: 10,10 Euro

Therapie mit Vancomycin TD: 28,25 Euro – 10TD: 282,50 Euro

Die Therapiekosten eines 10-tägigen Behandlungszyklus mit Fidaxomicin betragen 1.736,83 €. Die Mehrkosten bezüglich der Therapie im Erstansatz mit Metronidazol und Vancomycin sind somit erheblich und belaufen sich mindestens auf 1.450,00 €.

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

Bei der Behandlung von Clostridiales difficle Infektionen besteht hoher Therapiebedarf. Gemäß InEK DatenBrowser wurde die Diagnose A04.7- im Bereich der Hauptabteilungen als Hauptdiagnose bei 14.340 stationären Fällen kodiert. Davon liegen allein 11.103 Fälle in der oben betrachteten DRG Fallpauschalen (G67A). In weiteren 38.669 Fällen wurde die A04.7- als Nebendiagnose mit angegeben. Generell kommen so relevant viele stationärefür eine Therapie mit Fidaxomicin in Frage.

Grundlage der Berechnungen: InEK-Datenbrowser, Unterjährige Datenlieferung DRG Januar bis Dezember 2022

**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.

**9. 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)

Derzeit existiert kein OPS-Code für die Gabe von Fidaxomicin.



**10. Sonstiges**

(z.B. Kommentare, Anregungen, Literaturangaben bitte ausschließlich unter 8.d aufführen)