



Zusammenfassende Dokumentation

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

| | | |
|-----------|--|-----------|
| A. | Tragende Gründe und Beschluss | 3 |
| 1. | Rechtsgrundlage..... | 3 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung..... | 3 |
| 3. | Bürokratiekostenermittlung | 14 |
| 4. | Verfahrensablauf..... | 14 |
| 5. | Beschluss..... | 16 |
| 6. | Veröffentlichung im Bundesanzeiger..... | 23 |
| B. | Bewertungsverfahren | 24 |
| 1. | Bewertungsgrundlagen | 24 |
| 1.1 | Entwurf der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 24 |
| 2. | Bewertungsentscheidung..... | 29 |
| 2.1 | Nutzenbewertung | 29 |
| C. | Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens | 30 |
| 1. | Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens | 31 |
| 2. | Ablauf der mündlichen Anhörung..... | 35 |
| 3. | Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen..... | 36 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 4. | Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung..... | 36 |
| 5. | Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens..... | 38 |
| 5.1 | Stellungnahme der Advanz Pharma Germany GmbH..... | 38 |
| 5.2 | Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH..... | 41 |
| 5.3 | Stellungnahme der Shionogi GmbH..... | 46 |
| 5.4 | Stellungnahme der Berlin-Chemie AG..... | 54 |
| 5.5 | Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin e.V. (dagnä)..... | 60 |
| 5.6 | Stellungnahme des vfa - Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V..... | 66 |
| 5.7 | Stellungnahme der Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie (ART)..... | 70 |
| 5.8 | Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO)..... | 79 |
| D. | Anlagen..... | 86 |
| 1. | Wortprotokoll der mündlichen Anhörung..... | 86 |

A. Tragende Gründe und Beschluss

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) 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 vorgetragene 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 Infektiologie¹, Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie oder Zusatzbezeichnung Infektiologie) oder, bei Nichtverfügbarkeit, mit einer/einem Fachärztin/Facharzt aus anderen Fachrichtungen, die/der angemessene 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

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.

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

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 Surveillancesystemen.² 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.

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/ Patientin beziehungsweise Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin beziehungsweise Patient/ Jahr |
|-----------------------------|------------------------------|---|-------------------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Cefepim/ Enmetazobactam | 3 x täglich, über 7 -10 Tage | 1,0 | 7,0- 10,0 | 7,0- 10,0 |

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

- 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/ Patientin beziehungsweise Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin beziehungsweise Patient/ Jahr |
|-----------------------------|---------------------------------|---|-------------------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Cefepim/ Enmetazobactam | 3 x täglich, 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 - 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 - |

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin beziehungsweise Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patientin beziehungsweise Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--------------------------|----------------------|---|---|--|--|
| | | | | | 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 2,0 g/0,5 g | 10 PKI | 1 483,50 € | 281,87 € | 1 765,37 € |
| 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 VerO 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) 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 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 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

5. 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Dezember 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. Oktober 2024 (BAnz AT 13.01.2025 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Cefepim/ Enmetazobactam wie folgt ergänzt:**

Cefepim/Enmetazobactam

Beschluss vom: 5. Dezember 2024
In Kraft getreten am: 5. Dezember 2024
BAnz AT 23. 01 2025 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. März 2024):

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 Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Reserveantibiotikums unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Resistenzsituation festzulegen.

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

Zusatznutzen von Cefepim/Enmetazobactam:

Der Zusatznutzen gilt als belegt.

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

Zusatznutzen von Cefepim/Enmetazobactam:

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

Zusatznutzen von Cefepim/Enmetazobactam:

Der Zusatznutzen gilt als belegt.

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene mit komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis und
- b) Erwachsene mit nosokomialer Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP)
und
- 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

ca. 1000-2600 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Hinweise zur Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Exblifep (Wirkstoff: Cefepim/Enmetazobactam) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 04.07.2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/exblifep-epar-product-information_de.pdf

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Cefepim/Enmetazobactam gelten für die zum Stand Juni 2024 zugelassenen Anwendungsgebiete.

Cefepim/Enmetazobactam darf bei Erwachsenen

- zur Behandlung komplizierter Harnwegsinfektionen, einschließlich Pyelonephritis;
- zur Behandlung nosokomialer Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie;
- zur Behandlung einer Bakteriämie, die im Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird,

ausschließlich angewendet werden, wenn der Nachweis oder in Ausnahmefällen der dringende Verdacht besteht, dass die Infektion durch multiresistente aerobe gramnegative

Erreger verursacht und eine Wirksamkeit von Cefepim/Enmetazobactam zu erwarten ist sowie nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (siehe auch Hinweise zum Erregernachweis).

Vor dem Einsatz von Cefepim/Enmetazobactam ist mit einer/einem Fachärztin/Facharzt mit Zusatzbezeichnung Infektiologie, einer/einem Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Infektiologie oder einer/einem Fachärztin/Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie Rücksprache zu halten. Bei Nichtverfügbarkeit der genannten Facharztgruppen zum Zeitpunkt des Einsatzes ist die Rücksprache mit einer/einem Fachärztin/Facharzt, die/der angemessene Erfahrung in der Behandlung von Infektionskrankheiten mit multiresistenten Erregern hat, zu halten.

Wenn bekannt ist oder vermutet wird, dass an der Infektion auch grampositive oder anaerobe Erreger beteiligt sind, müssen zusätzliche Antibiotika angewendet werden.

Schwere und gelegentlich tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei mit Cefepim- und Cefepim/Enmetazobactam-behandelten Patientinnen und Patienten berichtet. Patientinnen und Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen gegen andere Betalactam-Antibiotika in der Anamnese können auch überempfindlich gegen Cefepim/Enmetazobactam sein. Vor Beginn der Behandlung ist die Vorgeschichte der Patientin/ des Patienten im Hinblick auf vorangegangene Überempfindlichkeitsreaktionen auf Betalactam-Antibiotika sorgfältig abzuklären.

Hinweise zum Erregernachweis

Das Reserveantibiotikum darf nur im Rahmen einer gezielten Therapie eingesetzt werden. Vor der Anwendung ist grundsätzlich der ursächliche Erreger sowie eine Erregersensibilität über eine mikrobiologische Diagnostik von geeignetem klinischem Material nachzuweisen.

Eine kalkulierte (empirische) Anwendung von Cefepim/Enmetazobactam ohne Erregernachweis sollte nur in besonderen Ausnahmefällen erfolgen. Dazu zählen eine bekannte Resistenzproblematik in der Behandlungseinrichtung beziehungsweise bei einer Verlegung aus einer Einrichtung mit einer bekannten Resistenzproblematik sowie bei fehlendem Therapieansprechen gegenüber einer Standardantibiotikatherapie bei einer schwerwiegenden Infektion und dringendem Verdacht, dass die Infektion durch multiresistente aerobe gramnegative Erreger verursacht und eine Wirksamkeit von Cefepim/Enmetazobactam zu erwarten ist. Die Probengewinnung zum Erregernachweis hat vor Therapiebeginn zu erfolgen. Die kalkulierte Therapie ist in der Regel nach maximal 72 Stunden, bei vorliegendem Antibiogramm, falls notwendig, anzupassen.

Cefepim/Enmetazobactam darf nicht angewendet werden, sofern der Erreger eine Sensibilität gegenüber anderen Antibiotika (ohne Reservestatus) aufweist, es sei denn, andere Antibiotika können nicht angewendet werden, beispielsweise wegen Kontraindikationen oder zu erwartender schwerer Komplikationen.

Hinweise zur Durchführung

Die aktuellen Leitlinien der AWMF und medizinischen, gegebenenfalls auch internationalen Fachgesellschaften für die angemessene Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen. Des Weiteren ist auf die aufgeführten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Cefepim/Enmetazobactam in den lokal verfügbaren Behandlungsleitlinien und Regelungen der Maßnahmen zum restriktiven Antibiotikaeinsatz zu verweisen.

Die genannten Vorgaben sind im Rahmen von Regelungen der Arzneimittelkommission des Krankenhauses umzusetzen. Die Durchführung sollte insbesondere im Rahmen des hausinternen Antibiotic-Stewardship-Programms (ABS) erfolgen.

Die Behandlungseinrichtung oder Klinik muss eine lokale Freigaberegulierung für den Einsatz von Cefepim/Enmetazobactam in der jeweiligen Behandlungseinrichtung vorsehen.

Die Restriktionsmaßnahmen sind schriftlich zu formulieren und zu erläutern.

Die Verbrauchs- und Resistenzsurveillance gemäß § 23 Absatz 4 Infektionsschutzgesetz ist umzusetzen. Diese soll über die Teilnahme an den Systemen AVS (Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance) und ARS (Antibiotika-Resistenz-Surveillance) bzw. ARVIA (ARS und AVS – Integrierte Analyse) erfolgen.

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 Resistenzsurveillance über die bestehenden Systeme zu gewährleisten.

Die Grundsätze der Antibiotika-Therapie der Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie (ART) beim Robert Koch-Institut sind zu beachten (letzter Zugriff: 9. Juli 2024):

<https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ART/Links/Grundsaeetze-der-Therapie.html>

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/ Patientin beziehungsweise Patient |
|------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Cefepim/Enmetazobactam | 3 707,27 € - 5 296,10 € |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe 15.11.2024)

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

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/ Patientin beziehungsweise Patient |
|------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Cefepim/Enmetazobactam | 3 707,27 € - 5 296,10 € |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe 15.11.2024)

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 | Jahrestherapiekosten/ Patientin beziehungsweise Patient |
|------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/ Patientin beziehungsweise Patient |
|--------------------------|---|
| Cefepim/Enmetazobactam | 3 707,27 € - 7 414,53 € |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe 15.11.2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

- 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.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 5. Dezember 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 5. Dezember 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 23.01.2025 B2

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtliche-veroeffentlichung?1>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

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 i.S.d § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V handelt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. Juni 2024 ein Dossier zur Wirkstoffkombination Cefepim/Enmetazobactam eingereicht.

Der G-BA hat ein Entwurf der Anforderungen an eine Qualitätsgesicherte Anwendung (siehe Abschnitt 1.1) erstellt, der dem RKI und BfArM zur Stellungnahme gemäß § 35a Absatz 1c Satz 9 zur Verfügung gestellt wurde.

Die Stellungnahme des RKI, die im Einvernehmen mit dem BfArM erstellt wurde, der angepasste Entwurf der Anforderungen an eine Qualitätsgesicherte Anwendung und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 16. September 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

1.1 Entwurf der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

für Reserveantibiotika nach § 35a Absatz 1c SGB V

Wirkstoffkombination: Cefepim/Enmetazobactam

Versendet an RKI und BfArM: 23. Juli 2024

Cefepim/Enmetazobactam

Zugelassene Anwendungsgebiete – (Stand März 2024)

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

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat den pharmazeutischen Unternehmer 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 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Reserveantibiotikums unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Resistenzsituation festzulegen. Dazu holt er eine Stellungnahme beim Robert Koch-Institut ein, die im Einvernehmen mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zu erstellen ist

Verfahrensablauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat mit Beschluss vom 2. Mai 2024 entschieden, dass der pharmazeutische Unternehmer im Nutzenbewertungsverfahren zur Wirkstoffkombination Cefepim/Enmetazobactam von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V freigestellt wird. Bei Cefepim/Enmetazobactam handelt es sich um ein Reserveantibiotikum i.S.d § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V.

Das Verfahren der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V startete am 15. Juni 2024. Der pharmazeutische Unternehmer hat das erforderliche Dossier nach § 35a SGB V dem G-BA zum 13. Juni 2024 vorgelegt.

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

Der Entwurf der der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung sowie die Stellungnahme des RKI wird zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG dem gesetzlichen Stellungnahmeverfahren gemäß 5. Kapitel § 19 Verfo zugänglich gemacht.

2. Entwurf der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Resistenzsituation

Hinweise zur Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Exblifep (Wirkstoff: Cefepim/Enmetazobactam) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 04.07.2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/exblifep-epar-product-information_de.pdf

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Cefepim/Enmetazobactam gelten für die zum Stand Juni 2024 zugelassenen Anwendungsgebiete.

Cefepim/Enmetazobactam darf bei Erwachsenen

- zur Behandlung komplizierte Harnwegsinfektionen, einschließlich Pyelonephritis;
- zur Behandlung nosokomialer Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie;
- zur Behandlung einer Bakteriämie, die im Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird

ausschließlich angewendet werden, wenn der Nachweis oder in Ausnahmefällen der dringende Verdacht besteht, dass die Infektion durch multiresistente aerobe gramnegative Erreger verursacht ist sowie nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (siehe auch Hinweise zum Erregernachweis).

Vor dem Einsatz von Cefepim/Enmetazobactam ist mit einer/einem Fachärztin/Facharzt mit Zusatzbezeichnung Infektiologie, einer/einem Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und

Infektiologie, oder einer/einem Fachärztin/Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie Rücksprache zu halten. Bei Nichtverfügbarkeit der genannten Facharztgruppen zum Zeitpunkt des Einsatzes ist die Rücksprache mit einer/einem Fachärztin/Facharzt, die/der angemessenen Erfahrung in der Behandlung von Infektionskrankheiten mit multiresistenten Erregern hat, zu halten.

Wenn bekannt ist oder vermutet wird, dass an der Infektion auch grampositive oder anaerobe Erreger beteiligt sind, müssen zusätzliche Antibiotika angewendet werden.

Schwere und gelegentlich tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei mit Cefepim und Cefepim-Enmetazobactam behandelten Patienten berichtet. Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen gegen andere Betalactam-Antibiotika in der Anamnese können auch überempfindlich gegen Cefepim-Enmetazobactam sein. Vor Beginn der Behandlung ist die Vorgeschichte des Patienten im Hinblick auf vorangegangene Überempfindlichkeitsreaktionen auf Betalactam-Antibiotika sorgfältig abzuklären.

Hinweise zum Erregernachweis

Das Reserveantibiotikum darf nur im Rahmen einer gezielten Therapie eingesetzt werden. Vor der Anwendung ist grundsätzlich der ursächliche Erreger sowie eine Erregersensibilität über eine mikrobiologische Diagnostik von geeignetem klinischem Material nachzuweisen.

Eine kalkulierte (empirische) Anwendung von Cefepim/Enmetazobactam ohne Erregernachweis sollte nur in besonderen Ausnahmefällen erfolgen. Dazu zählen eine bekannte Resistenzproblematik in der Behandlungseinrichtung bzw. bei einer Verlegung aus einer Einrichtung mit einer bekannten Resistenzproblematik sowie bei fehlendem Therapieansprechen gegenüber einer Standardantibiotikatherapie bei einer schwerwiegenden Infektion und dringendem Verdacht, dass die Infektion durch multiresistente aerobe gramnegative Erreger verursacht ist. Die Probengewinnung zum Erregernachweis hat vor Therapiebeginn zu erfolgen. Die kalkulierte Therapie ist in der Regel nach maximal 72 Stunden, bei vorliegendem Antibiogramm, falls notwendig, anzupassen.

Cefepim/Enmetazobactam darf nicht angewendet werden, sofern der Erreger eine Sensibilität gegenüber anderen Antibiotika (ohne Reservestatus) aufweist, es sei denn, andere Antibiotika können nicht angewendet werden, beispielsweise wegen Kontraindikationen oder zu erwartender schwerer Komplikationen.

Hinweise zur Durchführung

Die aktuellen Leitlinien der AWMF und medizinischen, ggf. auch internationalen Fachgesellschaften für die angemessene Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen. Des Weiteren ist auf die aufgeführten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Cefepim/Enmetazobactam in den lokal verfügbaren Behandlungsleitlinien und Regelungen der Maßnahmen zum restriktiven Antibiotikaeinsatz zu verweisen.

Die genannten Vorgaben sind im Rahmen von Regelungen der Arzneimittel-Kommission des Krankenhauses umzusetzen. Die Durchführung sollte insbesondere im Rahmen des hausinternen Antibiotic-Stewardship-Programms (ABS)³ erfolgen.

Die Behandlungseinrichtung oder Klinik muss eine lokale Freigaberegulierung für den Einsatz von Cefepim/Enmetazobactam in der jeweiligen Behandlungseinrichtung vorsehen.

Die Restriktionsmaßnahmen sind schriftlich zu formulieren und zu erläutern.

Die Verbrauchs- und Resistenzsurveillance gemäß § 23 Abs. 4 Infektionsschutzgesetz ist umzusetzen. Diese soll über die Teilnahme an den Systemen AVS (Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance) und ARS (Antibiotika-Resistenz-Surveillance) bzw. ARVIA (ARS und AVS – Integrierte Analyse) erfolgen.

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.

Die Grundsätze der Antibiotika-Therapie der Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie (ART) beim Robert Koch-Institut sind zu beachten (letzter Zugriff: 9. Juli 2024):

<https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ART/Links/Grundsaeetze-der-Therapie.html>

³ Siehe S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus, Update 2018: https://register.awmf.org/assets/guidelines/092-001l_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02-abgelaufen.pdf (Leitlinie wird zur Zeit überarbeitet)

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cefepim/Enmetazobactam (Bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete) - Gemein



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cefepim/Enmetazobactam (Bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Cefepim/Enmetazobactam
- **Handelsname:** Explifep
- **Therapeutisches Gebiet:** Bakterielle Infektionen (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Advanz Pharma Germany GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.06.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.09.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.10.2024
- **Beschlussfassung:** Anfang Dezember 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c SGB V
Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-06-15-D-1080)

Modul 1

(PDF 330,71 kB)

Modul 2

(PDF 319,01 kB)

Modul 3

(PDF 2,12 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.09.2024 veröffentlicht:

Entwurf der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1093/>

16.09.2024 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cefepim/Enmetazobactam (Bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete) - Gemein
(PDF 168,97 kB)

Stellungnahme des RKI im Einvernehmen mit dem BfArM

(PDF 236,23 kB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 230,85 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 262,12 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.10.2024
 - Mündliche Anhörung: 28.10.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 21.10.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.10.2024** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Cefepim/Enmetazobactam - 2024-06-15-D-1080*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 28.10.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 21.10.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Dezember 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

- Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1093/>

16.09.2024 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cefepim/Enmetazobactam (Bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete) - Gemein und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum: Cefepim/Enmetazobactam

Beschlussdatum: 02.05.2024

Inkrafttreten: mit Beschlussdatum

Beschlusstext

(PDF 96,65 kB)

Tragende Gründe zum Beschluss

(PDF 166,82 kB)

[Details zu diesem Beschluss](#)

- Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum: Cefepim/Enmetazobactam

Beschlussdatum: 21.12.2023

Inkrafttreten: mit Beschlussdatum

Beschlusstext

(PDF 99,13 kB)

Tragende Gründe zum Beschluss

(PDF 117,60 kB)

[Details zu diesem Beschluss](#)

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 28. Oktober 2024 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoffkombination Cefepim/Enmetazobactam**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation | Eingangsdatum |
|---|---------------|
| Advanz Pharma Germany GmbH | 01.10.2024 |
| MSD Sharp & Dohme GmbH | 30.09.2024 |
| Shionogi GmbH | 01.10.2024 |
| Berlin-Chemie AG | 02.10.2024 |
| Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin e.V. (dagnä) | 07.10.2024 |
| Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) | 07.10.2024 |
| Die Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie (ART) | 07.10.2024 |
| Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) | 08.10.2024 |

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

| Organisation, Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Advanz Pharma Germany GmbH | | | | | | |
| Hr. Dr. Polifka | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Fr. Kirschler | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Fr. Prof. Dr. Dietrich | Nein | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein |
| MSD Sharp & Dohme GmbH | | | | | | |
| Fr. Yearley | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Shionogi GmbH | | | | | | |
| Hr. Danzl | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Fr. Knorr-Hendreich | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Berlin-Chemie AG | | | | | | |
| Fr. Dr. Templin | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Fr. Dr. Thoma | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin e.V. (dagnä) | | | | | | |
| Hr. Dr. Bickel | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein |
| Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) | | | | | | |
| Hr. Bussilat | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |

| Die Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie (ART) | | | | | | |
|--|------|----|----|------|------|------|
| Hr. Prof. Dr. Seifert | Nein | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein |
| Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) | | | | | | |
| Hr. Dr. Christopeit | Nein | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein |
| Hr. Dr. Stemler | Nein | Ja | Ja | Ja | Nein | Nein |

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Advanz Pharma Germany GmbH

| | |
|-------------------|-----------------------------------|
| Datum | 01.10.2024 |
| Stellungnahme zu | Cefepim/Enmetazobactam (Explifep) |
| Stellungnahme von | Advanz Pharma Germany GmbH |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Advanz Pharma Germany GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Nach eingehender Prüfung der vorliegenden Informationen möchten wir Ihnen mitteilen, dass wir der veröffentlichten Nutzenbewertung und den darin enthaltenen Anmerkungen nichts hinzuzufügen haben. | Zur Kenntnis genommen. |
| | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Advanz Pharma Germany GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |

5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

| | |
|-------------------|------------------------------------|
| Datum | 27. September 2024 |
| Stellungnahme zu | Cefepim/Enmetazobactam / EXBLIFEP® |
| Stellungnahme von | <i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Am 16. September 2024 veröffentlichte der G-BA auf seiner Webseite im Rahmen der frühen Nutzenbewertung die Dossierbewertung zu Cefepim/Enmetazobactam (bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)[1].</p> <p>Cefepim/Enmetazobactam ist ein Arzneimittel zur Behandlung von komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis, der nosokomialen Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP) sowie einer Bakteriämie, die im Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird und ist im Sinne des § 35a Abs. 1c Satz 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V ein Reserveantibiotikum.</p> <p>Unter <i>Abschnitt 3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</i> bewertet das IQWiG das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmens (pU) und merkt an, dass die Unsicherheiten bei der Herleitung der Patientenzahlen, welche über die Dossierbewertung zu Cefiderocol vorgenommen wurde, weiterhin bestehen. MSD möchte in diesem Zusammenhang auf die am 08.03.2022 eingereichte Stellungnahme zu Cefiderocol (Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger) mit der Vorgangsnummer: 2011-11-15-D-741 hinweisen [2].</p> | <p>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.</p> <p>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.</p> |

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Unter <i>Abschnitt 3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten</i> führt der pharmazeutische Unternehmer (pU) aus, dass aktuell keine verlässlichen Daten für die Entwicklung der Prävalenz identifiziert werden können. MSD stimmt dem pU zu und möchte anführen, dass mit der Einführung der OPS-Codes für Reserveantibiotika und der verpflichtenden Meldung der Verbrauchs- und Resistenzdaten zu Cefepim/Enmetazobactam gemäß § 23 Absatz 4 Infektionsschutzgesetz an die Systemen AVS (Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance) und ARS (Antibiotika-Resistenz-Surveillance) bzw. ARVIA (ARS und AVS – Integrierte Analyse) nun der Einsatz von Reserveantibiotika nachverfolgt werden kann und damit perspektivisch genauere Entwicklungen zu beobachten und abzuleiten sind.</p> | <p>Für die Darstellung der Patientenzahlen des gesamten Anwendungsgebiets (alle Patientengruppen) von Cefepim/Enmetazobactam werden zunächst die Angaben aus dem Beschluss zu Cefiderocol zugrunde gelegt. 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.</p> <p>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.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

| | | |
|-----------------|--|---|
| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |

Literaturverzeichnis

1. (IQWiG) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2024). Cefepim/Enmetazobactam (bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete) - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1c SGB V. Dossierbewertung IQWiG-Bericht Nr 1849. Stand: 05.09.2024 [Zugriff: 25.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7739/2024-06-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Cefepim_Enmetazobactam_D-1080.pdf.
2. GmbH MSD Sharp & Dohme (2022). Stellungnahme MSD zu Cefiderocol (Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger) Vorgangsnummer: 2011-11-15-D-741.

5.3 Stellungnahme der Shionogi GmbH

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 1. Oktober 2024 |
| Stellungnahme zu | Cefepim/Enmetazobactam (Exblifep®) Vorgangsnummer 2024-06-15-D-1080 |
| Stellungnahme von | <i>Shionogi GmbH</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Shionogi GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Präambel</p> <p>Die Shionogi GmbH ist die deutsche Vertretung der Shionogi & Co., Ltd, einem pharmazeutischen Unternehmen mit Hauptsitz in Osaka, Japan, das sich auf die Entwicklung und Produktion von Arzneimitteln in den Schwerpunkten Infektionskrankheiten, Antiinfektiva, Schmerztherapie und Frauengesundheit spezialisiert hat.</p> <p>Mit dem Wirkstoff Cefiderocol (Fetroja®) hat die Shionogi GmbH im Januar 2021 ein neuartiges Antibiotikum auf den deutschen Markt gebracht, das den Status eines Reserveantibiotikums besitzt. In der aktuellen Fachinformation lautet die therapeutische Indikation für Fetroja® [1]:</p> <p>„Fetroja wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.</p> <p>Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Einsatz von Antibiotika sind zu berücksichtigen.“</p> <p>Auch bei der fixen Wirkstoffkombination Cefepim/Enmetazobactam (Exblifep®) handelt es sich um ein als Reserveantibiotikum eingestuftes Antibiotikum, dessen therapeutische Indikation gemäß der aktuellen Fachinformation wie folgt lautet [2]:</p> <p>„Exblifep wird zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen angewendet</p> | <p>Die Anmerkungen zu den Anwendungsgebieten von Fetroja und Exblifep werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Shionogi GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Komplizierte Harnwegsinfektionen (<i>complicated urinary tract infections</i>, cUTI), einschließlich Pyelonephritis - Nosokomiale Pneumonie (<i>hospital-acquired pneumonia</i>, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (<i>ventilator associated pneumonia</i>, VAP) <p>Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, die im Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird.</p> <p>Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Einsatz von Antibiotika sind zu berücksichtigen.“</p> <p>Da die durch diese Indikation beschriebene Patientenpopulation Überschneidungen mit der Zielpopulation von Fetcroja® aufweist, möchte Shionogi im Folgenden zum genannten Verfahren Stellung nehmen.</p> | |
| <p>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation</p> <p>Im Herstellerdossier zur Nutzenbewertung von Exblifep® verweist der pharmazeutische Unternehmer in Modul 3 A, Abschnitt 3.2.3 auf verschiedene frühere Nutzenbewertungsverfahren anderer Reserveantibiotika (Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®), Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta®), Imipenem/Cilastatin/Relebactam (Recarbrio®)), bei denen für die einzelnen Infektionsarten, die auch durch die therapeutische Indikation von Exblifep® umfasst sind, Patientenzahlen hergeleitet wurden ([3], Tabelle 3-20). Im darauffolgenden Abschnitt 3.2.4 des Moduls 3 A nutzt der pharmazeutische Unternehmer für die Herleitung</p> | <p>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</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>der Zielpopulation jedoch nicht die Patientenzahlen der in Abschnitt 3.2.3 referenzierten Nutzenbewertungsverfahren für die Indikationen von Exblifep[®], sondern übernimmt stattdessen die Patientenzahl aus dem G-BA-Beschluss von Fetcroja[®], dessen Anwendungsgebiet mit dem von Exblifep[®] jedoch nicht deckungsgleich ist [4].</p> <p>Sowohl bei Fetcroja[®] als auch bei Exblifep[®] ist der Einsatz auf Infektionen beschränkt, bei denen aufgrund der Resistenzen der Erreger nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Die Indikation von Fetcroja[®] umfasst hierbei die Behandlung <u>jeglicher</u> Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger. Hingegen ist der Einsatz von Exblifep[®] explizit auf einige wenige Infektionsarten beschränkt. Hieraus ergibt sich aus Sicht von Shionogi für den Einsatz von Exblifep[®] zwangsläufig eine gegenüber Fetcroja[®] eingeschränkte Patientenzahl.</p> <p>Für eine grundlegende Einschätzung zum Anteil des durch die Indikation von Exblifep[®] abgedeckten Infektionsgeschehens an der Gesamtheit der relevanten Infektionen kann der Abschlussbericht des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen „Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung 2022“ herangezogen werden [5]. Die Verteilung der nosokomialen Infektionen auf die für Exblifep[®] relevanten Infektionsarten ist in der folgenden Tabelle zusammengefasst:</p> <p>Tabelle 1: Anteil der mit Exblifep[®] therapierbaren Infektionsarten</p> | <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p> |

Stellungnehmer: Shionogi GmbH

| Allgemeine Anmerkung | | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|-------------------|--|
| Infektionsart | Erfasste nosokomiale Infektionen (n) | Anteil (%) | <p>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.</p> <p>Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten daher mit Unsicherheiten behaftet.</p> |
| Alle Infektionen ^a | 3.467 | 100 | |
| Harnwegsinfektionen | 659 | 19,0 | |
| Pneumonien (einschließlich beatmungs-assoziierte Fälle) | 696 | 20,1 | |
| Sekundäre Blutstrominfektionen durch Harnwegsinfektionen | 31 | 0,9 ^b | |
| Sekundäre Blutstrominfektionen durch Pneumonie | 10 | 0,3 ^b | |
| Summe relevanter Infektionen | 1.396 | 40,3 | |
| <p>a: Ohne Infektionen mit Erwerbort „Pfleheim“ (175 Fälle), da im Abschlussbericht von Berechnungen ausgenommen</p> <p>b: Eigene Berechnung</p> <p>Quelle: Tabellen Nr. 14, 15 und 16 aus [5].</p> | | | |
| <p>Wie aus den Daten des Abschlussberichts zur Punktprävalenz nosokomialer Infektionen ersichtlich, decken die drei Infektionsarten des Indikationsgebiets von Exblifep[®] nur etwa 40 % aller nosokomialen Infektionsarten ab. Zu den Infektionsarten, die nicht mit Exblifep[®], jedoch mit Fetcroja[®] behandelt werden können, zählen bspw. postoperative Wundinfektionen, primäre Blutstrominfektionen, systemische und gastrointestinale Infektionen sowie Haut-, Weichteil-, Knochen- und Gelenkinfektionen. Aufgrund des im Gegensatz zu Fetcroja[®] bei Exblifep[®] indikations- statt erregerspezifisch definierten Anwendungsgebiets ergibt sich für Exblifep[®] eine deutlich kleinere Zielpopulation.</p> | | | |

Stellungnehmer: Shionogi GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Auch das IQWiG kommt in seiner Dossierbewertung zu Exblifep® zu der Einschätzung, dass das Anwendungsgebiet von Exblifep® gegenüber Fetcroja® eingeschränkt ist, und schlussfolgert daher: „Insgesamt ist aus den oben genannten Gründen davon auszugehen, dass die wahre Patientenzahl für Cefepim/Enmetazobactam niedriger liegt als die wahre Patientenzahl für Cefiderocol.“ ([6], Seite 6).</p> <p>Aus Sicht der Shionogi GmbH ist die Behauptung des pharmazeutischen Unternehmers, es ergäbe sich „annähernd eine analoge Berechnung der Patientenzahlen wie im Beschluss zu Cefiderocol (Beschluss des G-BA vom 5. Mai 2022)“ ([3], S. 72), nicht sachgerecht. Im Einklang mit der kritischen Einschätzung des IQWiG und mit Verweis auf die präsentierten Daten in Tabelle 1 beträgt die Patientenpopulation für Exblifep® ca. 1.040–2.640 Infektionen (40 % der im Beschluss zu Fetcroja® vom G-BA festgesetzten Patientenzahl).</p> <p>Der Einsatz eines Reserveantibiotikums unterliegt einer strengen Indikationsstellung. In der Konsequenz ergibt sich für den indikationskonformen Einsatz im Rahmen einer qualitätsgesicherten Anwendung auch eine indikationsspezifische Patientenzahl.</p> | <p>Für die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten werden 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.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Shionogi GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | Keine spezifischen Anmerkungen. | |

Literaturverzeichnis

1. Shionogi B.V. (2020): Fetcroja 1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: November 2023 [Zugriff: 25.09.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Advanz Pharma Limited (2024): EXBLIFEP 2 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: März 2024 [Zugriff: 25.09.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Advanz Pharma Germany GmbH (2024): Cefepim/Enmetazobactam (EXBLIFEP®) - Modul 3 A. [Zugriff: 25.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7736/2024_06_12_Modul3A_Cefepim_Enmetazobactam.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): 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) - Cefiderocol (Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger). [Zugriff: 27.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5415/2022-05-05_AM-RL-XII_Cefiderocol_D-741_BAnz.pdf.
5. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) (2023): Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung - 2022 - Abschlussbericht. [Zugriff: 25.09.2024]. URL: https://www.nrz-hygiene.de/files/Projekte/PPS%202022/PPS_2022_Abschlussbericht_Final_Upload.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2024): Cefepim/Enmetazobactam (bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete) - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1c SGB V - Dossierbewertung - IQWiG-Berichte - Nr. 1849. [Zugriff: 25.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7739/2024-06-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Cefepim_Enmetazobactam_D-1080.pdf.

5.4 Stellungnahme der Berlin-Chemie AG

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 02.10.2024 |
| Stellungnahme zu | Cefepim/Enmetazobactam (Exblifep) |
| Stellungnahme von | <i>Berlin-Chemie AG</i> <i>Glienicker Weg 125</i> <i>12489 Berlin</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Berlin-Chemie AG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Hintergrund:</p> <p>Cefepim/Enmetazobactam ist zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen indiziert¹:</p> <ul style="list-style-type: none">- 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. <p>Cefepim/Enmetazobactam wurde gemäß Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 02.05.2024 basierend auf dem Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Abs. 1c Sozialgesetzbuch (SGB) V von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V freigestellt (Gemeinsamer Bundesausschuss 02.05.2024).</p> <p>Am 16.09.2024 hat der G-BA eine vom IQWiG erstellte Bewertung gemäß § 35a Abs. 1c SGB V zu Cefepim/Enmetazobactam (Exblifep) von Advanz Pharma Germany GmbH veröffentlicht. In dieser Bewertung wird detailliert auf die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgenommene Herleitung der Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation</p> | <p>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</p> |

Stellungnehmer: Berlin-Chemie AG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>eingegangen. Der pU legt für die Bestimmung der Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation den G-BA-Beschluss zu Cefiderocol aus dem Jahr 2022 zugrunde. Das IQWiG gibt an, dass das Heranziehen der Patientenzahlen aus dem Beschluss zu Cefiderocol auf einigen Unsicherheiten beruht sowie zu überschätzenden Faktoren führt. Konkret wurden im damaligen Dossier zu Cefiderocol Infektionen durch gramnegative Erreger mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten unabhängig von der Lokalisation der Infektion, operationalisiert entweder über eine verminderte Carbapenemempfindlichkeit oder den Nachweis einer Carbapenemase-Determinante (Ansatz A) bzw. über das Vorliegen von Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen (4MRGN), berücksichtigt (Ansatz B). Dahingegen seien die Anwendungsgebiete von Cefepim/Enmetazobactam auf cUTI, einschließlich Pyelonephritis, HAP, einschließlich VAP, und Bakteriämie, die im Zusammenhang mit einer der genannten Infektionen auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird, beschränkt.</p> <p>Das IQWiG schlussfolgert aufgrund dieser Voraussetzungen, dass die reale Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation für Cefepim/Enmetazobactam niedriger ist als die Patientenzahl für Cefiderocol.</p> <p>In diesem Punkt merkt die Berlin-Chemie AG Folgendes an:</p> <p>Für die Berechnung der Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation im Dossier von Cefiderocol stammt die herangezogene Datenlage aus dem Jahr 2019. Laut des jüngstem Bericht² des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger (NRZ) mit einer Datenlage aus 2022</p> | <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p> |

Stellungnehmer: Berlin-Chemie AG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>ist es einem Zuwachs der verminderten Carbapenemempfindlichkeit bzw. der Nachweise einer Carbapenemase-Determinante von 14,3 % im Vergleich zu 2019 gekommen. Inwiefern der Zuwachs durch den Einfluss der COVID-19-Pandemie auf die Einsendezahlen, gestiegene Hospitalisierungszahlen oder vermehrte Reisetätigkeiten in der Bevölkerung nach Ende der Pandemie beeinflusst wurde, ist nicht aufklärbar. Hervorzuheben ist jedoch, dass vor allem erhebliche Veränderungen der Nachweisraten von Carbapenemasen bei einigen der untersuchten Spezies zu beobachten war. Es bleibt festzustellen, dass die Datenlage zur Resistenzentwicklung und zur Inzidenz der im Anwendungsgebiet liegenden Infektionen sehr heterogen ist und eine genaue Schätzung der Patientenzahlen mit Unsicherheit behaftet ist.</p> | <p>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.</p> <p>Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten daher mit Unsicherheiten behaftet.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Berlin-Chemie AG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |

Literaturverzeichnis

| Nr. | Feldbezeichnung | Text |
|-----|-----------------|---|
| 1 | AU: | Advanz Pharma Germany GmbH |
| | TI: | Fachinformation EXBLIFEP 2 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung |
| | SO: | www.Fachinfo.de [Zugriff: 27.09.2024] |
| 2 | AU: | Pfennigwerth N; Cremanns M; Eisfeld J; Hans J; Anders A; Gatermann SG |
| | TI: | Bericht des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger – Zeitraum 1. Januar 2022 bis 31. Dezember 2022 |
| | SO: | Epid Bull 2023;27:3-10 https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/27_23.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 27.09.2024] |

5.5 Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin e.V. (dagnä)

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 07. Oktober 2024 |
| Stellungnahme zu | Wirkstoff Cefepim/Enmetazobactam (Bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete) |
| Stellungnahme von | <i>Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin e.V. (dagnä)</i> PD Dr. med. Roger Vogelmann und PD Dr. med. Markus Bickel Nürnberger Straße 16 10789 Berlin |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin e.V. (dagnä)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) betont die dringende Notwendigkeit zur Entwicklung neuer Antibiotika. Dabei bezeichnet sie die zunehmende bakterielle Resistenz als "größte und dringendste Gefahr"¹. Die Entwicklung von neuen Antibiotika gegen v.a. multiresistente Bakterien wird allgemein begrüßt, weshalb auch Cefepim/Enmetazobactam als ein Reserveantibiotikum im Sinne des § 35a Abs. 1c Satz 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V bewertet wird und das pharmazeutische Unternehmen (pU) von der Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V freigestellt wurde².</p> <p>Cefepim/Enmetazobactam ist ein Arzneimittel zur Behandlung von komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis, der nosokomialen Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP) sowie einer Bakteriämie, die im Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird².</p> <p>Enmetazobactam ist ein neuartiger beta-Laktamase Inhibitor (BLI), der das Wirkspektrum von Cefepim, einem schon länger zur Verfügung stehendem beta-Laktamase (BL) Antibiotikum, erweitert. Im Vergleich zu anderen BL-Antibiotika zeigt Cefepim bereits eine höhere Stabilität und Resistenz gegenüber dem Abbau durch BL, was in einem erweiterten Wirkspektrum resultiert. Enmetazobactam unterscheidet sich von anderen BLI wie z.B. Tazobactam durch seine Fähigkeit, die Aktivität von beta-</p> | <p>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.</p> <p>Die Angaben zum Wirkmechanismus werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin e.V. (dagnä)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Laktamasen der Klasse A zu hemmen, wobei jedoch keine Wiederherstellung der Aktivität von Beta-Laktamasen der Klassen B, C oder D erfolgt. Im Vergleich zu anderen neuen BLIs weist Enmetazobactam eine limitierte Aktivität auf. Die Analyse von AmpC aus <i>Pseudomonas aeruginosa</i> sowie von OXA 10/48-cl exprimierenden Bakterien der Klasse D ergab, dass Enmetazobactam sowohl von Relibactam als auch von Avibactam übertroffen wird. Zudem konnte für Enmetazobactam keine positive Wirkung gegen KPC- und OXA-48-Isolate <i>in vitro</i> nachgewiesen werden³.</p> <p>Cefepim/Enmetazobactam in der Kombination hat seine Stärken gegen ESBL Klasse A Carbapenemase resistente Enterobacterales und nutzt die Wirkung von Cefepim als Monosubstanz gegen die beta-Laktamase Klasse C (AmpC) aus. Die Kombination der beiden Wirkstoffe zeigt eine Wirkung gegen OXA-48 exprimierende Carbapenem-resistente Erreger (CRE der Klasse D), die aber anderen auf dem Markt verfügbaren BL/BLI-Kombinationen unterlegen ist³.</p> <p>Cefepim/Enmetazobactam kann bei cUTI und Pyelonephritis als wirksame Alternative zu Carbapenemen dienen. Zudem ist davon auszugehen, dass sich das Medikament bei der Behandlung anderer ESBL-positiver Infektionen, wie beispielsweise im Krankenhaus erworbener HAP und VAP, als wirksam erweisen wird. Es ist zu berücksichtigen, dass sich die Einsatzmöglichkeiten von Cefepim/Enmetazobactam als Behandlungsoption im Vergleich zu anderen neuen BL/BLI Kombinationen, welche die antimikrobielle Aktivität gegen CRE und andere komplexe</p> | <p>Cefepim/Enmetazobactam darf bei Erwachsenen</p> <ul style="list-style-type: none"> – zur Behandlung komplizierter Harnwegsinfektionen, einschließlich Pyelonephritis; – zur Behandlung nosokomialer Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie; – zur Behandlung einer Bakteriämie, die im Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird |

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin e.V. (dagnä)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>MDR-Erreger wiederherstellen, auf die Behandlung von ESBL-Infektionen beschränken.</p> <p>Die dagnä begrüßt die Zulassung neuer Antibiotika wie Cefepim/Enmetazobactam zur Behandlung von Infektionen durch (multi-)resistenten Bakterien, da sich hierdurch neue, effektive Therapieoptionen bei potenziellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder zunehmender Resistenzbildungen gegen BL/BLI bisheriger Therapeutika ermöglicht werden. Cefepim/Enmetazobactam muss mehrfach täglich parenteral appliziert werden, so dass ein Großteil der Patient*innen wahrscheinlich stationär behandelt wird. Durch die über den GBA geförderte aktuelle Weiterentwicklung der ambulanten parenteralen Antibiotikatherapie (APAT) kann mit Cefepim/Enmetazobactam eine effektive (Weiter-)Behandlung im ambulanten Bereich gewährleistet werden. Eine ambulante Fortführung der dieser Therapie ist von sehr großen Interesse, da Menschen mit Infektionen durch multi-resistenten Bakterien in den Kliniken räumlich isoliert werden müssen, um die Übertragung auf das behandelnde Krankenhauspersonal und Mitpatient*innen zu verhindern. Eine rasche Überführung in die ambulante Therapie stellt somit eine wichtige Entlastung für die Kliniken und das Gesundheitssystem dar.</p> | <p>ausschließlich angewendet werden, wenn der Nachweis oder in Ausnahmefällen der dringende Verdacht besteht, dass die Infektion durch multiresistente aerobe gramnegative Erreger verursacht und eine Wirksamkeit von Cefepim/Enmetazobactam zu erwarten ist sowie nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.</p> <p>Aufgrund der potenziellen Schwere der Infektionen der vorliegenden Anwendungsgebiete wird im Rahmen der Bewertung davon ausgegangen, dass der Einsatz von Cefepim/Enmetazobactam primär stationär erfolgt.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin e.V. (dagnä)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |

Literaturverzeichnis:

1. Kmietowicz Z. Few novel antibiotics in the pipeline, WHO warns. *BMJ*. 2017;358:j4339. doi:10.1136/bmj.j4339
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cefepim/Enmetazobactam (bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1c SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 04.10.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/G24-15>.
3. Tselepis L, Langley GW, Aboklaish AF, et al. In vitro efficacy of imipenem-relebactam and cefepime-AAI101 against a global collection of ESBL-positive and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 56(1):105925. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105925

5.6 Stellungnahme des vfa - Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 07.10.2024 |
| Stellungnahme zu | Cefepim/Enmetazobactam (Explifep) |
| Stellungnahme von | <i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. September 2024 eine Nutzenbewertung zu Cefepim/Enmetazobactam (Exblifep) von Advanz Pharma Germany GmbH veröffentlicht.</p> <p>Cefepim/Enmetazobactam ist ein Arzneimittel zur Behandlung von komplizierten Harnwegsinfektionen, einschließlich Pyelonephritis, zur Behandlung von nosokomialer Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie sowie zur Behandlung von Erwachsenen mit Bakteriämie, die im Zusammenhang mit einer der genannten Infektionen auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird. Cefepim/Enmetazobactam gilt als Reserveantibiotikum, sodass der pU von der Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie freigestellt wurde. Es wurden vier Dokumente veröffentlicht: die kommentierte Stellungnahme des Robert-Koch-Instituts, eine Bewertung des IQWiG zu den Therapie- und Patientenzahlen, die Entwürfe des G-BA zur Benennung von Kombinationstherapien sowie den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. Unter anderem sieht Letzterer die Anwendung im Rahmen des krankenhauses internen Antibiotic-Stewardship-Programms sowie die Meldung der Verbrauchs- und Resistenzdaten an die Surveillance Systeme AVS und ARS vor, was innerhalb von sechs Monaten ab Inkrafttreten des Beschlusses gewährleistet werden soll.</p> | <p>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.</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Verbrauchs- und Resistenzsurveillance</p> <p>Die Meldung der Verbrauchs- und Resilienzdaten an die zentralen Systeme des RKI (AVS und ARS bzw. ARVIA) ist grundsätzlich zu begrüßen. Beizeiten sollte neu diskutiert werden, ob ein OPS-Code nicht eine bessere, patientenindividuelle Surveillance ermöglicht. Hier hat sich zuletzt in der Anhörung zu Imipenem/Cilastatin/Relebactam, Ceftolozan/Tazobactam sowie Ceftazidim/Avibactam deutlich gezeigt, dass verschiedene Akteure dem offen gegenüberstehen.</p> | <p>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 Surveillancesystemen. Aus diesem Grund soll die Teilnahme der Kliniken, in denen Cefepim/Enmetazobactam angewendet wird, an diesen Systemen angestrebt werden.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |

Literatur:

5.7 Stellungnahme der Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie (ART)

| | |
|-------------------|---------------------------------------|
| Datum | << 7.Oktober.2024 >> |
| Stellungnahme zu | << Cefepim_Enmetazobactam/Explifep >> |
| Stellungnahme von | <<Kommission ART >> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Kommission ART

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Cefepim/Enmetazobactam ist ein neues Breitspektrum-Antibiotikum, das eine Kombination aus Cefepim, einem bekannten Cephalosporin der sogenannten 4. Generation mit dem neuen Penicillansäuresulfon-Betalaktamase-Inhibitor Enmetazobactam darstellt. Enmetazobactam bindet an β-Laktamasen und verhindert die Hydrolyse von Cefepim. Es ist wirksam gegen Extended-Spektrum Betalaktamasen (ESBL) der Klasse A (z.B. CTX-M u.a.) sowie gegenüber der Oxacillinase OXA-48, einer in Deutschland bei Enterobacterales häufigen Carbapenemase. Enmetazobactam hemmt die Carbapenemase KPC der Klasse A nicht zuverlässig und hemmt nicht die Metallo-Betalaktamasen (z.B. NDM, VIM etc.). Wie Cefepim ist Cefepim/Enmetazobactam wirksam gegen <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, nicht aber gegenüber <i>Acinetobacter baumannii</i> und <i>Stenotrophomonas</i> spp.</p> <p>Damit ist das Wirkspektrum von Cefepim/Enmetazobactam am ehesten mit dem Wirkspektrum der Carbapeneme vergleichbar, mit der Einschränkung, dass es nicht gegen <i>Acinetobacter baumannii</i> und die meisten Anaerobier wirkt. Anders als die Carbapeneme ist Cefepim/Enmetazobactam jedoch wirksam gegenüber Carbapenem-resistenten Enterobacterales, deren Resistenz auf dem Vorhandensein einer OXA-48 Betalaktamase beruht, die bei ca. 11% aller gegenüber Carbapenem-resistenten Enterobacterales nachweisbar ist (1).</p> <p>Cefepim/Enmetazobactam gehört damit zur Gruppe der Carbapenem-sparenden Breitspektrumantibiotika. Da der Einsatz von Cefepim/Enmetazobactam allerdings fast ausschließlich auf die gezielte Therapie von Infektionen mit OXA-48 Betalaktamase bildenden Enterobacterales beschränkt werden wird, ist ein mit geringerem Einsatz von Carbapenemen einhergehender verminderter antibiotischer Selektionsdruck zur Verhin-</p> | <p>Die Angaben zum Wirkmechanismus und Wirkspektrum werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Cefepim/Enmetazobactam darf bei Erwachsenen</p> <ul style="list-style-type: none">– zur Behandlung komplizierter Harnwegsinfektionen, einschließlich Pyelonephritis; |

Stellungnehmer: Kommission ART

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| derung der Ausbreitung von Carbapenem-resistenten Enterobacterales kaum zu erwarten. | <ul style="list-style-type: none">– zur Behandlung nosokomialer Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie;– zur Behandlung einer Bakteriämie, die im Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird <p>ausschließlich angewendet werden, wenn der Nachweis oder in Ausnahmefällen der dringende Verdacht besteht, dass die Infektion durch multiresistente aerobe gramnegative Erreger verursacht und eine Wirksamkeit von Cefepim/Enmetazobactam zu erwarten ist sowie nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Kommission ART

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|--|
| S. 4 5. Abschnitt | <p>Anmerkung:</p> <p>Eine kalkulierte (empirische) Anwendung von Cefepim/Enmetazobactam ohne Erregernachweis sollte nur in besonderen Ausnahmefällen erfolgen. Dazu zählen eine bekannte Resistenzproblematik in der Behandlungseinrichtung bzw. bei einer Verlegung aus einer Einrichtung mit einer bekannten Resistenzproblematik sowie bei fehlendem Therapieansprechen gegenüber einer Standardantibiotikatherapie bei einer schwerwiegenden Infektion und dringendem Verdacht, dass die Infektion durch multiresistente aerobe gramnegative Erreger verursacht und eine Wirksamkeit von Cefepim/Enmetazobactam zu erwarten ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine kalkulierte (empirische) Anwendung von Cefepim/Enmetazobactam ohne Erregernachweis sollte nur in besonderen Ausnahmefällen erfolgen. Dazu zählt eine bekannte Resistenzproblematik durch OXA-48 bildende Carbapenem-resistente Enterobacterales in der Behandlungseinrichtung bzw. bei einer Verlegung aus einer Einrichtung mit dieser spezifischen Resistenzproblematik.</p> | <p>In den 'Hinweisen zum Erregernachweis' wird bereits auf die Notwendigkeit einer mikrobiologischen Diagnostik hingewiesen. Bei adäquatem Einsatz als gezielte Therapie bei sensiblen Keimen wird eine zusätzliche Erfassung der Carbapenemasen in der qualitätsgesicherten Anwendung in Hinblick auf Auswirkungen auf die Resistenzsituation nicht als notwendig erachtet.</p> |

Stellungnehmer: Kommission ART

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Da diese Situation (hohe Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Infektion mit OXA-48 bildenden Carbapenem-resistenten Enterobacterales) nur sehr selten vorliegen dürfte (s.u.), ist zu überlegen, den ganzen Abschnitt zu streichen.</p> <p>Begründung: Die Formulierung „bekannte Resistenzproblematik“ ist viel zu vage, auch eine bekannte hohe Prävalenz von MRSA oder VRE oder ein hoher Anteil von ESBL-Bildnern bei Enterobacterales stellt eine Resistenzproblematik dar, ist aber keine Indiktion für den empirischen Einsatz von Cefepim/Enmetazobactam. Bei Verdacht auf resistente Enterobacterales wird man aufgrund des weitgehend überlappenden Wirkspektrums empirisch in der Regel ein Carbapenem einsetzen, es sein denn man vermutet aufgrund früherer molekularbiologischer Untersuchungen das Vorhandensein von Carbapenem-resistenten Enterobacterales, bei denen die Carbapenem-Resistenz auf OXA-48 zurückzuführen ist. Vermutet man dagegen das Vorhandensein von Metallo-Betalaktamasen produzierenden Enterobacterales, ist Cefepim/Enmetazobactam unwirksam, und in dieser Situation wird man Cefiderocol bevorzugen.</p> | <p>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.</p> |

Stellungnehmer: Kommission ART

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|--|
| | | |
| S. 4 6. Abschnitt | <p>Anmerkung: Cefepim/Enmetazobactam darf nicht angewendet werden, sofern der Erreger eine Sensibilität gegenüber anderen Antibiotika (ohne Reservestatus) aufweist, es sei denn, andere Antibiotika können nicht angewendet werden, beispielsweise wegen Kontraindikationen oder zu erwartender schwerer Komplikationen.</p> <p>Kommentar: Diese richtige Einschränkung des Einsatzes von Cefepim/Enmetazobactam mit der Konsequenz, dass das Reserveantibiotikum nur bei Nachweis von Enterobacterales mit einer OXA-48 Betaaktamase eingesetzt werden kann, lässt Zweifel aufkommen an der vom PU vorgenommenen Schätzung der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. OXA-48 ist zwar die häufigste Carbapenemase bei Carbapenem-resistenten Enterobacterales, sie kommt allerdings nur bei ca. 11% aller Carbapenem-resistenten Enterobacterales vor (1).</p> | <p>Insbesondere vor dem Hintergrund des restriktiven Einsatzes von Cefepim/Enmetazobactam im Rahmen der qualitätsgesicherten Anwendung kann sich eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.</p> <p>Für die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten werden 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</p> |

Stellungnehmer: Kommission ART

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|--|--|
| | | sind – abweichend vom vorliegenden Anwendungsgebiet – auch unkomplizierte Harnwegsinfektionen enthalten. |
| S. 4 6. Abschnitt | <p>Anmerkung:</p> <p>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.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Kommission ART empfiehlt, diesen Satz zu streichen oder auf die Verbrauchsdaten zu beschränken.</p> <p>Begründung:</p> <p>Die Dokumentation der Resistenzdaten zu Cefepim/Enmetazobactam soll den möglichen Einfluss des therapeutischen Einsatzes von Cefepim/Enmetazobactam auf die Resistenzentwicklung dieser Substanz untersuchen. Dies erscheint ein wenig</p> | |

Stellungnehmer: Kommission ART

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>erfolgversprechender Ansatz zu sein, da hiermit nur wenige und damit keine repräsentativen Daten zur Empfindlichkeit von Cefepim/Enmetazobactam in Deutschland zu erwarten sind (pro Therapieeinsatz ein Datensatz, 1-2 Datensätze pro Krankenhaus pro Jahr). Sinnvoller wäre eine systematische Testung von Cefepim/Enmetazobactam durch das Nationale Referenzzentrum für gramnegative Krankenhauserreger von allen dort eingegangenen Isolaten.</p> | <p>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. Aus diesem Grund soll die Teilnahme der Kliniken, in denen Cefepim/Enmetazobactam angewendet wird, an diesen Systemen angestrebt werden.</p> |

Literaturverzeichnis

1. Pfennigwerth N, Cremanns M, Einfeld J, Hans J, Anders A, Gatermann SG: Bericht des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger – Zeitraum 1. Januar 2022 bis 31. Dezember 2022. Epid Bull 2023;27:3-10 | DOI 10.25646/11589

5.8 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO)

| | |
|-------------------|--------------------------|
| Datum | 7. Oktober 2024 |
| Stellungnahme zu | Cefepim / Enmetazobactam |
| Stellungnahme von | <i>DGHO, AGIHO</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AGIHO Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>1. Zusammenfassung</p> <p>Das Verfahren zu Cefepim / Enmetazobactam erfolgt im Rahmen seines Status als Reserveantibiotikum, entsprechend den Regelungen des § 35a Abs. 1c Satz 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V. Der pharmazeutische Unternehmer ist von der Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen freigestellt.</p> <p>Cefepim / Enmetazobactam ist zugelassen zur Behandlung von folgenden Infektionen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten (Pat.):</p> <ul style="list-style-type: none">- Komplizierte Harnwegsinfektionen durch gram-negative Pathogene, einschl. Pyelonephritis- Nosokomiale Pneumonie- Bakteriämie im Zusammenhang mit einer der beiden, oben genannten Infektionen <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Aufgrund des Status eines Reserveantibiotikums wurde für Cefepim / Enmetazobactam kein Dossier mit Unterlagen für eine Bewertung des Zusatznutzens eingereicht.• Zur Bewertung von Cefepim / Enmetazobactam liegen die folgenden, publizierten Daten vor:<ul style="list-style-type: none">○ In einer randomisierten Studie bei 1041 Pat. mit komplizierten Harnwegsinfektionen durch gram-negative Pathogene führte Cefepim / Enmetazobactam bei 79,1% zur Heilung der Infektion mit mikrobiologischer Eradikation gegenüber 58,9% der Pat., die Piperacillin / Tazobactam erhielten.○ In einer pharmakokinetischen Studie bei 20 gesunden Freiwilligen zeigte sich eine hohe Gewebspenetration in der Lunge. Diese Ergebnisse waren die Grundlage der Zulassung von Cefepim / Enmetazobactam bei Pat. mit nosokomialer Pneumonie. | <p>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.</p> |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AGIHO Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Cefepim / Enmetazobactam ist gut verträglich, die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist sehr niedrig mit 4,3% bei Cefepim / Enmetazobactam gegenüber 3,7% bei Piperacillin / Tazobactam). <p>Die Einordnung von Cefepim / Enmetazobactam als Reserveantibiotikum zur Behandlung von komplizierten Harnwegsinfekten ist mit den vorliegenden Daten gut vereinbar. Für darüber hinaus gehende Indikationen liegen keine klinischen Daten vor.</p> | |
| <p>2. Einleitung</p> <p>Infektionen gehören zu den häufigsten Komplikationen maligner Erkrankungen und antineoplastischer Therapie. Das Risiko für bakterielle Infektionen nach Chemotherapie wird im Wesentlichen durch die Tiefe und Dauer der Neutropenie definiert, aber auch durch andere Parameter der Immunsuppression, von prädisponierenden Faktoren und spezifischen Aspekten der Tumortherapie beeinflusst [1, 2]. Infektiöse Komplikationen treten z. B. bei ca. 90% der Pat. nach Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation auf [3]. Da immunsupprimierte Pat. ein hohes Letalitätsrisiko bei schweren Infektionen aufweisen, ist eine adäquate Antibiotikatherapie essenziell. Für die Behandlung mit multiresistenten Erregern besteht ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf.</p> | <p>Die Angaben werden zur Kenntnis genommen.</p> |
| <p>3. Stand des Wissens</p> <p>Antibiotika-Resistenz ist in den letzten Jahrzehnten ein zunehmendes, weltweites Problem geworden. Mechanismen der Resistenz sind vielfältig [4-6]. Die Entwicklung neuer Antibiotika, die auch bei multiresistenten Erregern wirksam sind, ist von hoher Wichtigkeit. Die Entwicklungsnotwendigkeit neuer Medikamente wurde wissenschaftlich und politisch gefordert.</p> <p>Eines der auf dieser Grundlage neu entwickeltes Medikament ist Cefepim / Enmetazobactam. Es handelt sich um die Kombination aus Cefepim, einem Cephalosporin der vierten Generation, und dem β-Lactamase-Inhibitor Enmetazobactam. Der Inhibitor stellt die Wirkung von Cefepim gegen β-Lactamase-produzierende gramnegative Erreger wieder her. Die Kombination Cefepim / Enmetazobactam ist <i>in vitro</i></p> | |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AGIHO Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie

| <p>Allgemeine Anmerkung</p> | <p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------------|---|---|-------------------------|------------|------------------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------------|--------------|------------|---|
| <p>gegen ESBL- und AmpC-produzierende Enterobacterales sowie Pseudomonas aeruginosa aktiv und zeigt eine gute Wirkung gegen Klasse-D-Carbapenemase produzierende Erreger, insbesondere OXA-48 produzierende Enterobacterales.</p> <p>EXBLIFEP® ist eine Fixdosis-Kombination aus Cefepim 2 g und Enmetazobactam 0,5 g zur intravenösen Verabreichung</p> <p>Das Design der Zulassungsstudie war auf Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Cefepim / Enmetazobactam gegenüber Piperacillin/Tazobactam ausgelegt. Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien zum Einsatz von Cefepim / Enmetazobactam sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Cefepim / Enmetazobactam bei Pat. mit komplizierten Harnwegsinfekten</p> <table border="1" data-bbox="163 834 1379 1125"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Pat.</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>klinische Heilung²</th> <th>Mikrobiologische Eradikation³</th> <th>Mortalität⁴</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ALLIUM [6]</td> <td>Komplizierte Harnwegsinfekte</td> <td>Piperacillin / Tazobactam</td> <td>Cefepim / Enmetazobactam</td> <td>1041 (1:1)⁵</td> <td>88,9 vs 92,5⁶</td> <td>64,9 vs 82,9</td> <td>0,6 vs 0,6</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N – Anzahl Pat.; ² an Tag 14, in %; ³ an Tag 14, in %; ⁴ in %; ⁵ Verhältnis der Randomisierung; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;</p> | Studie | Pat. | Kontrolle | Neue Therapie | N ¹ | klinische Heilung ² | Mikrobiologische Eradikation ³ | Mortalität ⁴ | ALLIUM [6] | Komplizierte Harnwegsinfekte | Piperacillin / Tazobactam | Cefepim / Enmetazobactam | 1041 (1:1) ⁵ | 88,9 vs 92,5 ⁶ | 64,9 vs 82,9 | 0,6 vs 0,6 | <p>Die Angaben zum Wirkmechanismus werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Studienergebnisse werden zur Kenntnis genommen; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht zu bewerten.</p> |
| Studie | Pat. | Kontrolle | Neue Therapie | N ¹ | klinische Heilung ² | Mikrobiologische Eradikation ³ | Mortalität ⁴ | | | | | | | | | | |
| ALLIUM [6] | Komplizierte Harnwegsinfekte | Piperacillin / Tazobactam | Cefepim / Enmetazobactam | 1041 (1:1) ⁵ | 88,9 vs 92,5 ⁶ | 64,9 vs 82,9 | 0,6 vs 0,6 | | | | | | | | | | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AGIHO Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| | <p>4. Dossier und Bewertung von Cefepim / Enmetazobactam entfällt</p> | |
| | <p>5. Kombinationstherapie Cefepim / Enmetazobactam wird in sich als Fixkombination, aber nicht in fester Kombination mit anderen Arzneimitteln gegeben.</p> | |
| | <p>6. Diskussion Die deskriptive Darstellung der Daten aus der internationalen, randomisierten, kontrollierten Studie ALLIUM zum Vergleich der Wirksamkeit von Cefepim / Enmetazobactam vs Piperacillin / Tazobactam zeigt die Nicht-Unterlegenheit von Cefepim / Enmetazobactam [6]. Im Kontext von Zulassung und Nutzenbewertung sind zu diskutieren: <u>Wirksamkeit bei komplizierten Harnwegsinfekten</u></p> | <p>Die Angaben werden zur Kenntnis genommen; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht zu bewerten.</p> |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AGIHO Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Bei der mikrobiologischen Eradikation ergeben sich Hinweise auf eine Überlegenheit von Cefepim / Enmetazobactam. Die 5 häufigsten Erreger waren</p> <ul style="list-style-type: none"> - Escherichia coli - Klebsiella pneumoniae - Proteus mirabilis - Pseudomonas aeruginosa - Enterobacter cloacae <p>Die Daten der Zulassungsstudie zeigen, dass Cefepim / Enmetazobactam dem Piperacillin / Tazobactam bei komplizierten Harnwegsinfekten nicht unterlegen ist.</p> <p><u>Wirksamkeit bei nosokomialen Pneumonien</u></p> <p>Die Zulassung für die EU beruht auf dem pharmakokinetischen Nachweis der guten Penetration Cefepim / Enmetazobactam in Lungengewebe. Daten einer vergleichenden klinischen Studie liegen nicht vor. Aus klinischer Sicht ist eine Wirksamkeit von Cefepim / Enmetazobactam bei nosokomialen Pneumonien plausibel. Das Fehlen vergleichender, klinischer Daten machen eine Bewertung und eine Einordnung in Therapieempfehlungen schwierig bis unmöglich. Bei einer multiresistenten, nosokomialen Pneumonie mit <i>in vitro</i> nachgewiesener Empfindlichkeit ist der Einsatz von Cefepim / Enmetazobactam gerechtfertigt.</p> | <p>Cefepim/Enmetazobactam darf bei Erwachsenen</p> <ul style="list-style-type: none"> – zur Behandlung komplizierter Harnwegsinfektionen, einschließlich Pyelonephritis; – zur Behandlung nosokomialer Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie; – zur Behandlung einer Bakteriämie, die im Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird <p>ausschließlich angewendet werden, wenn der Nachweis oder in Ausnahmefällen der dringende Verdacht besteht, dass die Infektion durch multiresistente aerobe gramnegative Erreger verursacht und eine Wirksamkeit von Cefepim/Enmetazobactam zu erwarten ist sowie nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.</p> |

Literaturverzeichnis

1. Claßen, A.Y., et al. Bakterielle infektionen und Pneumocystis jiroveci Pneumonie Prophylaxe. Onkopedia, DGHO, 2021.
2. Heinz, W., et al. Fieber unbekannter Genese (FUO) bei neutropenischen Patienten. Onkopedia, 2018.
3. Christopheit, M., et al. Infektiöse Komplikationen nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation. Onkopedia, DGHO, 2021.
4. Bassetti M, Larosa B, Vena A, Gicobbe DR: Novel agents in development for the treatment of resistant Gram-negative infections. Expert Rev Anti Infect Ther 2024, Sept 26: 1-12, 2024. DOI: [10.1080/14787210.2024.2407068](https://doi.org/10.1080/14787210.2024.2407068)
5. Liu PY, Ko WC, Lee WS et al.: In vitro activity of cefiderocol, cefepime/enmetazobactam, cefepime/zidebactam, eravacycline, omadacycline, and other comparative agents against carbapenem-non-susceptible Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii isolates associated from bloodstream infection in Taiwan between 2018-2020. J Microbiol Immunol Infect 55:888-895, 2022. DOI: [10.1016/j.jmii.2021.08.012](https://doi.org/10.1016/j.jmii.2021.08.012)
6. Kaye KS, Belley A, Barth P et al.: Effect of Cefepime/Enmetazobactam vs Piperacillin/Tazobactam on Clinical Cure and Microbiological Eradication in Patients With Complicated Urinary Tract Infection or Acute Pyelonephritis: A Randomized Clinical Trial. JAMA 328:1304-1314, 2022. DOI: [10.1001/jama.2022.17034](https://doi.org/10.1001/jama.2022.17034)
7. Das S, Fitzgerald R, Ullah A et al.: Intrapulmonary Pharmacokinetics of Cefepime and Enmetazobactam in Healthy Volunteers: Towards New Treatments for Nosocomial Pneumonia. Antimicrob Agents Chemother 65:e01468-20, 2020. DOI: [10.1128/AAC.01468-20](https://doi.org/10.1128/AAC.01468-20)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Cefepim/Enmetazobactam

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 28. Oktober 2024
von 10.00 Uhr bis 10.20 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Advanz Pharma Germany GmbH**:

Herr Polifka

Frau Kirschler

Frau Prof. Dr. Dietrich

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin e. V. (dagnä)**:

Herr PD Dr. Vogelmann

Herr PD Dr. Bickel

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) + Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO)**:

Herr PD Dr. Christopeit

Herr Dr. Stemler

Angemeldeter Teilnehmender der **Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie**:

Herr Prof. Dr. Seifert

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Sitte

Frau Yearley

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Shionogi GmbH**:

Herr Danzl

Frau Knorr-Hendreich

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Berlin-Chemie AG**:

Frau Dr. Templin

Frau Dr. Thoma

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Einen wunderschönen guten Morgen aus dem herbstlichen Berlin, meine sehr geehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es ist Montag, 10 Uhr, Anhörungstag, und ich begrüße Sie herzlich dazu. Mein Name ist Jörg Niemann. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied im G-BA und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel. Ich vertrete heute Herrn Hecken bei der Anhörung.

Die heutige Anhörung bezieht sich auf die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Cefepim/Enmetazobactam. Es handelt sich um ein Reserveantibiotikum zur Behandlung folgender Infektionen bei Erwachsenen: komplizierte Harnwegsinfektionen, nosokomiale Pneumonie einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien und Bakteriämie im Zusammenhang mit den oben genannten Infektionen.

Basis ist das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Advanz Pharma Deutschland GmbH. Da es sich um ein Reserveantibiotikum handelt, gilt der Zusatznutzen als belegt. Die heutige Anhörung bezieht sich auf die Vorgaben zur qualitätsgesicherten Anwendung, für die der G-BA einen Entwurf vorgelegt hat. Dazu sind schriftliche Stellungnahmen eingegangen vom pharmazeutischen Unternehmer, der Deutschen Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin e. V., dagnä, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie, DGHO, und der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie, AGIHO, der Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie, ART, dem RKI sowie von weiteren pharmazeutischen Unternehmern: der Berlin Chemie AG, MSD Sharp Dome GmbH, Shionogi GmbH und des vfa.

Wie Sie wissen, wird bei den Anhörungen immer ein Wortprotokoll geführt. Dazu muss ich jetzt die Teilnehmer feststellen. Ich rufe Sie auf und Sie bestätigen bitte, dass Sie anwesend sind. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten anwesend sein: Herr Polifka, Frau Kirschler und Frau Professor Dr. Dietrich, für die Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin Herr PD Dr. Vogelmann und Herr PD Dr. Bickel, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie Herr PD Dr. Christopeit und Herr Dr. Stemler, für MSD Sharp & Dohme Frau Sitte

(Frau Yearley, MSD Sharp & Dohme: Sie ist heute nicht anwesend.)

und Frau Yearley, für Shionogi Herr Danzl und Frau Knorr-Hendreich, für Berlin-Chemie Frau Dr. Templin und Frau Dr. Thoma sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist sonst noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann kommen wir zum Gegenstand der Anhörung. Zunächst erhält der pharmazeutische Unternehmer die Gelegenheit, einzuführen, und danach werden Fragen zu den hier aufgeworfenen Themen ermöglicht. Ich erteile dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort. Wer möchte für Sie sprechen?

Herr Polifka (Advanz): Ich stelle gerade fest, dass bei mir die Stummschaltung alle paar Sekunden aktiviert wird. Ich hoffe, man kann mich trotzdem gut hören.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Polifka, jetzt können wir Sie gut hören.

Herr Polifka (Advanz): Okay, dann hoffe ich, dass es so bleibt. Ansonsten müssen wir schauen, wie es weitergeht. – Vielen Dank, Herr Niemann. Sehr geehrte Damen und Herren, mein Name ist Jürgen Polifka. Ich bin als Senior Director Global Market Access bei Advanz Pharma tätig.

Lassen mich noch meine beiden anwesenden Kolleginnen vorstellen: vonseiten unserer medizinischen Abteilung Frau Britta Kirschler, unser Medical Advisor für die Antibiotika, und für die Bearbeitung des Dossiers mitverantwortlich Frau Professor Dietrich vom Institut für evidenzbasierte Positionierung im Gesundheitswesen.

Wir sprechen heute über ein neues Medikament für die Therapie von nosokomialen Pneumonien und komplizierten Harnwegsinfektionen, das heißt über Harnwegsinfektionen, die insbesondere bei älteren bettlägerigen Patienten mit Blasenkathetern, Diabetes, chronischen Nierenerkrankungen oder auch nach Transplantationen auftreten. Häufig kommt es hier zu Mischinfektionen mit unterschiedlichen Erregern, von denen einige gegen die üblichen Antibiotika resistent sind. Viele dieser gramnegativen Erreger produzieren Betalaktamasen, häufiger auch sogenannte Extended Spectrum Betalaktamasen, abgekürzt ESBL, wodurch Cephalosporine und Penicilline im Wesentlichen unwirksam werden, und es muss auf Kombinationen der genannten Produkte mit Betalaktamase-Inhibitoren zurückgegriffen werden.

Im Krankenhaus wird hier häufig Piperacillin/Tazobactam eingesetzt. Das zeigt jedoch zunehmend hohe Resistenzraten, gerade gegen die ESBL. Somit bleiben uns nur noch die Carbapeneme, die früher als letzte Option galten. Da die Carbapeneme in den letzten Jahren auch immer häufiger eingesetzt wurden, finden wir hier zunehmend Carbapenem-Resistenzen durch Carbapenemasen wie KPC, die Metallo-Betalaktamasen oder vom OXA-Typ. Selbst neuere Antibiotika oder auch Kombinationen zeigen schon erste Resistenzen, obwohl sie noch nicht so lange auf dem Markt sind.

Mit Cefepim/Enmetazobactam stellen wir nun eine neue Therapieoption zur Verfügung. Enmetazobactam hat eine gute Wirksamkeit gegen ESBL, und Cefepim ist stabil gegen die Hydrolyse durch OXA-48 und AmpC-Beta-Lactamasen. In Kombination zeigen diese Substanzen daher eine gute Wirksamkeit gegen die Keime, die ESBL, OXA-48 oder AmpC exprimieren, und häufig treten diese in verschiedenen Kombinationen miteinander auf. Mit Cefepim/Enmetazobactam erweitern wir somit das Angebot an Reserveantibiotika und reduzieren damit den Selektionsdruck bei den genannten Reserveantibiotika.

Lassen Sie mich noch klar darauf hinweisen, dass Exblifep ausschließlich für den klinischen Einsatz gedacht ist. Es muss alle acht Stunden über einen Zeitraum von zwei Stunden an etwa sieben bis zehn Tagen intravenös verabreicht werden, ein Setting, das sicherlich ambulant kaum zu realisieren ist. Wir sind davon überzeugt, dass Explifep für viele Patienten einen direkten Mehrwert durch eine verbesserte Wirksamkeit bei nosokomialen Pneumonien oder komplizierten Harnwegsinfekten durch multiresistente Erreger darstellt, aber auch indirekt für die Krankenhäuser in ihrer Gesamtheit durch die verlangsamte Resistenzentwicklung gegenüber hochwirksamen Antibiotika einen Vorteil bietet. – Wir freuen uns auf die nun folgende Diskussion. Vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Polifka. Dann beginne ich mit der Fragerunde: Ich habe eine Frage an die Kliniker. In der qualitätsgesicherten Anwendung zu Reserveantibiotika wird üblicherweise auf die besonderen Bedingungen bei kalkulierter Therapie hingewiesen. Aus den schriftlichen Stellungnahmen geht hervor, dass Cefepim/Enmetazobactam insbesondere bei bestimmten Carbapenemase-produzierenden Erregern, also erst nach einer spezifischen Testung, einzusetzen ist. Sind Situationen denkbar, in denen dennoch ein Einsatz von Cefepim-Enmetazobactam ohne vorherige Resistenzbestimmung denkbar ist? Wer möchte antworten?

Herr PD Dr. Christopeit (DGHO+AGIHO): Ich rede einfach mal, ich habe meine Hand gehoben, aber ich sehe keine Situation.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Das war Herr Christopeit.

Herr PD Dr. Christopeit (DGHO+AGIHO): Ja. Wir sind generell sehr zurückhaltend, Reserveantibiotika außerhalb von Resistenztestungen anzuwenden und würden das hier wahrscheinlich auch nicht machen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Christopeit. Gibt es vonseiten der Kliniker weitere Anmerkungen dazu? – Herr Professor Seifert.

Herr Prof. Dr. Seifert (Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie): Ich stimme meinem Vorredner zu, dass es nahezu keine Situationen gibt. Eine Ausnahme wäre vielleicht, wenn ich auf einer Intensivstation einen Ausbruch mit einem OXA-48-produzierenden Enterobakterium habe und bei einem Patienten plötzliche Verschlechterungen und Handlungsnotwendigkeit sehe. Das wäre für mich eine seltene mögliche Indikation für den empirischen Einsatz. Aber im Prinzip gilt, dass es die extreme Ausnahme ist.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Gibt es weitere Wortmeldungen? – Herr Stemler stimmt dem ebenfalls zu. Danke schön. Wenn es dazu keine weiteren Hinweise gibt, eröffne ich hiermit die allgemeine Fragerunde. Wer möchte? – Frau Ludwig.

Frau Dr. Ludwig: Wir haben eine Frage bezüglich der Patientenzahlen, die ich zunächst an den pharmazeutischen Unternehmer stelle. Die Berechnungen der Patientenzahlen in Ihrem Dossier beruhen auf den Zahlen von dem Beschluss zu Cefiderocol aus dem Jahr 2022. Die Zahlen in dem Cefiderocol-Beschluss bezogen sich auf Zahlen aus KISS-Systemen und aus Zahlen vom RKI aus dem Jahr 2019. Jetzt ist es zum einen so, dass Cefiderocol ein wesentlich breiteres Anwendungsgebiet hat, und zum Zweiten, dass die Zahl aus dem Jahr 2019 nicht mehr ganz aktuell ist. Deshalb wäre die Frage, ob Sie neuere Zahlen vorlegen könnten, also aktuellere Zahlen, und ob Sie spezifisch für die zugelassenen Anwendungsgebiete eine Möglichkeit sehen.

Herr Polifka (Advanz): Ich würde die Frage an Frau Professor Dietrich weitergeben, die beim Dossier daran gearbeitet hat.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Gern. – Frau Professor Dietrich.

Frau Prof. Dr. Dietrich (Advanz): Die Quantifizierung der Zielpopulation erfolgte in Analogie zu anderen Antibiotika, die auch im Bereich der gramnegativen Erreger aktiv sind. Das heißt, wir haben hier das Rad nicht neu erfinden wollen. Wir übernehmen diese Zahl von 2.600 bis 6.600 Patienten, die in der Praxis niedriger liegen wird. Es ist klar, die Zielpopulation ist generell ein theoretisches Konstrukt. Es versucht, die Größe der Zulassungspopulation zu quantifizieren und hier in dem Fall die Größe der Population, die bei einem verantwortungsbewussten Einsatz eines Reserveantibiotikums vielleicht in der Praxis entsteht. Die tatsächliche Größe der Zielpopulation, Frau Ludwig, da gebe ich Ihnen Recht, dürfte definitiv geringer sein. Primär geeignet ist das Präparat für Patienten, bei denen gleichzeitig ESBL und OXA-48 vorliegen. Wir haben hierzu aber noch keine Quantifizierung vorgenommen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Professor Dietrich. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Ludwig, Sie haben eine Nachfrage.

Frau Dr. Ludwig: Genau. Ich stelle diese Frage an die klinischen Stellungnehmer. Ich glaube, das RKI ist jetzt nicht da, deshalb würden wir das weitergeben. Es wurde angemerkt, dass die Behandlung auf Infektionen mit Keimen mit OXA-48-Betalaktamasen eingeschränkt werden sollte. Die Frage wäre, ob es dazu belastbare Zahlen im Anwendungsgebiet bezüglich der Patientenzahlen gibt oder auch alternative Zahlen, wie sie in einer Stellungnahme aus dem Abschlussbericht des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen angegeben waren, natürlich auch die Frage neuerer RKI-Daten. Sehen Sie eine Möglichkeit, konkretere Zahlen vorzulegen?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Wer möchte darauf antworten?

Frau Knorr-Hendreich (Shionogi): Vielleicht dürfen wir etwas dazu sagen, wenn sich von den Fachgesellschaften niemand positioniert.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Ja, gerne, Frau Knorr-Hendreich.

Frau Knorr-Hendreich (Shionogi): Frau Dr. Ludwig, wir haben, sage ich einmal, diese neueren Daten recherchiert, haben sozusagen Advanz die Arbeit ein wenig abgenommen. Es gibt den Abschlussbericht des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen von 2023. Die erheben Daten aus dem Jahr 2022. Wir haben uns einmal die Mühe gemacht und das Therapiegebiet von Explifeb mit der Gesamtzahl der nosokomialen Infektionen verglichen und für Harnwegsinfektionen, Pneumonien, sekundäre Blutstrominfektionen durch Harnwegsinfektionen sowie sekundäre Blutstrominfektionen durch Pneumonie eine Gesamtzahl von 1.396 Infektionen ermittelt. Das entspricht 40,3 Prozent der Patientenzahl von Cefiderocol, die hier zugrunde gelegt worden ist. Wenn man diese 40,3 Prozent auf die Zahl von Cefiderocol anwendet, kommt man auf eine entsprechende Patientenzahl von 1.040 bis 2.640 Fälle.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. Noch einmal die Frage an die Kliniker: Können Sie dazu noch etwas ergänzend ausführen? – Das ist nicht der Fall. Dann darf ich um weitere Fragen bitten. Herr Christopeit.

Herr PD Dr. Christopeit (DGHO+AGIHO): Ich habe die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, ob geplant ist, die Zahl der 20 gesunden Probanden und Probandinnen, bei denen das Medikament in die Lunge gegangen ist, über Wirksamkeitsapproximationen zu ergänzen, ob im sauren Milieu einer pneumonischen Lunge dieses Medikament, insbesondere der Tazobactam-Betalaktamase-Inhibitionszusatz, wirken wird. Ich glaube, da könnte eine Ergänzung dem Medikament noch ein wenig Rückenwind verleihen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Christopeit.

Frau Kirschler (Advanz): Sehr gerne würde ich dazu antworten. Es ist korrekt dargestellt, dass die Zulassung für die HAP-VAP-Indikationen aufgrund von PK-PD-Studien stattgefunden hat. Es ist keine weitere klinische Studie in diesem Bereich angedacht, aber natürlich werden Real World Data in dem Bereich gesammelt.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Frau Kirschler. Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann sind wir schon am Ende unserer Anhörung. Ich darf den pharmazeutischen Unternehmer bitten, aus seiner Sicht eine zusammenfassende abschließende Wertung abzugeben. Wer möchte das machen? – Herr Polifka, bitte.

Herr Polifka (Advanz): Vielen Dank. Ja, viel ist jetzt nicht dazugekommen. Ich denke, wir stimmen der Aussage von Herrn Professor Seifert und den anderen Kollegen eindeutig zu. Für die kalkulierte Initialtherapie sehen wir hier wirklich keinen Raum. Wir denken, dass das nur nach ausführlicher Testung und Genotypisierung erfolgen wird. Vielen Dank an Frau Knorr mit der Kalkulation der Patientenzahlen, wie Frau Professor Dietrich schon gesagt hatte. Wir denken, dass die Cefiderocol-Zahl deutlich zu hoch ist und rechnen mit deutlich geringeren Patientenzahlen, die es tatsächlich sind. Das ist nur theoretisch möglich. Aufgrund der Situation, dass mehrere Produkte theoretisch eingesetzt werden können, ist eine gewisse kompetitive Situation entstanden. Insofern wird das sicherlich deutlich unter 1.000 bleiben. Das ist unsere Einschätzung als Firma. – Vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Polifka. Damit sind wir am Ende unserer Anhörung. Ich bedanke mich bei Ihnen für Ihre Beiträge, insbesondere bei den Klinikern für die Hinweise. Wir werden das, was wir heute erörtert haben, im Unterausschuss weiter diskutieren und bewerten und dann zu den entsprechenden Ergebnissen kommen. Damit schließe ich die Anhörung. Ich wünsche Ihnen einen guten weiteren Start in die Woche und einen schönen Herbst. Alles Gute bis dahin. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 10:20 Uhr