|  |
| --- |
| **Haben Sie externe Hilfestellungen in Anspruch genommen? Wenn ja, bitte geben Sie an, welche Hilfestellung Sie in Anspruch genommen haben?** |
| Dieser Antrag wurde durch die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie vorformuliert (DGAV). |

|  |
| --- |
| **1.1 Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode (Kurzbezeichnung)** |
| Ceftolozan/Tazobactam |

|  |
| --- |
| **1.2 Alternative Bezeichnung(en) der Methode** |
| Zerbaxa® |

|  |
| --- |
| **1.3 Beschreibung der neuen Methode** |
| Ceftolozan/Tazobactam (1 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) ist eine Kombination aus einem neuartigen Cephalosporin und einem etablierten ß-Lactamase Inhibitor, welche entwickelt wurde, um die Problematik der zunehmenden Resistenzbildung bei Infektionen mit Gram-negativen Bakterien zu adressieren.  Ceftolozan ist ein bakterizid wirkendes Antibiotikum. Der Wirkmechanismus beruht auf der Bindung des Moleküls an Penicillin-Binde-Proteine (PBP). PBPs sind Bestandteile vieler Bakterien und spielen eine wichtige Rolle bei den finalen Schritten der Synthese von Peptidoglycan, dem Grundbaustein bakterieller Zellwände. Durch die Bindung von Ceftolozan an PBPs wird die Vernetzung des Peptidoglycans gehemmt, welches eine Schwächung der bakteriellen Zellwand zur Folge hat und ultimativ zum Zelltod des Bakteriums führt.  Für Ceftolozan/Tazobactam konnte eine bakterizide Wirkung sowohl in vitro als auch in vivo gegen *Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus anginosus, Streptococcus constellatus* und *Streptococcus salivarius* gezeigt werden (Fachinformation).  Zur Behandlung von komplizierten intra-abdominellen Infektionen (complicated intra-abdominal infection; cIAI), der akuten Pyelonephritis und komplizierten Harnwegsinfektionen (complicated urinary tract infection; cUTI) wird 1.5g Ceftolozan/Tazobactam (1g Ceftolozan und 0.5g Tazobactam) alle 8 Stunden in einer einstündigen Infusion verabreicht. Die Behandlungsdauer der cIAI beträgt 4 – 14 Tage, die Behandlungsdauer der cUTI und der akuten Pyelonephritis beträgt 7 Tage. Bei Verdacht auf eine Beteiligung anaerober Krankheitserreger bei intra-abdominellen Infektionen sollte Ceftolozan/Tazobactam in Kombination mit Metronidazol angewendet werden.  Die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie mit Ceftolozan/Tazobactam in Kombination mit Metronidazol im Vergleich zur Therapie mit Meropenem zur Behandlung der cIAI wurde in zwei identischen multizentrischen, randomisierten, plazebo-kontrollierten, non-inferiority Phase 3 Studie untersucht (Solomkin et al, 2015.). In den ASPECT-cIAI Studien wurden insgesamt 993 cIAI Patienten eingeschlossen. Die Studien zeigen, dass Ceftolozan/Tazobactam in Kombination mit Metronidazol zur Behandlung der cIAI einer Therapie mit Meropenem nicht unterlegen war.  Die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie mit Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zur Therapie mit Levofloxacin zur Behandlung der cUTI wurde in zwei identischen multizentrischen, randomisierten, plazebo-kontrollierten, non-inferiority Phase 3 Studien untersucht (Wagenlehner et al., 2015). In den ASPECT-cUTI Studien wurden insgesamt 1083 cUTI Patienten eingeschlossen. Die Studie zeigen, dass Ceftolozan/Tazobactam zur Behandlung der cUTI einer Therapie mit Levofloxacin überlegen war.  Referenzen:  Solomkin et al. CID. 2015; 60: 1462  Wagenlehner et al. Lancet. 2015; 385: 1949 |

|  |
| --- |
| **1.4 Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?** |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| Derzeit sind keine Prozedurencodes (OPS) verfügbar | X |

|  |
| --- |
| **Anmerkungen zu den Prozeduren** |
| Derzeit existiert kein spezifischer OPS-Kode. Eine OPS-Ziffer für Ceftolozan/Tazobactam wurde für das Jahr 2016 beantragt. |

|  |
| --- |
| **2.1 Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?** |
| Zerbaxa ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen:   * Komplizierte intraabdominelle Infektionen (cIAI); * Akute Pyelonephritis; * Komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI).   Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind zu beachten.  Dies entspricht Patienten mit den folgenden ICD-10-Codes:   * K65.0 (Akute Peritonitis) * K35.2 (Akute Appendizitis mit generalisierter Peritonitis) * K35.3 (Akute Appendizitis mit lokalisierter Peritonitis) * K81.0 (Akute Cholezystitis) * K57.0 (Divertikulose des Dünndarmes mit Perforation und Abszess) * K57.2 (Divertikulose des Dickdarmes mit Perforation und Abszess) * K57.4 (Divertikulose sowohl des Dünndarmes als auch des Dickdarmes mit Perforation und Abszess) * N10 (Akute Pyelonephritis (Akute tubulointerstitielle Nephritis) * N30.0 (Akute Zystitis) |

|  |
| --- |
| **2.2 Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?** |
| Es ist erstrebenswert, dass Ceftolozan/Tazobactam die „kalkulierte“ Therapie mit Carbapenemen ablöst bei Patienten mit cIAI, cUTI oder einer akuten Pyelonephritis, bei denen Keime mit Resistenzen gegen die in den Leitlinien empfohlenen Antibiotika zur Initialtherapie vermutet werden, um der bedrohlichen Resistenzbildung gegen Carbapeneme entgegen zu wirken. „Kalkulierte“ Therapie heißt eine Antibiotikatherapie, die sich auf Vermutungen bezüglich der Resistenzen der Pathogene stützt, da Ergebnisse zur Sensitivität des Erregers noch nicht vorliegen.  Aufgrund der wachsenden Resistenzbildung kommt es immer häufiger zu Resistenzen gegen viele Antibiotika mit einem engeren Wirkspektrum, die laut Leitlinien als Initialtherapie empfohlen werden, wie zum Beispiel Aminopenicilline in Kombination mit einem -Lactamase Inhibitor (Grabe et al; Bodmann et al). Folge dieser besorgniserregenden Entwicklung ist, dass immer häufiger Carbapeneme, die Antibiotika-Klasse mit dem breitesten Wirkspektrum, bei Patienten zur Anwendung kommen, die aufgrund ihres Erregerspektrums eigentlich kein so breit wirkendes Antibiotikum benötigen. Der häufige, frühe und insbesondere kalkulierte Einsatz von Carbapenemen und insbesondere bei Patienten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine rezidive Infektion, wird unweigerlich zu einer erhöhten Resistenzbildung gegen Carbapeneme führen, was man an Carbapenem-resistenten *Pseudomonas areuginosa* Isolaten (Imipenem-resistent) in deutschen Intensivstationen, mit einer Resistenzrate von über 30% bereits heute sehen kann ([www.antibiotika-sari.de](http://www.antibiotika-sari.de), Stand August 2015). Während generell in Deutschland die Resistenzrate für Carbapeneme aktuell noch relativ niedrig ist, ist sie in Europa und weltweit schon alarmierend hoch. Die Rate an Carbapenem-resitenten *Pseudomonas aeruginosa* liegt bspw. in Dänemark bei 1%, in Deutschland bei über 15% und in Griechenland und der Slowakei bei 50% und darüber ([www.ecdc.europe.eu](http://www.ecdc.europe.eu), Stand August 2015). Carbapeneme sind aufgrund ihres breiten Spektrums und der momentan im Vergleich zu anderen Antibiotika noch relativ geringen Resistenzrate für viele Patienten das Antibiotikum der letzten Wahl.  Um Carbapeneme mit ihrem breiten Wirkspektrum und geringen Resistenzraten auch in Zukunft als lebensrettende Therapie für kritisch kranke Patienten zur Verfügung zu haben, ist es dringend erforderlich, den Einsatz, insbesondere den kalkulierten Einsatz von Carbapenemen und den Einsatz von Carbapenemen bei Patienten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit einer rezidiven Infektion, zu minimieren.  cUTI ist eine häufig rezidiv-verlaufende Infektion (Grabe et al.). Viele cUTI Patienten in Deutschland werden gegen Pathogene behandelt, für die eine Resistenz gegen die zur Initialtherapie empfohlenen Antibiotika vermutet werden und bestätigt wurden. Zum Beispiel liegen die Resistenzraten für Piperacillin/Tazobactam, die am häufigsten verwendete Initialtherapie bei cUTI, in Nordeuropa bei 21%, 23% und 32% für *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* bzw. *Klebsiella spp*. (Wagenlehner et al., 2014). Häufig werden diese Patienten mit Carbapenemen behandelt. Alternativen zur Therapie bei diesen Patienten, welche eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine rezidive Infektion haben, werden daher dringend benötigt.  Bei 20% der cUTI und cIAI Patienten liegt eine vermutete Resistenz vor und bei 90% dieser Patienten wird mit einer kalkulierten Therapie gestartet. Gram-negative Bakterien haben ein hohes Adaptionspotential und können die Fähigkeit erwerben eine Reihe von ß-Lactamasen zu produzieren und damit resistent gegenüber vielen ß-Lactam Antibiotika zu werden. Häufig werden zusätzlich auch Resistenzen gegen andere Antibiotika-Klassen erworben, inklusive der Fluorchinolone, Aminoglykoside und den Trimethoprim-Sulfamethoxazolen (Golan et al., 2015). Aufgrund des breiten Resistenzspektrums wird bei diesen Patienten häufig die kalkulierte Therapie mit einem Carbapenem begonnen. Alternativen zu Carbapenemen in kalkulierter Therapie für Patienten mit cUTI und cIAI mit vermuteten Resistenzen werden daher dringend benötigt.  Aufgrund seiner hohen Aktivität gegenüber ß-Lactamase produzierenden Enterobacteriaceae und resistenten *Pseudomonas aeruginosa* stellt Ceftolozan/Tazobactam eine Alternative zur kalkulierten Therapie mit Carbapenemen bei cUTI and cIAI Patienten dar, bei denen resistente Keime gegen die von den entsprechenden Leitlinien empfohlenen Antibiotika zur Initialtherapie vermutet werden.  Es ist empfehlenswert, dass bei einem Einsatz von Ceftolozan/Tazobactam, der aus medizinischer Sicht und auch aus Sicht der Antimicrobial Stewardship einem Einsatz von Carbapenemen vorgezogen werden sollte, kein finanzieller Nachteil entsteht.  Referenzen:  Bodmann et al. Chemother J. 2010; 19: 179  Golan et al. BMC Infectious Diseases. 2015; 15:313  Grabe et al. Guidelines on Urological Infection. European Association of Urology.  Wagenlehner et al. 2014; Akt Urol. 45:1-12 |

|  |
| --- |
| **2.3 Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode?** |
| Die Therapie mit Ceftolozan/Tazobactam stand bisher nicht zur Verfügung, da die Zulassung erst am 22. September 2015 erfolgte. |

|  |
| --- |
| **2.4 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. |

|  |
| --- |
| **3.1 Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?** |
| Das Medikament wird voraussichtlich ab November 2015 in Deutschland vermarktet. |

|  |
| --- |
| **3.2 Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?** |
| Die Zulassung erfolgte am 22.09.2015. |

|  |
| --- |
| **3.3 Wann wurde die Methode in Ihrem Krankenhaus eingeführt?** |
| XXXXX |

|  |
| --- |
| **3.4 In wie vielen Kliniken wird diese Methode derzeit eingesetzt (Schätzung)?** |
| Ceftolozan/Tazobactam kann prinzipiell in allen Krankenhäusern angewendet werden. Es ist davon auszugehen, dass Krankenhäuser mit Krankenhaus-spezifischen Resistenzen häufiger Patienten haben werden, für die eine Resistenz gegen die von den Leitlinien empfohlene Antibiotika zur Initialtherapie vermutet wird oder bestätigt wurde. Die Anwendung von Carbapenemen in diesen Krankenhäusern kann durch den Einsatz von Ceftolozan/Tazobactam minimiert werden. Ceftolozan/Tazobactam wird in diesen Krankenhäusern vermehrt zum Einsatz kommen. Daher ist davon auszugehen, dass es über die verschiedenen Krankenhäuser hinweg zu einer ungleichmäßigen Verteilung der mit Ceftolozan/Tazobactam verbundenen, höheren Kosten kommen wird. Eine erhöhte Anwendung in einigen speziellen Krankenhäusern unterstützt den Bedarf eines NUBs. |

|  |
| --- |
| **3.5 Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2014 oder in 2015 mit dieser Methode behandelt?** |
| In 2014 |
| 0 |
| In 2015 |
| XXXXX |

|  |
| --- |
| **3.6 Wie viele Patienten planen Sie im Jahr 2016 mit dieser Methode zu behandeln?** |
| XXXXX |

|  |
| --- |
| **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)?** |
| Sachkosten:  Die laut Fachinformation empfohlene Dosierung von Ceftolozan/Tazobactam ist 1g Ceftolozan und 0,5g Tazobactam, welches alle 8 Stunden intravenös infundiert wird. Die empfohlene Therapiedauer für die Behandlung beträgt 7 Tage für die cUTI und 4-14 Tage für die cIAI. Bei der Behandlung einer cIAI mit Verdacht auf Infektion mit Anaerobiern wird Ceftolozan/Tazobactam in Kombination mit Metronidazol gegeben.  Für die Behandlung mit Meropenem werden laut dessen Fachinformation 0,5g bis 1g Wirkstoff alle 8 Stunden intravenös infundiert. Die Behandlungsdauer wird in der Fachinformation nicht weiter spezifiziert.  Laut Angaben des Herstellers (zzgl. 19% MwSt) liegen die Behandlungskosten für Ceftolozan/Tazobactam in einem Bereich von 1.309€ bei einem Behandlungszeitraum von 4 Tagen und ohne zusätzliche Behandlung mit Metronidazol. Bei einem Behandlungszeitraum von 14 Tagen entstehen Kosten bis zu 4.582€ ohne Kombination mit intravenösem Metronidazol.  Die Behandlungskosten für eine viertägige Behandlung mit Meropenem wie sie in der Lauer Taxe aufgeführt sind (Hersteller-Abgabe-Preis zzgl. 19% MwSt) liegen durchschnittlich bei 331€ für eine Therapiedauer von 4 Tagen (236€ bei einer Dosierung von 0,5g alle 8 Stunden und 426€ bei einer Dosierung von 1g alle 8 Stunden). Bei einer 14-tägigen Behandlungsdauer liegen die durchschnittlichen Kosten bei 1.157€ (825€ bei der geringen Dosierung und 1.490€ bei der hohen Dosierung).  Unter der Annahme, dass sich die Behandlungsdauern der Therapien mit Ceftolozan/Tazobactam bzw. mit Meropenem nicht unterscheiden, ergeben sich demnach durchschnittliche Mehrkosten von 979€ für eine Behandlung mit Ceftolozan/Tazobactam als Monotherapie im Vergleich zu einer Behandlung mit Meropenem (Durchschnittspreis der beiden Dosierungen) über einen Zeitraum von 4 Tagen.  Wieder unter der Annahme, dass sich die Behandlungsdauern der Therapien mit Ceftolozan/Tazobactam bzw. mit Meropenem nicht unterscheiden, ergeben sich bei einer Behandlungsdauer von 14 Tagen im Vergleich zu einer Behandlung mit Meropenem durchschnittliche Mehrkosten von 3.424€.  Sowohl Meropenem als auch Ceftolozan/Tazobactam werden intravenös verabreicht, Meropenem über einen Zeitraum von 15-30min, Ceftolozan/Tazobactam über 60min. Beide Produkte werden als Pulver geliefert, so dass für die Rekonstitution der Lösung die gleichen Materialien benötigt werden; es entstehen daher keine Mehrkosten aufgrund der Applikation.  Personalkosten:  Ceftolozan/Tazobactam wird als Pulver bezogen und muss rekonstituiert werden. Zusätzliche Personalkosten gegenüber der Therapie mit Meropenem fallen nicht an. Da die Patienten stationär behandelt werden, wird davon ausgegangen, dass die etwas längere Infusionszeit von Ceftolozan/Tazobactam (60min im Vergleich zu 15-30in) keine nennenswert höheren Personalkosten verursacht.  Somit ergeben sich für die Behandlung mit Ceftolozan/Tazobactam keine Mehrkosten im Bereich der Personalkosten. |

|  |
| --- |
| **4.2 Welche DRG(s) ist/sind am häufigsten von dieser Methode betroffen?** |
| L63F  G22C  G18B  H08B  G67B  G18C  G02A  L63D  G07C  T60E |

|  |
| --- |
| 4**.3 Warum ist diese Methode aus Ihrer Sicht derzeit im G-DRG-System nicht sachgerecht abgebildet?** |
| Bei einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 7 Tagen ohne Kombination mit Metronidazol betragen die Kosten laut Angaben des Herstellers zzgl. 19% MwSt der Therapie mit Ceftolozan/Tazobactam 2.291€.  Potenziell kommen für die o.g. Diagnosen als Haupt- bzw. Nebendiagnose insgesamt 461 Basis DRGs bzw. 864 DRGs in Frage (Datenveröffentlichung gemäß §21 KHEntgG Version 2013/2014). Dabei sind die zehn häufigsten DRGs: L63F (>57.000 Fälle), G22C (>16.000 Fälle), G18B (>8.000 Fälle), H08B (>7.000 Fälle), G67B (>7.000 Fälle), G18C (>6.000 Fälle), G02A (>5.000 Fälle), L63D (>5.000 Fälle), G07C (>5.000 Fälle), T60E (>5.000 Fälle).  Der durchschnittliche, nach Häufigkeit der Fälle gewichtete, Sachkostenanteil (Kostenstelle 4a und 4b) der DRGs in 2013 (InEK-Reportbrowser 2012/2014) mit einer für Ceftolozan/Tazobactam relevanten Haupt- oder Nebendiagnose beträgt 268€, für die DRGs mit den zehn häufigsten relevanten Haupt- und Nebendiagnosen, welche 41% der relevanten Haupt- und Nebendiagnosen abdeckten, war der durchschnittliche, nach Häufigkeit der Fälle gewichtete Kostenbetrag sogar nur 91€.  Unabhängig von der Indikation, für welche Ceftolozan/Tazobactam eingesetzt wird, bedeutet dies eine signifikante Unterfinanzierung der neuen Behandlungsmethode. Aufgrund der Tatsache, dass es sich mit Ausnahme einiger weniger DRGs um insgesamt sehr gering bewertete DRGs handelt, sind allein die Behandlungskosten für Ceftolozan/Tazobactam (also ohne Berücksichtigung anderer eventuell ebenfalls auftretender Sachkosten) um 855% höher als der durchschnittliche, nach Häufigkeit der Fälle gewichtete Erstattungsbetrag der Sachkosten von 268€. Für die zehn häufigsten Fälle liegt die Abweichung bei 2.518%. Selbst bei den minimal auftretenden Kosten von 1.309€ bei einer Behandlung mit Ceftolozan/Tazobactam in der Monotherapie und einer Behandlungsdauer von 4 Tagen sind die Sachkosten für Ceftolozan/Tazobactam um 488% höher als der durchschnittliche, nach Häufigkeit der Fälle gewichtete Erstattungsbetrag der Sachkosten. Daher trifft die vom InEK im Extremkostenbericht gemachte Aussage, dass „Fälle mit besonders hohen Kosten für diese Substanzen [Antibiotika] oft in DRGs auftreten, in denen entweder sehr hohe Antibiotika-Kosten nicht untypisch sind oder die aus anderen Gründen so hohe Kosten (und Erlöse) pro Tag aufweisen, dass zusätzliche Kosten für Antibiotika nicht außerhalb der typischen Kostenstreuung liegen“ für Ceftolozan/Tazobactam nicht zu. Ein NUB Entgelt wäre in diesem Fall eine geeignete Methode, um die Unterfinanzierung, die über ein weites Spektrum von DRGs auftritt, auszuräumen.  Hinzu kommt, dass gewisse Krankenhäuser mit bestimmten Problemkeimen künftig vermehrt auf ein neuartiges Antibiotikum zurückgreifen müssen als Krankenhäuser ohne hausinterne Problemkeime. Daher verteilen sich die Kosten nicht gleichmäßig auf alle Krankenhäuser. Dementsprechend trifft auch die Aussage aus dem Extremkostenbericht, dass „viele der betroffenen DRGs eine weitgehend zufällige Verteilung über die Krankenhäuser aufweisen, die Gabe der entsprechenden Substanzen somit keine spezifische Leistung bestimmter Krankenhäuser darstellt“, für den speziellen Fall von Ceftolozan/Tazobactam nicht zu. Es ist daher sinnvoll, die Kosten von Ceftolozan/Tazobactam über ein NUB abzubilden.  Folge einer systematischen Unterfinanzierung, wie sie ohne eine Vergütung durch einen NUB vorliegt, kann sein, dass in Krankenhäusern mit bestimmten Problemkeimen für alle Patienten mit Verdacht auf einen resistenten Krankenhauskeim systematisch ein Carbapenem eingesetzt wird. Aufgrund des breiteren antimikrobiellen Spektrums der Carbapeneme als auch aus den anderen in Abschnitt 2.2 diskutierten Gründen ist die frühe Anwendung von Ceftolozan/Tazobactam wünschenswert auch im Sinne der Antimicrobial Stewardship. Durch den Ausgleich der Differenzkosten mittels NUB könnte also ein Fehlanreiz beseitigt werden. |