

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):  
Cefepim/Enmetazobactam (Bakterielle Infektionen, mehrere  
Anwendungsgebiete)

Vom 5. Dezember 2024

## Inhalt

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| <b>1.</b>  | <b>Rechtsgrundlage</b> .....   | <b>2</b>  |
| <b>2.</b>  | <b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....  | <b>2</b>  |
| <b>2.1</b> | <b>Zusatznutzen des Arzneimittels</b> .....  | <b>3</b>  |
| 2.1.1      | Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cefepim/Enmetazobactam<br>(Exblifep) gemäß Fachinformation .....   | 3         |
| 2.1.2      | Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise .....  | 4         |
| 2.1.3      | Kurzfassung der Bewertung.....   | 4         |
| <b>2.2</b> | <b>Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die<br/>Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....  | <b>5</b>  |
| <b>2.3</b> | <b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....   | <b>6</b>  |
| <b>2.4</b> | <b>Therapiekosten</b> .....  | <b>7</b>  |
| <b>2.5</b> | <b>Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz<br/>4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel<br/>eingesetzt werden können</b> ..... | <b>10</b> |
| <b>3.</b>  | <b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....  | <b>14</b> |
| <b>4.</b>  | <b>Verfahrensablauf</b> .....  | <b>14</b> |

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat den pharmazeutischen Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V (medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie) auf Antrag freizustellen, wenn es sich um ein Antibiotikum handelt, das gegen durch multiresistente bakterielle Krankheitserreger verursachte Infektionen, für die nur eingeschränkte alternative Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen, wirksam ist und der Einsatz dieses Antibiotikums einer strengen Indikationsstellung unterliegt (Reserveantibiotikum).

Hat der Gemeinsame Bundesausschuss eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht zu bewerten.

Bei dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V hat der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 35a Absatz 1c Satz 8 SGB V Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Reserveantibiotikums unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Resistenzsituation festzulegen. Der Gemeinsame Bundesausschuss kann gemäß 5. Kapitel § 20 Absatz 6 Satz 3 Verfo zur Gewährleistung einer strengen Indikationsstellung für die Anwendung des Antibiotikums einschränkende Anforderungen festlegen, wenn dies für den Erhalt des Reservestatus des Arzneimittels erforderlich ist. Zu diesen Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Reserveantibiotikums holt er eine Stellungnahme beim Robert Koch-Institut ein, die im Einvernehmen mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zu erstellen ist.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung unter Berücksichtigung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung nach § 35a Absatz 1c Satz 8 SGB V innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat mit Beschluss vom 2. Mai 2024 entschieden, dass der pharmazeutische Unternehmer im Nutzenbewertungsverfahren für das Arzneimittel Exblifep mit der Wirkstoffkombination Cefepim/Enmetazobactam von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V freigestellt wird, da es sich bei dem Arzneimittel Exblifep mit der Wirkstoffkombination Cefepim/Enmetazobactam zur Behandlung von bakteriellen Infektionen um ein Reserveantibiotikum im Sinne des § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V handelt.

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (Verfo) das erstmalige Inverkehrbringen der Wirkstoffkombination Cefepim/Enmetazobactam am 15. Juni 2024 gewesen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit dem 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Verfo am 13. Juni 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht. In

diesem hat er Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 1, 4 und 5 SGB V sowie zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Reserveantibiotikums unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Resistenzsituation (5. Kapitel Verfo Anlage II. 1 Abschnitt 1.4) vorgelegt. Das Bewertungsverfahren begann am 15. Juni 2024.

Hat der Gemeinsame Bundesausschuss eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht zu bewerten. Bei dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V hat der Gemeinsame Bundesausschuss Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Reserveantibiotikums unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Resistenzsituation festzulegen.

Ein Entwurf der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung des Reserveantibiotikums wurde dem Robert Koch-Institut zur Stellungnahme im Einvernehmen mit dem BfArM gemäß § 35a Absatz 1c SGB V zur Verfügung gestellt.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt.

Der Entwurf der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung sowie die im Einvernehmen mit dem BfArM erstellte Stellungnahme des RKI wurde zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, des vom G-BA unter Berücksichtigung der Stellungnahme des RKI/BfArM erstellten Entwurfs der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G24-15) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen.

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cefepim/Enmetazobactam (Exblifep) gemäß Fachinformation**

Exblifep wird zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen angewendet:

- Komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated urinary tract infections, cUTI), einschließlich Pyelonephritis
- Nosokomiale Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator associated pneumonia, VAP)

Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, die im Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird.

Die offiziellen Leitlinien zum sachgemäßen Gebrauch von Antibiotika sind zu berücksichtigen.

## **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. Dezember 2024):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Der Zusatznutzen von Cefepim/Enmetazobactam wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis  
Der Zusatznutzen gilt als belegt.
- b) Erwachsene mit nosokomialer Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP)  
Der Zusatznutzen gilt als belegt.
- c) Erwachsene mit Bakteriämie, die im Zusammenhang mit komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis, oder mit nosokomialer Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP), auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird  
Der Zusatznutzen gilt als belegt.

#### **Begründung:**

Für das Arzneimittel Exblifep mit der Wirkstoffkombination Cefepim/Enmetazobactam wurde mit Beschluss vom 2. Mai 2024 eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V erteilt, da es sich um ein Reserveantibiotikum im Sinne des § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V handelt.

Hat der Gemeinsame Bundesausschuss eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht zu bewerten.

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Cefepim/Enmetazobactam wird zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen angewendet:

- Komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated urinary tract infections, cUTI), einschließlich Pyelonephritis,
- Nosokomiale Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator associated pneumonia, VAP),

- Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, die im Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird.

Es wurden drei Patientengruppen gemäß den einzelnen Anwendungsgebieten gebildet.

Der Zusatznutzen von Cefepim/Enmetazobactam wird für jede der Patientengruppen wie folgt bewertet:

Der Zusatznutzen gilt als belegt.

Für das Arzneimittel Exblifep mit der Wirkstoffkombination Cefepim/Enmetazobactam wurde mit Beschluss vom 2. Mai 2024 eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V erteilt, da es sich um ein Reserveantibiotikum i.S.d § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V handelt.

Hat der Gemeinsame Bundesausschuss eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht zu bewerten.

Bei dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V hat der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 35a Absatz 1c Satz 8 SGB V Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Reserveantibiotikums unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Resistenzsituation festgelegt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die Herleitung der Patientenzahlen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist mit größeren Unsicherheiten behaftet. Da gemäß den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung für Cefepim/Enmetazobactam der restriktive Einsatz für alle Anwendungsgebiete erfolgt, und sich andererseits aus dem in der Fachinformation genannten Wirksamkeitsspektrum ein Einsatz überwiegend für Infektionen mit gramnegativen Erregern ergibt, ergibt sich annähernd eine analoge Berechnung der Patientenzahlen wie im Beschluss zu Cefiderocol (Beschluss des G-BA vom 5. Mai 2022) im Anwendungsgebiet „Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, bei denen nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen“. Daher werden für die Darstellung der Patientenzahlen des gesamten Anwendungsgebiets (alle Patientengruppen) von Cefepim/Enmetazobactam zunächst die Angaben aus dem Beschluss zu Cefiderocol zugrunde gelegt.

Die Berechnung erfolgte dort über zwei unterschiedliche Ansätze auf Basis von Daten des RKI beziehungsweise der KISS (Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System) -Erregersurveillance, jeweils für das Jahr 2019. Auch diese Patientenzahlen sind insgesamt als unsicher zu bewerten.

Insbesondere vor dem Hintergrund des restriktiven Einsatzes von Cefepim/Enmetazobactam im Rahmen der qualitätsgesicherten Anwendung kann sich jedoch eine geringere Anzahl von

Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben. Darüber hinaus ist das Anwendungsgebiet von Cefepim/Enmetazobactam gegenüber demjenigen von Cefiderocol auf einzelne Infektionen (cUTI, HAP/VAP, Bakteriämie) eingeschränkt.

Für die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten werden daher die Aussagen aus dem Stellungnahmeverfahren berücksichtigt, in denen Daten des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen herangezogen wurden. Die Angaben zu den vorliegend relevanten Infektionen entsprechen einem Anteil von ca. 40 Prozent der Gesamtzahl; dieser Anteilswert wurde auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten, wie sie im Verfahren zu Cefiderocol angegeben wurden, angerechnet. Dieses Vorgehen ist mit Unsicherheiten behaftet, da sich der Anteilswert auf ein teilweise abweichendes Erregerspektrum bezieht. Darüber hinaus sind – abweichend vom vorliegenden Anwendungsgebiet – auch unkomplizierte Harnwegsinfektionen enthalten.

Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten daher mit Unsicherheiten behaftet.

### **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Bei dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V hat der Gemeinsame Bundesausschuss Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Reserveantibiotikums unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Resistenzsituation festzulegen. Den Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung liegt der vom Gemeinsamen Bundesausschuss erstellte Entwurf und die Stellungnahme des Robert Koch-Instituts, die im Einvernehmen mit dem BfArM erstellt wurde, zugrunde. Die im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen wurden berücksichtigt.

#### Zu den Hinweisen zur Anwendung

Es wird auf die Vorgaben der Zulassung verwiesen. Die Anforderung, dass Cefepim/Enmetazobactam nur dann zur Behandlung von den im Anwendungsgebiet genannten Infektionen angewendet werden darf, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, wird im Rahmen der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im vorliegenden Beschluss festgelegt, um die strenge Indikationsstellung gemäß § 35a Absatz 1c SGB V sicherzustellen.

Die qualifizierte Rücksprache erfolgt entsprechend der Fachexpertise mit einer/einem Fachärztin/Facharzt im Bereich Infektiologie (Innere Medizin und Infektiologie<sup>1</sup>, Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie oder Zusatzbezeichnung Infektiologie) oder, bei Nichtverfügbarkeit, mit einer/einem Fachärztin/Facharzt aus anderen Fachrichtungen, die/der angemessenen Erfahrung in der Behandlung von Infektionskrankheiten mit multiresistenten Erregern haben muss. Die Formulierung „bei Nichtverfügbarkeit“ verdeutlicht in diesem Zusammenhang die besondere Bedeutung des Bereiches der Infektiologie.

#### Zu den Hinweisen zum Erregernachweis

---

<sup>1</sup> Die Weiterbildung zur/zum Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Infektiologie wurde 2021 in die Musterweiterbildungsordnung der Bundesärztekammer aufgenommen.

Grundsätzlich ist Cefepim/Enmetazobactam nicht im Rahmen einer kalkulierten (empirischen) Therapie anzuwenden. Die strenge Indikationsstellung als Reserveantibiotikum setzt die Kenntnis des Erregers voraus. Auch in den genannten Ausnahmefällen ist die Infektion mit einem multiresistenten aeroben gramnegativen Erreger zumindest wahrscheinlich. In der Regel kann spätestens nach 72 Stunden ein Erregernachweis erwartet werden. Sollte sich im Rahmen des Erregernachweises ergeben, dass der Erreger gegen andere Antibiotika (ohne Reservestatus) eine Sensibilität aufweist, ist die Therapie entsprechend zu deeskalieren, um eine nicht notwendige Verwendung des Reserveantibiotikums zu vermeiden. Eine empirische Therapie mit Cefepim/Enmetazobactam sollte so kurz wie möglich erfolgen.

#### Zu den Hinweisen zur Durchführung

Zu Umsetzung der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung ist es notwendig, dass sie in den klinikinternen Regelungen/Prozessen Berücksichtigung finden.

Für die Integration in die Prozesse ist die jeweilige Arzneimittelkommission zuständig. Für die Umsetzung kommen evidenzbasiert insbesondere Antibiotic-Stewardship-Teams in Frage.

Gemäß § 23 Absatz 4 Infektionsschutzgesetz führt die Behandlungseinrichtung verpflichtend eine Verbrauchs- und Resistenzsurveillance durch, wobei keine Vorgabe der zu verwendenden Systeme besteht. Im Hinblick auf die zukünftige Beurteilung der Resistenz- und Verbrauchssituation ist die Verwendung eines einheitlichen Systems notwendig. Die Systeme ARS, AVS und ARVIA des RKI aggregieren deutschlandweit Daten zu Antibiotikaresistenzen und -Verbrauch. ARS bildet zudem die Grundlage für die Beteiligung Deutschlands an internationalen Surveillance-Systemen.<sup>2</sup> Aus diesem Grund soll die Teilnahme der Kliniken, in denen Cefepim/Enmetazobactam angewendet wird, an diesen Systemen angestrebt werden.

Die Meldung der Verbrauchs- und Resistenzdaten zu Cefepim/Enmetazobactam an die genannten Systeme soll binnen sechs Monaten ab Inkrafttreten dieses Beschlusses gewährleistet sein. Bis zu einer Teilnahme an den genannten Systemen ist die Verbrauchs- und Resistenzsituation über die bestehenden Systeme zu gewährleisten.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2024).

Der Berechnung wird abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe der Einkaufspreis der Klinikpackung zuzüglich Mehrwertsteuersatzes von 19 Prozent zu Grunde gelegt.

Aufgrund der potenziellen Schwere der Infektionen der vorliegenden Anwendungsgebiete wird im Rahmen der Bewertung jedoch davon ausgegangen, dass der Einsatz von Cefepim/Enmetazobactam primär stationär erfolgt.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, zum Beispiel aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

---

<sup>2</sup> Informationen unter <https://ars.rki.de/>

Behandlungsdauer:

a) Erwachsene mit komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis  
und

b) Erwachsene mit nosokomialer Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP)

| Bezeichnung der Therapie    | Behandlungsmodus                | Anzahl Behandlungen/<br>Patientin<br>beziehungsweise<br>Patient/Jahr | Behandlungsdauer/<br>Behandlung<br>(Tage) | Behandlungstage/<br>Patientin<br>beziehungsweise<br>Patient/<br>Jahr |
|-----------------------------|---------------------------------|--|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel |                                 |  |   |  |
| Cefepim/<br>Enmetazobactam  | 3 x täglich,<br>über 7 -10 Tage | 1,0  | 7,0- 10,0                                 | 7,0- 10,0  |

c) Erwachsene mit Bakteriämie, die im Zusammenhang mit komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis, oder mit nosokomialer Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP), auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird

| Bezeichnung der Therapie    | Behandlungsmodus                | Anzahl Behandlungen/<br>Patientin<br>beziehungsweise<br>Patient/Jahr | Behandlungsdauer/<br>Behandlung<br>(Tage) | Behandlungstage/<br>Patientin<br>beziehungsweise<br>Patient/<br>Jahr |
|-----------------------------|---------------------------------|--|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel |                                 |  |   |  |
| Cefepim/<br>Enmetazobactam  | 3 x täglich,<br>über 7 -14 Tage | 1,0  | 7,0- 14,0                                 | 7,0- 14,0  |

Verbrauch:

a) Erwachsene mit komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis  
und

b) Erwachsene mit nosokomialer Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP)

| Bezeichnung der Therapie    | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin beziehungsweise Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patientin beziehungsweise Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|-----------------------------|----------------------|---|---|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel |                      |   |   |  |  |
| Cefepim/ Enmetazobactam     | 2 g/ 0,5 g           | 6 g/ 1,5 g  | 3 x 2 g/ 0,5 g                            | 7,0 – 10,0   | 21 x 2 g/ 0,5 g<br>-<br>30 x 2 g/ 0,5 g      |

- c) Erwachsene mit Bakteriämie, die im Zusammenhang mit komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis, oder mit nosokomialer Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP), auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird

| Bezeichnung der Therapie    | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin beziehungsweise Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patientin beziehungsweise Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|-----------------------------|----------------------|---|---|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel |                      |   |   |  |  |
| Cefepim/ Enmetazobactam     | 2 g/ 0,5 g           | 6 g/ 1,5 g  | 3 x 2 g/ 0,5 g                            | 7,0 – 14,0   | 21 x 2 g/ 0,5 g<br>-<br>42 x 2 g/ 0,5 g      |

#### Kosten:

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung berechnet.

#### **Kosten der Arzneimittel:**

| Bezeichnung der Therapie               | Packungsgröße | Kosten (Taxe-Klinik-EK) | Mehrwertsteuer (19%) | Kosten des Arzneimittels |
|--|---------------|-------------------------|----------------------|--------------------------|
| Cefepim/ Enmetazobactam<br>2,0 g/0,5 g | 10 PKI        | 1 483,50 €              | 281,87 €             | 1 765,37 €               |

| Bezeichnung der Therapie   | Packungsgröße | Kosten (Taxe-Klinik-EK) | Mehrwertsteuer (19%) | Kosten des Arzneimittels |
|--|---------------|-------------------------|----------------------|--------------------------|
| Abkürzungen: PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung |               |                         |                      |                          |

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2024

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (zum Beispiel regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V beziehungsweise § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV in Verbindung mit den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut

Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt

worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

#### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

#### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

a) Erwachsene mit komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat.

b) Erwachsene mit nosokomialer Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP)

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat.

c) Erwachsene mit Bakteriämie, die im Zusammenhang mit komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis, oder mit nosokomialer Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP), auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat.

### 3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen beziehungsweise geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### 4. Verfahrensablauf

Am 13. Juni 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cefepim/Enmetazobactam beim G-BA eingereicht.

Der Entwurf der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des G-BA wurde am 16. September 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Oktober 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 28. Oktober 2024 statt.

Mit Schreiben vom 29. Oktober 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 13. November 2024 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. November 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Dezember 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung                     | Datum                              | Beratungsgegenstand   |
|-----------------------------|------------------------------------|---|
| AG § 35a                    | 17. Juli 2024<br>4. September 2024 | Beratung zum Entwurf der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung   |
| Unterausschuss Arzneimittel | 23. Juli 2024                      | Entwurf der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung; Benachrichtigung des RKI und des BfArM                            |
| Unterausschuss Arzneimittel | 10. September 2024                 | Entwurf der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung unter Berücksichtigung der Stellungnahme des Robert-Koch-Instituts |

|                             |                                       |   |
|-----------------------------|---------------------------------------|---|
| AG § 35a                    | 16. Oktober 2024                      | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung  |
| Unterausschuss Arzneimittel | 28. Oktober 2024                      | Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen   |
| AG § 35a                    | 6. November 2024<br>20. November 2024 | Beratung über den Entwurf der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 26. November 2024                     | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage   |
| Plenum                      | 5. Dezember 2024                      | Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL  |

Berlin, den 5. Dezember 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken