|  |
| --- |
| **Haben Sie externe Hilfestellungen zum Ausfüllen der Formblätter in Anspruch genommen? Wenn ja, bitte geben Sie an, welche Hilfestellung Sie in Anspruch genommen haben?** |
| Dieser Antrag wurde durch die deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. sowie die deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V. vorformuliert. |

|  |
| --- |
| **Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode** |
| Cefiderocol |

|  |
| --- |
| **Alternative Bezeichnung(en) der Methode** |
| Fetcroja® 1 g Infusionslösungskonzentrat |

|  |
| --- |
| **Beruht die neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode vollständig oder in Teilen auf dem Einsatz eines Medizinproduktes?** |
| [nein ankreuzen] |

|  |
| --- |
| **Wurde für diese angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode von Ihrem Krankenhaus bereits vor dem 01.01.2024 eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHEntG an das InEK übermittelt?** |
| [Ja/nein ankreuzen. Bei ja Nummer aus Liste auswählen] |

|  |
| --- |
| **Beschreibung der neuen Methode** |
| Wirkmechanismus  Multiresistente, gramnegative Bakterien (Multi-Drug-Resistant, MDR) können schwere Infektionen mit hoher Morbidität und Letalität verursachen, da routinemäßig eingesetzte und klinisch etablierte Antibiotika häufig nicht mehr ausreichend wirksam sind. Besonders kritisch wird der Resistenzanstieg gegenüber Carbapenem-Antibiotika bewertet, die lange Zeit als sichere (oftmals letzte) Option bei schweren Infektionen durch gramnegative Erreger galten.  Cefiderocol ist das erste und bisher einzige zugelassene Siderophor-Cephalosporin und wird aufgrund seiner chemischen Struktur aktiv über das bakterielle Eisen-Transportsystem in das Bakterium aufgenommen, wo es deren Zellwandsynthese hemmt. Durch diesen einzigartigen Zelleintrittsmechanismus ist die Aktivität von Cefiderocol unabhängig von Resistenzmechanismen durch Porinkanalmutationen und Überexpression von Effluxpumpen.  Die chemische Struktur bedingt eine hohe Stabilität gegenüber allen bekannten Beta-Laktamasen, inklusive der Serin- und Metallo-Carbapenemasen. Dies verleiht Cefiderocol Aktivität gegen multiresistente gramnegative Pathogene, einschließlich der von der WHO als besonders kritisch und riskant bewerteten Carbapenem-resistenten (CR) Enterobacteriaceae (Enterobacterales), CR *Pseudomonas aeruginosa*, CR *Acinetobacter baumannii* sowie *Stenotrophomonas maltophilia*, wobei der Wirkstoff Cefiderocol ein ähnliches Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil aufweist wie andere Cephalosporine.  Anwendungsgebiet  Das Arzneimittel Fetcroja mit dem Wirkstoff Cefiderocol wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation). Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Einsatz von Antibiotika sind zu berücksichtigen.  Hinweise zu den Anwendungsgebieten:  Cefiderocol hat nur eine schwache oder gar keine Wirkung gegen die meisten grampositiven und anaeroben Erreger. Wenn bekannt ist oder vermutet wird, dass an der Infektion auch solche Erreger beteiligt sind, müssen zusätzliche Antibiotika angewendet werden.  Evidenzlage  Die Wirksamkeit und Sicherheit von Cefiderocol wurden im Rahmen der prospektiven randomisierten, doppelblinden, multinationalen, Parallelgruppen-Studie APEKS-cUTI (NCT02321800) der Phase 2 und APEKS-NP (NCT03032380) der Phase 3 nachgewiesen. Weitere klinische Daten wurden in der randomisierten, offenen, deskriptiven Phase 3 Studie CREDIBLE-CR (NCT02714595) erhoben.  In der Studie APEKS-cUTI wurde das kombinierte klinische und mikrobiologische Ansprechen als primäres Zielkriterium bei 73% der Patienten gegenüber 55% bei der Imipenem-Cilastatin Kontrollgruppe erreicht, mit einem adjustierten Behandlungsunterschied von 18,58% (95% KI 8,23-28,92; p=0,0004) zugunsten Cefiderocol.  Die Phase 3 Studie APEKS-NP erreichte den primären Endpunkt der Nicht-Unterlegenheit für die 14-Tage Gesamtmortalität mit 12,4% für Cefiderocol und 11,6% bei der Parallelgruppe mit Meropenem.  Die Studie CREDIBLE-CR belegt die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Cefiderocol in der Behandlung von schweren Infektionen durch CR GN-Erreger in einer heterogenen Patientenpopulation mit schweren Grunderkrankungen. Die klinische Heilung (primäres Zielkriterium der Studie) betrug in der Cefiderocol-Gruppe 53% und in der BAT- (best available therapy) Gruppe 50%. Indikationsspezifische Heilungsraten bei HAP, VAP oder HCAP lagen bei 50% (CFDC) vs. 53% (BAT), bei Blutstrominfektionen (BSI) oder Sepsis bei 43% (CFDC) vs. 43% (BAT) und bei cUTI 71% (CFDC) vs. 60% (BAT).  Die bislang vorliegenden Ergebnisse der klinischen Entwicklung zeigen, dass Cefiderocol eine wirksame Therapie zur Behandlung von Patienten mit Infektionen ist, die durch gramnegative Pathogene verursacht werden. Internationale Surveillance-Studien belegen für Cefiderocol eine hohe *in-vitro* Wirksamkeit gegenüber einem breiten Spektrum gramnegativer, aerober Infektionserreger, einschließlich Carbapenem-resistenter Stämme.  Im Rahmen des weltweiten Compassionate Use Programms bei 160 Patienten und des Early Access Programms bei 853 Patienten konnte gezeigt werden, dass Cefiderocol bei kritisch kranken Patienten mit unterschiedlichen, durch hochresistente Bakterien verursachten Infektionen, wirksam ist, auch dann, wenn andere Therapieoptionen versagt haben.  Quellen:   1. Fachinformation zu Fetcroja 1g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 03/2023), abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023073> 2. Portsmouth S, van Veenhuyzen D et al (2018) 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 InfectDis18:1319–1328 3. Wunderink RG, Matsunaga Y et al (2021) Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 21(2):213–225. <https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30731-3> 4. Bassetti M, Echols R et al (2020) Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLECR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. Lancet.https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30796-9 5. Delgado-Valverde M (2020) Activity of Cefiderocol against high-risk clones of multidrugresistant enterobacterales, acinetobacter baumannii, pseudomonas aeruginosa and Stenotrophomonas maltophilia. J Antimicrob Chemother 75(7):1840–1849 6. Hackel MA et al (2018) In vitro activity of the siderophore cephalosporin, cefiderocol, against carbapenem-non susceptible and multidrugresistant isolates of gram-negative bacilli collected worldwide in 2014 to 2016. Antimicrob Agents Chemother 62(2):e01968-17 7. Shortridge D et al (2022) In Vitro Activity of Cefiderocol against U.S. and European Gram-Negative Clinical Isolates Collected in 2020 as Part of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Microbiol. Spectr. 2022, 10:e02712-21. 8. Zingg S et al. Cefideroocol for Extensively Drug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections: Real-world Experience From a Case Series and Review of the Literature. Open Forum Infect Dis 2020; 7(6):ofaa185 9. Falcone M et al. (2022) Cefiderocol – Compared to Colistin-Based Regimens for the Treatment of Severe Infections Caused by Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumanii. Antimicrob Agents Chemother 2022; 66(5):e0214221 10. Timsit JF et al. Cefiderocol for the Treatment of Infections Due to Metallo-Beta-Lactamase-Producing Pathogens in the CREDIBLE-CR And APEKS-NP Phase III Randomized Studies. Clin Infect Fis 2022; ciac078     Dosierung und Art der Anwendung  Die empfohlene Dosierung beträgt bei normaler Nierenfunktion (CrCL≥90<120ml/min) und leichter Nierenfunktionsstörung (CrCL≥60<90ml/min) 2g Cefiderocol alle 8 Stunden als Infusion. Bei erhöhter renaler Clearance (CrCL≥120ml/min) sollten 2g Cefiderocol alle 6 Stunden als Infusion gegeben werden. Bei mäßiger Nierenfunktionsstörung (CrCL≥30ml/min<60ml/min) beträgt die empfohlene Dosierung 1,5g Cefiderocol alle 8 Stunden als Infusion, bei schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCL≥15ml/min<30ml/min) 1g Cefiderocol alle 8 Stunden als Infusion. Bei terminaler Nierenfunktionsstörung (CrCL <15ml/min) und bei Patienten mit intermittierender Hämodialyse wird die Gabe von 0,75g Cefiderocol alle 12 Stunden als Infusion empfohlen. Bei Leberinsuffizienz und bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Behandlungsdauer richtet sich nach der Lokalisation der Infektion. Zum Beispiel beträgt die empfohlene Behandlungsdauer bei komplizierten Harnwegsinfektionen, einschließlich Pyelonephritis, und bei komplizierten intraabdominellen Infektionen 5 bis 10 Tage. Bei nosokomialer Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie, beträgt die empfohlene Behandlungsdauer 7 bis 14 Tage. Es kann eine Behandlungsdauer von bis zu 21 Tagen erforderlich sein. |

|  |
| --- |
| **Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?** |
| 6-00g.00  6-00g.01  6-00g.02  6-00g.03  6-00g.04  6-00g.05  6-00g.06  6-00g.07  6-00g.08  6-00g.09  6-00g.0a  6-00g.0b  6-00g.0c  6-00g.0d  6-00g.0e  6-00g.0f  6-00g.0g  6-00g.0h  6-00g.0j  6-00g.0k  6-00g.0m |

|  |
| --- |
| **Anmerkungen zu den Prozeduren** |
| Die Kodes sind nur für Patienten anzugeben bei denen eine Infektion mit einem oder mehreren Erregern  mit Resistenz gegen bestimmte Antibiotika oder Chemotherapeutika aus der Kategorie U81.-! der ICD-  10-GM vorliegen. |

|  |
| --- |
| **Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?** |
| Cefiderocol wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe  gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (siehe  Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation). Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Einsatz von Antibiotika sind zu berücksichtigen. |

|  |
| --- |
| **Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?** |
| Insgesamt besteht ein großer Bedarf an Arzneimitteln zur Behandlung von bakteriellen Infektionen, wenn andere Antibiotika nicht wirksam sind oder nicht angewendet werden können. Der Bedarf an Reserveantibiotika entsteht aufgrund der Zunahme von Antibiotikaresistenzen bei Bakterien. Im Laufe der Zeit haben viele Bakterienstämme Mechanismen entwickelt, um gegen gängige Antibiotika resistent zu werden. Dies bedeutet, dass herkömmliche Antibiotika oft nicht mehr in der Lage sind, diese resistenten Bakterien effektiv zu bekämpfen. Die Verfügbarkeit neuer Reserveantibiotika ist zusammen mit der Verbesserung der Überwachungssysteme wichtig, um den medizinischen Bedarf bei der Behandlung von resistenten Keimen zu decken und die Wirksamkeit dieser lebensrettenden Medikamente zu erhalten. Cefiderocol besitzt ein breites Wirkspektrum gegen aerobe, gramnegative Erreger. Besonders wirksam ist Cefiderocol bei Carbapenem-resistenten Infektionen, Carbapenem-resistente Erregerstämme wie *Pseudomoas aeruginosa* (der bekannteste Krankenhauskeim), *Acinectobacter baumannii* und Enterbacterales stehen laut der WHO auf der Liste der antibiotikaresistenten Bakterien.3,4,6  Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat den Wirkstoff Cefiderocol im Oktober 2021 als Reserveantibiotikum im Sinne des § 35a Absatz 1c SGB V eingestuft.16 Der Zusatznutzen von Reserveantibiotika gilt nach § 35a Abs. 1c SGB V als belegt. Auch dieser Umstand spiegelt die hohe Versorgungsrelevanz von Reserveantibiotika wider.  Außer Cefiderocol stehen nur sehr wenige Reserveantibiotika zur Verfügung (die Wirkstoffe Ceftolozan/ Tazobactam, Ceftazidim/ Avibactam, Imipenem/Cilastatin/Relebactam und Eravacyclin). Cefiderocol ergänzt die verfügbaren Therapieoptionen. |

|  |
| --- |
| **Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode?** |
| Cefiderocol ist ein neuartiges Medikament, welches im Jahre 2021 in Deutschland eingeführt und erstmals am 15. Januar 2021 in der Lauer-Taxe gelistet wurde. In den Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2024 hat Cefiderocol den Status 2 (Position 564 der NUB-Liste).  Als Vertreter der Cephalosporine nutzt Cefiderocol einen bekannten Wirkmechanismus, gänzlich neu ist jedoch der Zelleintrittsmechanismus, welcher Cefiderocol wichtige Resistenzmechanismen, die man bei Carbapenem-Resistenz kennt, umgehen lässt. Cefiderocol besitzt durch seinen Siderophor-Anteil eine Bindestelle für Eisen(III-)Ionen und kann somit trotz mutierter Porinkanäle und überexprimierter Effluxpumpen aktiv über einen Eisen-Transporter in die Bakterienzelle gelangen und durch die Bindung an Penicillin-bindende Proteine die Peptidoglycansynthese in der Bakterienzellwand hemmen. Es kommt zur Lyse und die Bakterienzelle stirbt ab. Durch seine chemische Struktur und die Seitenketten an C-7 und C-3 ist Cefiderocol stabil gegen (alle) bekannten Klassen von deaktivierten Beta-Lactamasen (einschließlich Metallo-Betalaktamasen)  Die Einstufung in den Status 2 ist nicht nachvollziehbar, weil das Medikament hohe Kosten verursacht, die im DRG-Fallpauschalensystem nicht berücksichtigt sind. Der Arzneimittelanteil innerhalb der DRG deckt keine medizinisch notwendigen, hochpreisigen Reserve-Antibiotika ab. |

|  |
| --- |
| **Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?** |
| Zur Veränderung der Verweildauer im Krankenhaus können derzeit aufgrund fehlender Erfahrungen keine Aussagen gemacht werden. |

|  |
| --- |
| **Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?** |
| 15.01.2021 |

|  |
| --- |
| **Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?** |
| 23.04.2020 (EMA-Zulassung) |

|  |
| --- |
| **Wann wurde bzw. wird die Methode in Ihrem Krankenhaus eingeführt?** |
| [bitte ergänzen] |

|  |
| --- |
| **In wie vielen Kliniken wird diese Methode derzeit eingesetzt (Schätzung)?** |
| Cefiderocol wird in allen Kliniken benötigt. Cefiderocol hat in den Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntG derzeit Status 2. Die Anzahl der NUB-anfragenden Krankenhäuser hat sich seit Markteinführung mehr als verdoppelt. Die Anzahl von 564 beantragenden Krankenhäusern des Vorjahres dürfte weiterhin eine Unterschätzung darstellen. |

|  |
| --- |
| **Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2023 oder in 2024 mit dieser Methode behandelt?** |
| In 2023 |
| [bitte ergänzen] |
| In 2024 |
| [bitte ergänzen] |

|  |
| --- |
| **Wieviele Patienten planen Sie im Jahr 2025 mit dieser Methode zu behandeln?** |
| [bitte ergänzen] |

|  |
| --- |
| **Entstehen durch die neue Methode Mehrkosten gegenüber dem bisher üblichen Verfahren? Wenn ja, wodurch? In welcher Höhe (möglichst aufgetrennt nach Personal- und Sachkosten)?** |
| Sachkosten:  Für die Herstellung einer Infusionslösung für die Behandlung mit Cefiderocol stehen Packungen mit 10 Einzeldosen je 1g Cefiderocol zur Verfügung. Die Dosierempfehlung beträgt abhängig von der Nierenfunktion zwischen 2g alle 6 Stunden und 0,75g alle 12 Stunden.  Bei normaler Nierenfunktion (einschließlich leichter Nierenfunktionsstörung) beträgt die Dosierungsempfehlung 2g alle 8 Stunden (bzw. 3 x 2g pro Tag). Die Dauer der Therapie beträgt in der Regel 5 – 14 Tage, bei schweren Fällen bis zu 21 Tage.  Eine Packung mit 10 Einzeldosen je 1g Cefiderocol kostet 1.500,00 € (gemäß Lauer-Taxe; Stand: 15.09.2024) zuzüglich Mehrwertsteuer 19% = 1.785,00 €.  Daraus ergeben sich folgende Kosten (brutto, ohne Verwurf):  Therapiedauer = 5 Tage   * 7.140,00 € (erhöhte renale Clearance) * 5.355,00 € (Normale Nierenfunktion) * 4.016,25 € (Mäßige Nierenfunktionsstörung) * 2.677,50 € (Schwere Nierenfunktionsstörung) * 1.338,75 € (Terminale Nierenfunktionsstörung & intermittierender Hämodialyse)   Therapiedauer = 14 Tage   * 19.992,00 € (erhöhte renale Clearance) * 14.994,00 € (Normale Nierenfunktion) * 11.245,50 € (Mäßige Nierenfunktionsstörung) * 7.497,00 € (Schwere Nierenfunktionsstörung) * 3.748,50 € (Terminale Nierenfunktionsstörung & intermittierender Hämodialyse)   Therapiedauer = 21 Tage   * 29.988,00 € (erhöhte renale Clearance) * 22.491,00 € (Normale Nierenfunktion) * 16.868,25 € (Mäßige Nierenfunktionsstörung) * 11.245,50 € (Schwere Nierenfunktionsstörung) * 5.622,75 € (Terminale Nierenfunktionsstörung & intermittierender Hämodialyse)   Personalkosten  Da die Infusionslösung Cefiderocol aus einem Pulver hergestellt werden muss und intravenös appliziert wird, fallen zusätzlich Personalkosten an. Grundsätzlich ist der Zeitaufwand bei parenteralen Applikationsformen im Vergleich zu Tabletten erhöht. Weiterhin erfordert der Einsatz von Cefiderocol nach 4.4 der Fachinformation eine Prüfung der Nierenfunktion vor dem Beginn der Therapie, die mit zusätzlichem Zeitaufwand verbunden ist. Die Nierenfunktion muss außerdem auch im Verlauf der Therapie in regelmäßigen Abständen überwacht werden, da im Verlauf der Therapie Dosisanpassungen erforderlich sein können.  Besonderer Aufwand durch die Auflagen im Rahmen der qualitätsgesicherten Anwendung von Reserveantibiotika:  Durch Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 5. Mai 2022 sind für den Wirkstoff Cefiderocol - erstmals für ein Reserveantibiotikum - Maßnahmen zur qualitätsgesicherten Anwendung erforderlich, die gegenüber herkömmlichen Antibiotika einen erheblichen Mehraufwand bedeuten. So ist vor der Anwendung in der Regel ein Erregernachweis zu führen und das Ansprechen anderer Antibiotika zu überprüfen. Weiterhin muss der Einsatz von Cefiderocol in den krankenhausinternen Antibiotic-Stewardship-Programmen implementiert und überwacht werden. Die Anwendung im Einzelfall ist weiterhin an lokale Freigaberegelungen gebunden, die administriert werden müssen. Nicht zuletzt muss der Einsatz von Cefiderocol an die Systeme AVS (Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance), ARS (Antibiotika-Resistenz-Surveillance) oder ARVIA (ARS und AVS-Integrierte Analyse) des Robert Koch-Instituts gemeldet werden. Mit der Umsetzung der Anforderungen wird der verantwortungsvolle und zielgerichtete Einsatz des Reserveantibiotikums Cefiderocol abgesichert. |

|  |
| --- |
| **Welche DRG(s) ist/sind am häufigsten von dieser Methode betroffen?** |
| Erfahrungsgemäß können Infektionskrankheiten bei nahezu jeder Grundkrankheit als Komplikation auftreten und sind damit nicht immer der Aufnahmeanlass (bzw. die Hauptdiagnose). |

|  |
| --- |
| **Warum ist diese Methode aus Ihrer Sicht derzeit im G-DRG-System nicht sachgerecht abgebildet?** |
| Cefiderocol wurde im Jahr 2020 zugelassen und ist seit dem 15.01.2021 in Deutschland auf dem Markt. Eine Kalkulation des Verfahrens im DRG-System bzw. als Zusatzentgelt ist aufgrund der erst im Jahr 2024 etablierten OPS-Kodes derzeit noch nicht möglich.  Die zusätzlichen Kosten von bis zu 29.988 € bei Verabreichung der Maximaldosis (4 x 2g pro Tag über 21 Tage) sind mit der Fallpauschale allein nicht ausreichend abgebildet. Insbesondere bei längerer Therapiedauer entstehen sehr hohe und nicht refinanzierte Therapiekosten mit finanziellen Verlusten für das behandelnde Krankenhaus.  Cefiderocol ist bisher im ZE-Katalog nicht enthalten und aufgrund der hohen Kosten des Medikaments kommt es zu einer Unterfinanzierung in den betroffenen DRGs. |