



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Cefiderocol

Vom 5. Mai 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	10
4.	Verfahrensablauf.....	10
5.	Beschluss	12
6.	Anhang	17
6.1.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	17
B.	Bewertungsverfahren	21
1.	Bewertungsgrundlagen	21
1.1	Entwurf der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	21
2.	Bewertungsentscheidung.....	25
2.1	Nutzenbewertung	25
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	26
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	27
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	32
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	33
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	33

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	35
5.1	Stellungnahme der Shionogi GmbH.....	35
5.2	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG.....	48
5.3	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	55
5.4	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....	60
5.5	Stellungnahme von Prof. Dr. Wichman, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf 75	
5.6	Stellungnahme von Dr. Molitor, Dr. Hischebeth und Prof. Dr. Hörauf, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Universitätsklinikum Bonn.....	80
5.7	Stellungnahme von Prof. Dr. Weigand, Uniklinikum Heidelberg.....	91
5.8	Stellungnahme von Prof. Dr. Pletz, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.....	96
5.9	Stellungnahme der Kommission-Antiinfektiva, Resistenz und Therapie des Robert Koch-Instituts.....	103
5.10	Stellungnahme der ADKA - Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e.V. 119	
5.11	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO) und der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO).....	124
5.12	Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa).....	133
D.	Anlagen.....	137
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	137

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 21. Oktober 2021 entschieden, dass der pharmazeutische Unternehmer im Nutzenbewertungsverfahren für das Arzneimittel Fetcroja mit dem Wirkstoff Cefiderocol 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 Fetcroja mit dem Wirkstoff Cefiderocol zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger um ein Reserveantibiotikum i.S.d § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V handelt.

Der Wirkstoff Cefiderocol wurde am 15. Januar 2021 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Auf den am 16. Juli 2020 eingegangenen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen Reserveantibiotikastatus gemäß § 35a Absatz 1c SGB V hat der G-BA das Antragsverfahren mit Beschluss vom 20. August 2020 ausgesetzt. Dies hatte zur Folge, dass die Pflicht zur Übermittlung des Dossiers nach 5. Kapitel § 11 VerfO zeitlich

befristet ausgesetzt wurde. Die Aussetzung endete drei Monate nach Inkrafttreten der auf Grundlage des § 35a Absatz 1c Satz 4 SGB V angepassten Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) und nach Veröffentlichung der vom Robert-Koch-Institut (RKI) im Einvernehmen mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bestimmten Kriterien zur Einordnung als Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 5 SGB V. Der pharmazeutische Unternehmer wurde verpflichtet, spätestens mit Ablauf des Tages an dem die Aussetzung endet, eine Antragsbegründung nach Maßgabe der angepassten Regelungen in der VerfO auf Grundlage der Kriterien des RKI nach § 35a Absatz 1c Satz 5 SGB V einzureichen. Bei Einreichung der Antragsbegründung wurde Wiedereinsetzung in den vorigen Stand mit Wirkung für den Zeitpunkt der erstmaligen Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V gewährt. Mit Schreiben vom 6. August 2021 begründete der pharmazeutische Unternehmer seinen Antrag. Mit Beschluss vom 21. Oktober 2021 über die Freistellung gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V wurde der pharmazeutische Unternehmer aufgefordert, bis zum 1. Februar 2022 ein Dossier beim G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 3 VerfO einzureichen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 3. November 2021 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. November 2021.

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 G21-33) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cefiderocol (Fetroja) gemäß Fachinformation

Fetroja wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. Mai 2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zusatznutzen des Arzneimittels

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cefiderocol wie folgt bewertet:

Erwachsene mit Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, bei denen nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen

Der Zusatznutzen gilt als belegt.

Begründung:

Für das Arzneimittel Fetroja mit dem Wirkstoff Cefiderocol wurde mit Beschluss vom 21. Oktober 2021 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.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Cefiderocol ist zugelassen zur Anwendung bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.

Der Zusatznutzen von Cefiderocol wird wie folgt bewertet:

Erwachsene mit Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, bei denen nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen

Der Zusatznutzen gilt als belegt.

Für das Arzneimittel Fetroja mit dem Wirkstoff Cefiderocol wurde mit Beschluss vom 21. Oktober 2021 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 bzw. 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).

Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag G21-33) zugrunde gelegt. Die Berechnung erfolgt über zwei unterschiedliche Ansätze auf Basis von Daten des RKI bzw. der KISS (Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System)-Erregersurveillance, jeweils für das Jahr 2019.

Bei der Berechnung wurden die begrenzten Behandlungsmöglichkeiten über das Vorliegen einer Carbapenemresistenz abgebildet. Da das Anwendungsgebiet die begrenzten Behandlungsmöglichkeiten nicht näher spezifiziert, führt das Vorgehen zu Unsicherheiten.

Darüber hinaus wird die Herleitung anhand von Infektionsfällen mit verschiedenen einzelnen Erregern vorgenommen. Da Patientinnen und Patienten auch mehrfach oder mit mehr als einem Erreger infiziert sein können, kann die Anzahl der Patientinnen und Patienten auch geringer sein als die Anzahl der Fälle.

Weitere Unsicherheiten ergeben sich aus unterschiedlichen Operationalisierungen der Carbapenemresistenz in den beiden Datengrundlagen, aus der ausschließlichen Berücksichtigung nosokomialer Infektionen bei Betrachtung der Pseudomonas-aeruginosa-Infektionen. Die Übertragung des Anteils der Erwachsenen an der Gesamtbevölkerung auf die Anzahl von Infektionen mit bestimmten Erregern bzw. auf die Anzahl vollstationärer Fälle kann aufgrund der ungleichen Altersverteilung vollstationärer Fälle gegenüber der Gesamtbevölkerung zu einer Unterschätzung führen. Zudem führt die Verwendung von Anteilswerten der Daten des ITS-KISS-Moduls zu Unsicherheiten, da hier nur die intensivmedizinischen Fälle, nicht aber alle stationären Patientinnen und Patienten berücksichtigt sind.

Dien Patientenzahlen sind daher insgesamt als unsicher zu bewerten.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Zu den Hinweisen zur Anwendung

Es wird auf die Vorgaben der Zulassung verwiesen. Die Anforderung, dass Cefiderocol nur bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger angewendet werden darf, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, ergibt sich direkt aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet (Abschnitt 4.1 der Fachinformation). Die Abschnitt 4.2 der Fachinformation zu entnehmende Empfehlung bezieht sich auf die ärztliche Rücksprache, die in den folgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung konkretisiert wird.

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 angemessenen Erfahrung in der Behandlung von Infektionskrankheiten mit multiresistenten Erregern haben muss. Die Formulierung „bei Nichtverfügbarkeit“ verdeutlicht in diesem Zusammenhang die besondere Bedeutung des Bereiches der Infektiologie.

Zu den Hinweisen zum Erregernachweis

Grundsätzlich ist Cefiderocol nicht im Rahmen einer kalkulierten (empirischen) Therapie anzuwenden. Das zugelassene Anwendungsgebiet setzt die Kenntnis des Erregers voraus. Auch in den genannten Ausnahmefällen ist die Infektion mit einem multiresistenten aeroben gramnegativen Erreger zumindest wahrscheinlich. Den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen war zu entnehmen, dass in der Regel spätestens nach 72 Stunden ein Erregernachweis erwartet werden kann. 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 Cefiderocol 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 (siehe S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus, Update 2018) in Frage.

Gemäß § 23 Abs. 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.² Aus diesem Grund soll die Teilnahme der Kliniken, in denen Cefiderocol angewendet wird, an diesen Systemen angestrebt werden.

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

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

Sollte bisher keine Teilnahme erfolgen, so ist zumindest für das Reserveantibiotikum Cefiderocol die Meldung der Daten an die genannten Systeme vorzunehmen. Hierfür wird eine Übergangsfrist von 6 Monaten als angemessen angesehen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2022).

Cefiderocol ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur als Klinikpackung abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach derzeit nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird – abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe – der Einkaufspreis der Klinikpackung zzgl. des Mehrwertsteuersatzes von 19 % zu Grunde gelegt.

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 zzgl. Mehrwertsteuer berechnet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cefiderocol	3 x täglich	5 -21	1	5 -21

Verbrauch:

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

Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die Anwendung von Cefiderocol kann bis zu 21 Tage erforderlich sein.

Es wurden die in der Fachinformation empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cefiderocol	2 g	3 x 2 g	6 x 1 g	5 - 21	30 x 1 g - 126 x 1 g

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Taxe-Klinik-EK)	Mehrwertsteuer (19%)	Kosten des Arzneimittels
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cefiderocol 1 g	10 PIK	1 500 €	285 €	1 785 €
Abkürzungen: PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates				

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2022

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 entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten 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 (z.B. 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.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei Antibiotika- und Virustatika-haltigen Infusionslösungen von maximal 39 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für

die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Am 3. November 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cefiderocol beim G-BA eingereicht.

Der Entwurf der Anforderungen an eine Qualitätsgesicherte Anwendung des G-BA wurde am 15. Februar 2022 zusammen mit der Stellungnahme des Robert Koch-Instituts und 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 9. März 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 28. März 2022 statt.

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. April 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Mai 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	30. November 2021 14. Dezember 2021 1. Februar 2022	Beratung zum Entwurf der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung
Unterausschuss Arzneimittel	21. Dezember 2021	Entwurf der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung; Benachrichtigung des RKI und des BfArM
Unterausschuss Arzneimittel	8. Februar 2022	Entwurf der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung unter Berücksichtigung der Stellungnahme des Robert-Koch-Instituts

AG § 35a	15. März 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	28. März 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. April 2022 20. April 2022	Beratung über die Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. April 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. Mai 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)::

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Cefiderocol (Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger)**

Vom 5. Mai 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Mai 2022 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 19. Mai 2022 (BAnz AT 15.06.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Cefiderocol wie folgt ergänzt:**

Cefiderocol

Beschluss vom: 5. Mai 2022
In Kraft getreten am: 5. Mai 2022
BANz AT 28.06.2022 B4

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. April 2020):

Fetroja wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. Mai 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels

Für das Arzneimittel Fetroja mit dem Wirkstoff Cefiderocol wurde mit Beschluss vom 21. Oktober 2021 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.

Erwachsene mit Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, bei denen nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen

Zusatznutzen von Cefiderocol:

Der Zusatznutzen gilt als belegt.

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

Erwachsene mit Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, bei denen nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen

ca. 2 600 – 6 600 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 Fetcroja (Wirkstoff: Cefiderocol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 03.12.2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fetcroja-epar-product-information_de.pdf

Cefiderocol darf nur bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, angewendet werden.

Vor dem Einsatz von Cefiderocol 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.

Patienten mit anamnestisch bekannter Überempfindlichkeit gegen Carbapeneme, Penicilline oder andere Betalactam-Antibiotika können auch überempfindlich gegen Cefiderocol sein. Vor Einleitung einer Cefiderocol-Therapie sollte sorgfältig abgeklärt werden, ob in der Vergangenheit Überempfindlichkeitsreaktionen auf Betalactam-Antibiotika aufgetreten sind. Bei Auftreten einer schweren allergischen Reaktion muss die Behandlung mit Fetcroja sofort abgesetzt werden und es muss eine angemessene Notfallbehandlung eingeleitet werden.

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 Cefiderocol 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.

Cefiderocol 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 Cefiderocol 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)³ erfolgen.

Die Behandlungseinrichtung oder Klinik muss eine lokale Freigaberegulung für den Einsatz von Cefiderocol 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. Sofern bisher keine Teilnahme erfolgt, ist dennoch die Meldung der Verbrauchs- und Resistenzdaten zu Cefiderocol spätestens binnen sechs Monaten ab Inkrafttreten dieses Beschlusses an die genannten Systeme zu gewährleisten. Bis zu einer Teilnahme 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: 11.04.2022):

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsenen mit Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, bei denen nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cefiderocol	5 355,00 € – 23 205,00 €

Kosten der Klinikpackung zzgl. der Mehrwertsteuer von 19% (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

³ Siehe S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus, Update 2018: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-001l_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02.pdf

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Behandlungstag	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Cefiderocol	Zuschlag für die Herstellung einer antibiotika- und virustatikahaltigen Infusionslösung	39 €	3	15 – 63	585 € – 2 457 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 5. Mai 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 5. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses 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)

Vom 5. Mai 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Mai 2022 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 19. Mai 2022 (BAnz AT 15.06.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Cefiderocol wie folgt ergänzt:

Cefiderocol

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. April 2020):

Fetroja wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. Mai 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels

Für das Arzneimittel Fetroja mit dem Wirkstoff Cefiderocol wurde mit Beschluss vom 21. Oktober 2021 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 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. Bei dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V hat der G-BA Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Reserveantibiotikums unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Resistenzsituation festzulegen.

Erwachsene mit Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, bei denen nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen

Zusatznutzen von Cefiderocol:

Der Zusatznutzen gilt als belegt.

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

Erwachsene mit Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, bei denen nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen

ca. 2 600 bis 6 600 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 Fetroja (Wirkstoff: Cefiderocol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Dezember 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fetroja-epar-product-information_de.pdf

Cefiderocol darf nur bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, angewendet werden.

Vor dem Einsatz von Cefiderocol 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.

Patienten mit anamnestisch bekannter Überempfindlichkeit gegen Carbapeneme, Penicilline oder andere Betalactam-Antibiotika können auch überempfindlich gegen Cefiderocol sein. Vor Einleitung einer Cefiderocol-Therapie sollte sorgfältig abgeklärt werden, ob in der Vergangenheit Überempfindlichkeitsreaktionen auf Betalactam-Antibiotika aufgetreten sind. Bei Auftreten einer schweren allergischen Reaktion muss die Behandlung mit Fetcroja sofort abgesetzt werden und es muss eine angemessene Notfallbehandlung eingeleitet werden.

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 Cefiderocol 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.

Cefiderocol 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 Cefiderocol 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)¹ erfolgen.

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

Die Restriktionsmaßnahmen sind schriftlich zu formulieren und zu erläutern.

Die Verbrauchs- und Resistenzsurveillance gemäß § 23 Absatz 4 des Infektionsschutzgesetzes 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. Sofern bisher keine Teilnahme erfolgt, ist dennoch die Meldung der Verbrauchs- und Resistenzdaten zu Cefiderocol spätestens binnen sechs Monaten ab Inkrafttreten dieses Beschlusses an die genannten Systeme zu gewährleisten. Bis zu einer Teilnahme 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: 11. April 2022):

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, bei denen nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cefiderocol	5 355,00 € – 23 205,00 €

Kosten der Klinikpackung zzgl. der Mehrwertsteuer von 19 % (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

¹ Siehe S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus, Update 2018: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-001_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02.pdf



Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Behandlungstag	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Cefiderocol	Zuschlag für die Herstellung einer antibiotika- und virustatikahaltigen Infusionslösung	39 €	3	15 – 63	585 € – 2 457 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 5. Mai 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 5. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Für das Arzneimittel Fetcroja mit dem Wirkstoff Cefiderocol wurde mit Beschluss vom 21. Oktober 2021 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.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 3. November 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Cefiderocol 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 15. Februar 2022 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

Wirkstoff: Cefiderocol

Versendet an RKI und BfArM: 21. Dezember 2021

Cefiderocol

Zugelassenes Anwendungsgebiet – (Stand April 2020)

Fetroja wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Einsatz 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 21. Oktober 2021 entschieden, dass der pharmazeutische Unternehmer im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cefiderocol von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V freigestellt wird. Bei Cefiderocol 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. November 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat das erforderliche Dossier nach § 35a SGB V dem G-BA zum 15. November 2021 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 Fetcroja (Wirkstoff: Cefiderocol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 03.12.2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fetcroja-epar-product-information_de.pdf

Cefiderocol darf nur bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, angewendet werden.

Cefiderocol wurde in Studien nur eingesetzt bei: komplizierten Harnwegsinfektionen, beatmungsassoziierte Pneumonie, verschiedene andere Formen von nosokomialer Pneumonie (HAP, Hospital-Acquired Pneumonia; HCAP, Healthcare-Associated Pneumonia), Sepsis und Bakteriämie, darunter Patienten, bei denen kein primärer Infektionsherd identifiziert werden konnte.

Vor dem Einsatz muss Rücksprache mit einer/einem Ärztin/Arzt oder einer/einem Fachexpertin/Fachexperten für die Antibiotikatherapie gehalten werden, der/die angemessene Erfahrung mit der Behandlung von Infektionskrankheiten mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten hat. Dies kann ein/e Facharzt/Fachärztin für Infektiologie oder ein/e Arzt/Ärztin mit Erfahrung in der Behandlung von Infektionskrankheiten sein.

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

Patienten mit anamnestisch bekannter Überempfindlichkeit gegen Carbapeneme, Penicilline oder andere Betalactam-Antibiotika können auch überempfindlich gegen Cefiderocol sein. Vor Einleitung einer Cefiderocol-Therapie sollte sorgfältig abgeklärt werden, ob in der Vergangenheit Überempfindlichkeitsreaktionen auf Betalactam-Antibiotika aufgetreten sind.

Bei Auftreten einer schweren allergischen Reaktion muss die Behandlung mit Fetcroja sofort abgesetzt werden und es muss eine angemessene Notfallbehandlung eingeleitet werden.

Hinweise zum Erregernachweis

Das Reserveantibiotikum darf nur im Rahmen einer gezielten Therapie eingesetzt werden: vor der Anwendung ist grundsätzlich der Erreger und die Erregersensibilität mittels Blut- oder Gewebekultur nachzuweisen.

Eine Therapie ohne Erregernachweis könnte allenfalls in besonderen Ausnahmefällen gerechtfertigt sein, in denen aufgrund einer in der Behandlungseinrichtung bekannten Resistenzproblematik nicht von einer Sensibilität der Erreger gegenüber anderen Antibiotika auszugehen ist. Die Probengewinnung zum Erregernachweis hat dann vor Therapiebeginn zu erfolgen und die Therapie ist bei vorliegendem Antibiogramm falls notwendig anzupassen.

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

Hinweise zur Durchführung

Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Einsatz von Antibiotika sind zu berücksichtigen. Cefiderocol soll in den lokal verfügbaren Behandlungsleitlinien und Regelungen der Maßnahmen zum restriktiven Antibiotikaeinsatz und in der Verbrauchs-Surveillance berücksichtigt werden.

Diese Vorgabe ist durch den Einsatz von Cefiderocol im Rahmen von Regelungen der Arzneimittelkommission des Krankenhauses, im Rahmen des hausinternen Antibiotic-Stewardship-Programms (ABS)⁴ oder zumindest durch Überwachung einer nach § 23 Abs. 8 Infektionsschutzgesetz qualifizierten Person / eines hygienebeauftragten Arztes umzusetzen. Das Vorhandensein einer Antiinfektialiste *per se* ohne Einbindung von Restriktionsmaßnahmen, indikationsbezogener Behandlungsempfehlungen und Verbrauchs- und Resistenzsurveillance ist kein geeignetes ABS-Werkzeug oder Einschränkungswerkzeug.

Die Behandlungseinrichtung oder Klinik muss eine lokale Freigaberegung für den Einsatz von Cefiderocol in der jeweiligen Behandlungseinrichtung vorsehen.

Die Grundsätze der Antibiotika-Therapie des Robert-Koch-Instituts sind zu beachten (letzter Zugriff: 03.12.2021):

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

⁴ Siehe S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus, Update 2018: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-001l_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02.pdf

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



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cefiderocol (Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Cefiderocol
- **Handelsname:** Fetcroja
- **Therapeutisches Gebiet:** Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Shionogi GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.11.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.02.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 09.03.2022
- **Beschlussfassung:** Anfang Mai 2022
- **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 2021-11-15-D-741)

Modul 1

(pdf 298,61 kB)

Modul 2

(pdf 693,15 kB)

Modul 3

(pdf 1,02 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.02.2022 veröffentlicht:

Entwurf der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

(pdf 142,05 kB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cefiderocol (Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger) - Gemeinsame
Stellungnahme des RKI im Einvernehmen mit dem BfArM

(pdf 243,06 kB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(pdf 419,58 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 09.03.2022
 - Mündliche Anhörung: 28.03.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 21.03.2022 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:

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

(doc 57,50 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 Ärztesellschaften 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 **09.03.2022** 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 - Cefiderocol - 2021-11-15-D-741*). 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 beigelegt 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 wird am 28.03.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 21.03.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Mai 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cefiderocol (Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger) - Gemeinsame

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 16.07.2020 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 28. März 2022 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Cefiderocol**

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
Shionogi GmbH	09.03.2022
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	23.02.2022
MSD SHARP & DOHME GmbH	08.03.2022
Pfizer Pharma GmbH	09.03.2022
Prof. Dr. Wichman, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)	07.03.2022
Dr. Molitor, Dr. Hischebeth und Prof. Dr. Hörauf Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Universitätsklinikum Bonn	09.03.2022
Prof. Dr. Weigand, Uniklinikum Heidelberg	09.03.2022
Prof. Dr. Pletz, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.	09.03.2022
Kommission-Antiinfektiva, Resistenz und Therapie, Robert Koch-Institut	09.03.2022
ADKA - Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e.V.	09.03.2022
DGHO, AGIHO (verfristet)	10.03.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	09.03.2022

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
Shionogi GmbH						
Frau Berthold	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Kölling	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Wassermann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Herr Fischer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Weller	ja	nein	nein	nein	nein	nein
MSD SHARP & DOHME GmbH						
Frau Biereth	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Zeier	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Pfizer Pharma GmbH						
Herr Dr. Rauchensteiner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Schweizer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Prof. Dr. Wichman, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)						
Herr Prof. Dr. Wichman	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Dr. Molitor, Dr. Hischebeth und Prof. Dr. Hörauf Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Universitätsklinikum Bonn						
Herr Prof. Dr. Hörauf	nein	nein	nein	ja	nein	ja
Herr Dr. Molitor	ja	nein	ja	ja	ja	nein
Prof. Dr. Weigand, Uniklinikum Heidelberg						
Herr Prof. Dr. Weigand	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Prof. Dr. Pletz, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.						
Herr Prof. Dr. Pletz	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Kommission-Antiinfektiva, Resistenz und Therapie, Robert Koch-Institut						
Frau Prof. Dr. Abele-Horn	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Friedrichs	nein	nein	ja	nein	nein	nein
ADKA - Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e.V.						
-	-	-	-	-	-	-
DGHO, AGIHO (verfristet)						
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Shionogi GmbH

Datum	09.03.2022
Stellungnahme zu	Cefiderocol/Fetcroja®
Stellungnahme von	Shionogi GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Shionogi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Allgemeines</i></p> <p>Antimikrobielle Resistenz stellt weltweit ein zunehmendes Problem dar. Seit Jahren werden dringend neue Antibiotika gefordert. Auch in Deutschland sind steigende Resistenzraten bei bestimmten gramnegativen Erregern und zunehmend 4MRGN Erregern zu beobachten (RKI 2012; Mischnik et al. 2015; Noll und Eckmanns 2018). Der Bedarf an neuen Antibiotika, die bei diesen Erregern wirksam sind, ist hoch und dringend. Das pharmazeutische Unternehmen Shionogi forscht auf diesem Gebiet und hat den Wirkstoff Cefiderocol entwickelt, das erste Siderophor-Cephalosporin zur Anwendung gegen aerobe gramnegative Bakterien bei begrenzten Therapiemöglichkeiten.</p> <p>In Deutschland widmen sich neben der pharmazeutischen Industrie verschiedene Stakeholder der Herausforderung. Die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie hat, zusammen mit ihren Kooperationspartnern, die Antibiotic Stewardship Initiative ins Leben gerufen. Unter Antibiotic Stewardship (ABS) versteht man den rationalen und verantwortungsvollen Einsatz von Antibiotika – durch den Nachweis einer bakteriellen Infektion, die Wahl des geeigneten Antibiotikums, Anpassung der Therapiedauer, Dosierung und Form der Antibiotika-Gabe. Ziel ist, die Patienten/innen bestmöglich zu behandeln und gleichzeitig zu verhindern, dass Selektionsprozesse und Resistenzen bei den Bakterien auftreten.</p> <p>Das Robert-Koch-Institut (RKI) hat Kriterien entwickelt, auf deren Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ein neues</p>	<p>Für das Arzneimittel Fetcroja mit dem Wirkstoff Cefiderocol wurde mit Beschluss vom 21. Oktober 2021 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</p>

Stellungnehmer: Shionogi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Antibiotikum als Reserveantibiotikum einstufen kann. Zudem listet das RKI relevante bakterielle Erreger mit Resistenzen auf, beispielsweise den Carbapenem-resistenten <i>Pseudomonas aeruginosa</i>.</p> <p>Der G-BA hat im Jahr 2021 das Verfahren geregelt, über das neue Reserveantibiotika im Rahmen der Nutzenbewertung bewertet werden. Dies beinhaltet die Freistellung von der Verpflichtung ein vollständiges Dossier vorzulegen. Nach der neuen Regelung soll ein pharmazeutischer Unternehmer spätestens vier Monate vor Markteintritt eines neu zugelassenen Antibiotikums den Status des Reserveantibiotikums beim G-BA beantragen. Die im Antrag geforderten Angaben ermöglichen dem G-BA, den Reservestatus eines neuen Antibiotikums entsprechend den RKI-Kriterien festzustellen. Stuft der G-BA das Arzneimittel als Reserveantibiotikum ein, gilt der Zusatznutzen als belegt.</p> <p>Mit Cefiderocol ist ein neues Reserveantibiotikum entwickelt worden, welches gegen ein sehr breites Spektrum gramnegativer Bakterien, einschließlich der Weltgesundheitsorganisation (WHO)-Problemerreger <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Acinetobacter baumannii</i> und Enterobacterales, wirksam ist und damit einen hohen therapeutischen Bedarf deckt. Cefiderocol ist somit das erste Antibiotikum, das gegen alle drei WHO-Problemerreger wirksam ist.</p> <p>Cefiderocol ist seit dem 23.04.2020 von der Europäischen Kommission bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, zugelassen (EC 2020; EMA 2020a; Shionogi 2020). Cefiderocol weist damit eine pathogen spezifische Indikation gemäß EMA/844951/2018 Rev. 3 auf.</p>	<p>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</p> <p>Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. April 2020): Fetcroja wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.</p>

Stellungnehmer: Shionogi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß § 35a Abs. 1c SGB V und 5. Kapitel § 15a Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA ist Cefiderocol basierend auf den Kriterien des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und RKI mit dem Bescheid vom 21.10.2021 der Status als Reserveantibiotikum bescheinigt worden (RKI 2021; G-BA 2021).</p> <p>Am 15.02.2022 wurden das Dossier zu Cefiderocol und der Entwurf der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung veröffentlicht.</p> <p>Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf den Entwurf der Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung des G-BA als auch die Einschätzung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Patientenpopulation.</p> <p><i>Cefiderocol</i></p> <p>Cefiderocol ist das weltweit erste zugelassene Siderophor-Cephalosporin-Antibiotikum. Durch die gezielt entwickelte Struktur des Moleküls lassen sich Resistenzmechanismen überwinden. Cefiderocol vereint bewährte Elemente anderer Cephalosporine mit einem innovativen Catechol-Siderophor. Dank Letzterem besitzt das Antibiotikum einen einzigartigen Mechanismus des Zelleintritts - über das bakterieneigene Eisenaufnahmesystem. Bekannte Resistenzmechanismen wie die Veränderungen der Porinkanäle, Überexpression von Effluxpumpen und Abbau durch β-Lactamasen, greifen im Fall von Cefiderocol nicht. Deswegen ist Cefiderocol bei multiresistenten gramnegativen Erregern hoch wirksam und wirkt selbst bei Erregern, die bereits gegen andere Reserveantibiotika resistent sind (Longshaw et al. 2020).</p>	<p>Die Angaben zum Wirkmechanismus werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Shionogi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Cefiderocol wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (Fachinformation). Der Wirkstoff ist gegen gramnegative Erreger, auch entsprechend der Einstufung der für Deutschland adaptierten Erregerliste des RKI (Erregerliste gemäß § 35a Abs. 1c S. 6 SGB V) (RKI 2021) wirksam und deckt den therapeutischen Bedarf für die wirksame und sichere Behandlung von Infektionen durch 4MRGN-Erreger. Seine Wirksamkeit hat Cefiderocol in zahlreichen klinischen Studien (Portsmouth et al. 2018; Bassetti et al. 2020; Wunderink et al. 2020) sowie mittels in-vitro Daten (Hackel et al. 2017; Hackel et al. 2018; Karlowsky et al. 2019; Kazmierczak et al. 2019; Kresken et al. 2020; Longshaw et al. 2020) und Fallberichten erfolgreich demonstriert und ist selbst bei Erregern wirksam, die gegen andere Reserveantibiotika bereits resistent sind (Longshaw et al. 2020).</p>	<p>Dem Antrag auf Freistellung von der Nutzenbewertung wegen Reservestatus nach § 35a Abs. 1c SGB V wurde stattgegeben, da die vom pharmazeutischen Unternehmen zur Verfügung gestellten Informationen hinreichen, um die Einordnung des Wirkstoffes Cefiderocol als Reserveantibiotikum gemäß 5. Kapitel, § 15a VerfO zu begründen.</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)
Seite 4 Zeilen 12 bis 14	<p>Anmerkung:</p> <p>Stellungnahme zum Entwurf der Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung des G-BA</p> <p>Cefiderocol wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (Fachinformation). Shionogi stimmt dem G-BA zu, dass Cefiderocol situativ restriktiv eingesetzt werden muss. Eine mikrobiologische Diagnostik für die erreger-spezifische und patienten- und infektions-individuelle Therapie ist sinnvoll und erforderlich.</p> <p>Die Auswahl der adäquaten Antibiotikatherapie muss patientenindividuell unter Berücksichtigung des lokalen Erregerspektrums, der lokalen Resistenz, des Risikos für Infektionen mit multiresistenten Erregern (MRE) gemäß allgemein anerkanntem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und der Erregersensibilität getroffen werden (With et al. 2018).</p> <p>Zu Beginn der ersten Symptome bzw. der Behandlung der Infektion ist der zugrundeliegende Erreger in der Regel meist noch nicht bekannt. Daher ist eine mikrobiologische Diagnostik für die erreger-</p>	<p>Cefiderocol darf nur bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, angewendet werden.</p> <p>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.</p>

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)
	<p>spezifische und patienten- und infektions-individuelle, gezielte Therapie erforderlich.</p> <p>Oft dauert die mikrobiologische Diagnostik allerdings mehrere Tage und ist nicht immer erfolgreich (Syal et al. 2017; Bodmann et al. 2019).</p> <p>Es gibt jedoch im klinischen Alltag einzelne Situationen, bei denen in Hinblick auf klinische Faktoren möglichst schnell und daher auch ohne Erregernachweis gehandelt werden muss. Die kalkulierte Therapie spielt hier eine wichtige Rolle, wenn ein schneller Behandlungserfolg erzielt oder die Infektion unter Kontrolle gehalten werden muss und nur begrenzt Informationen zur Verfügung stehen. Dies gilt insbesondere für kritisch kranke Patienten/innen und Infektionen mit hoher Letalität wie z.B. Bakteriämie bzw. einer Sepsis, einer nosokomialen Pneumonie oder einer akuten Verschlechterung des Zustands des/der Patienten/in, bei denen eine Therapie möglichst schnell eingeleitet werden sollte (Villegas und Lyon 2018). Für die Patienten/innen besteht in diesen Fällen keine Option zu warten oder eine unzureichende oder unwirksame Therapie zu initiieren, da dringend eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes erwirkt werden muss. Es konnte gezeigt werden, dass die Mortalität bei Patienten/innen mit inadäquater oder verzögerter Therapie deutlich höher ist als bei Patienten/innen mit initial adäquater Antibiotikatherapie (Zasowski</p>	<p>Eine kalkulierte (empirische) Anwendung von Cefiderocol 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.</p>

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>et al. 2020). Eine verzögerte oder ineffektive Therapie ist beispielsweise bei der Behandlung einer beatmungsassoziierten Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP) mit einer Mortalität von 64 % im Vergleich zu einer Mortalität von 29 % bei einer rechtzeitigen, effektiven Therapie assoziiert (Luna 2006).</p> <p>Sobald der Erreger identifiziert ist, sollte bei einer kalkuliert gestarteten Therapie eine Deeskalationsstrategie in Betracht gezogen werden, die eine Änderung der Antibiotika-Behandlung hin zu einem gezielteren und weniger breiten Vorgehen zum Ziel hat (Bodmann et al. 2019).</p> <p>Für die Anwendung von Cefiderocol muss gemäß Fachinformation zuvor Rücksprache mit einem Arzt gehalten werden, der angemessene Erfahrung mit der Behandlung von Infektionskrankheiten hat (Abschnitt 4.2 der Fachinformation) (Shionogi 2020). Zusätzlich sind die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Einsatz von Antibiotika zu berücksichtigen (Abschnitt 4.1 der Fachinformation, sowie Summary RMP Abschnitt I) (EMA 2020b). Insbesondere die S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ thematisiert hierbei schwerpunktmäßig die Anforderungen an ABS in Deutschland (With et al. 2018).</p>	<p>Die kalkulierte Therapie ist in der Regel nach maximal 72 Stunden, bei vorliegendem Antibiotogramm, falls notwendig, anzupassen.</p> <p>Vor dem Einsatz von Cefiderocol 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.</p>

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Keine	
Seite 13 Tabelle 1	Anmerkung: Stellungnahme zur Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen von Cefiderocol des IQWiG Shionogi stimmt der Einschätzung des IQWiG zu. Die Schätzung der Anzahl der Fälle in der GKV-Zielpopulation ist aufgrund verschiedener methodischer Aspekte, wie z. B. die eingeschränkte Übertragbarkeit von Anteilswerten in einzelnen Berechnungsschritten und unterschiedlichen Operationalisierungen zur Carbapenem-Resistenz, mit Unsicherheit behaftet. Um die Patientenzahlen, die epidemiologische Lage und den Einsatz von Antibiotika besser abschätzen zu können, ist eine größere Transparenz und ein größeres Wissen zur infektiologischen Lage in Deutschland nötig. Die Surveillance des RKI ist derzeit noch nicht flächendeckend implementiert. Obwohl ein hoher Bedarf besteht, existiert aktuell kein geeignetes Messinstrument, welches die Häufigkeit und Behandlung der auftretenden Erreger erfasst. Nicht	Bei der Berechnung wurden die begrenzten Behandlungsmöglichkeiten über das Vorliegen einer Carbapenemresistenz abgebildet. Da das Anwendungsgebiet die begrenzten Behandlungsmöglichkeiten nicht näher spezifiziert, führt das Vorgehen zu Unsicherheiten.

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)
	<p>alle Erreger sind meldepflichtig. Ein öffentlich zugängliches Reporting und Monitoring ist nötig und sollte aufgesetzt werden.</p> <p>Wir schätzen die Spanne der erwachsenen Patienten/innen mit Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, auf 2582–6593.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine</p>	<p>Gemäß § 23 Abs. 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 Cefiderocol angewendet wird, an diesen Systemen angestrebt werden.</p>

Literaturverzeichnis

1. Bassetti M., Echols R., Matsunaga Y., Ariyasu M., Doi Y., Ferrer R., Lodise T. P., Naas T., Niki Y., Paterson D. L., Portsmouth S., Torre-Cisneros J., Toyozumi K., Wunderink R. G. und Nagata, Tsutae D. 2020. *Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial*. The Lancet. Infectious diseases 21 (2), S. 226–240.
2. Bodmann K.-F., Grabein B., Kresken M., Derendorf H., Stahlmann R., Ott S. R., Olzowy B., Eckmann C., Wagenlehner F. M., Sunderkötter C., Voßen M., Dohmen P. M., Shash P. M., Walger P. und Wilke, Michael 2019. *S2k-Leitlinie: Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018: 2. aktualisierte Version, erstellt am 25. Juli 2019 - Herausgeber: Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG)*. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-006l_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08.pdf, abgerufen am: 20.09.2021.
3. Europäische Kommission (EC) 2020. *Verzeichnis der Beschlüsse der Europäischen Union über die Zulassung von Arzneimitteln vom 1. April 2020 bis 30. April 2020: Veröffentlichung gemäß Artikel 13 bzw. Artikel 38 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates (2020/C 181/01). Cefiderocol*. Verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=OJ:C:2020:181:TOC>, abgerufen am: 08.07.2021.
4. European Medicines Agency (EMA) 2020a. *European Public Assessment Report (EPAR) Fetcroja - International non-proprietary name: cefiderocol: EMA/136096/2020 - Procedure No. EMEA/H/C/004829/0000*. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fetcroja>, abgerufen am: 20.09.2021.
5. European Medicines Agency (EMA) 2020b. *Summary of risk management plan for Fetcroja (cefiderocol)*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/fetcroja-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf, abgerufen am: 08.07.2021.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen Reservestatus gemäß § 35 a Abs. 1c SGB V für das Fertigarzneimittel Fetcroja mit dem Wirkstoff Cefiderocol 2020-R-002. Data on file*.
7. Hackel M. A., Tsuji M., Yamano Y., Echols R., Karlowsky J. A. und Sahm, Daniel F. 2017. *In Vitro Activity of the Siderophore Cephalosporin, Cefiderocol, against a Recent Collection of Clinically Relevant Gram-Negative Bacilli from North America and Europe, Including Carbapenem-Nonsusceptible Isolates (SIDERO-WT-2014 Study)*. Antimicrobial agents and chemotherapy 61 (9), S. 1–16.

8. Hackel M. A., Tsuji M., Yamano Y., Echols R., Karlowsky J. A. und Sahm, Daniel F. 2018. *In Vitro Activity of the Siderophore Cephalosporin, Cefiderocol, against Carbapenem-Nonsusceptible and Multidrug-Resistant Isolates of Gram-Negative Bacilli Collected Worldwide in 2014 to 2016*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 62 (2), S. e01968-17.
9. Karlowsky J. A., Hackel M. A., Tsuji M., Yamano Y., Echols R. und Sahm, Daniel F. 2019. *In Vitro Activity of Cefiderocol, a Siderophore Cephalosporin, Against Gram-Negative Bacilli Isolated by Clinical Laboratories in North America and Europe in 2015-2016: SIDERO-WT-2015*. *International journal of antimicrobial agents* 53 (4), S. 456–466.
10. Kazmierczak K. M., Tsuji M., Wise M. G., Hackel M., Yamano Y., Echols R. und Sahm, Daniel F. 2019. *In vitro activity of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, against a recent collection of clinically relevant carbapenem-non-susceptible Gram-negative bacilli, including serine carbapenemase- and metallo- β -lactamase-producing isolates (SIDERO-WT-2014 Study)*. *International journal of antimicrobial agents* 53 (2), S. 177–184.
11. Kresken M., Korte-Berwanger M., Gatermann S. G., Pfeifer Y., Pfennigwerth N., Seifert H. und Werner, Guido 2020. *In vitro activity of cefiderocol against aerobic Gram-negative bacterial pathogens from Germany*. *International journal of antimicrobial agents* 56 (4), S. 106128.
12. Longshaw C., Manissero D., Tsuji M., Echols R. und Yamano, Yoshinori 2020. *In vitro activity of the siderophore cephalosporin, cefiderocol, against molecularly characterized, carbapenem-non-susceptible Gram-negative bacteria from Europe*. *JAC-Antimicrobial Resistance* 2 (3), S. 1–13.
13. Luna C. M. 2006. *Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia*. *European Respiratory Journal* 27 (1), S. 158–164.
14. Mischnik A., Kaase M., Lübbert C., Seifert H. und Kern, Winfried V. 2015. *Carbapenem-Resistenz bei Enterobakterien, Pseudomonas aeruginosa und Acinetobacter baumannii*. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946) 140 (3), S. 172–176.
15. Noll I. und Eckmanns, Tim 2018. *Gegenläufige Entwicklungen*. *Deutsches Ärzteblatt* 115 (49), S. A2291-A2292.
16. Portsmouth S., van Veenhuyzen D., Echols R., Machida M., Ferreira J. C. A., Ariyasu M., Tenke P. und Nagata, Tsutae Den 2018. *Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial*. *The Lancet. Infectious diseases* 18 (12), S. 1319–1328.
17. Robert Koch-Institut (RKI) 2012. *Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen: Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI)*. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 55 (10), S. 1311–1354.

18. Robert Koch-Institut (RKI) 2021. *Freistellung von Reserveantibiotika von der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Nicht abschließende Liste von multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern und Kriterien zur Einordnung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1 SGB V*. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/Abt3/FG37/Einstufung_als_Reserveantibiotikum.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 20.09.2021.
19. Shionogi GmbH (Shionogi) 2020. *Fachinformation Fetcroja: Stand April 2020*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 20.09.2021.
20. Syal K., Mo M., Yu H., Iriya R., Jing W., Guodong S., Wang S., Grys T. E., Haydel S. E. und Tao, Nongjian 2017. *Current and emerging techniques for antibiotic susceptibility tests*. *Theranostics* 7 (7), S. 1795–1805.
21. Villegas M. V. und Lyon, Sue 2018. *Gram-negative infections: evolving treatments with expanding options*. *Future science OA* 4 (9), S. FSO339.
22. With K. de, Wilke K., Kern W. B., Strauß R., Kramme E., Friedrichs A., Holzmann T., Geiss H., Isner C., Fellheuer M., Ameln-Mayerhofer A. von, Abele-Horn M., Häcker G., Walger P., Deja M., Vehreschild J. und Kather, Anna 2018. *S3 Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus: AWMF-Registernummer 092/001 – update 2018*. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/092-001.html>, abgerufen am: 20.09.2021.
23. Wunderink R. G., Matsunaga Y., Ariyasu M., Clevenbergh P., Echols R., Kaye K. S., Kollef M., Menon A., Pogue J. M., Shorr A. F., Timsit J.-F., Zeitlinger M. und Nagata, Tsutae D. 2020. *Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial*. *The Lancet. Infectious diseases* 21 (2), S. 213–225.
24. Zasowski E. J., Bassetti M., Blasi F., Goossens H., Rello J., Sotgiu G., Tavošchi L., Arber M. R., McCool R., Patterson J. V., Longshaw C. M., Lopes S., Manissero D., Nguyen S. T., Tone K. und Aliberti, Stefano 2020. *A Systematic Review of the Effect of Delayed Appropriate Antibiotic Treatment on the Outcomes of Patients With Severe Bacterial Infections*. *Chest* 158 (3), S. 929–938.

5.2 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	<< 23.Februar 2022 >>
Stellungnahme zu	<< Cefiderocol/Fetcroja >>
Stellungnahme von	<< <i>GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15. Februar 2021 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V, § 35a Abs. 1c Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Cefiderocol zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.</p> <p>Der G-BA hat mit Beschluss vom 21. Oktober 2021 entschieden, dass der pharmazeutische Unternehmer im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cefiderocol von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V freigestellt wird. Bei Cefiderocol handelt es sich um ein Reserveantibiotikum.</p> <p>Da der Status der Reserveantibiotika ein neu eingeführter Status ist, den Cefiderocol als erstes Antibiotikum durchläuft, handelt es sich hier um einen spannenden Präzedenzfall, der für die Zukunft der Antibiotikaeinführungen hier in Deutschland richtungsweisend ist.</p> <p>Der G-BA hat im Mai 2019 GlaxoSmithKline zusammen mit anderen forschenden Pharmaunternehmen und externen Experten zu einem Antibiotika Workshop eingeladen, in dem u.a. die Problematik der Nutzenbewertung von neuen Antibiotika diskutiert wurden. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Deutschland plant ein neues Antibiotikum zur Behandlung von multiresistenten Erregern bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen auf den Markt zu bringen. Für dieses neue Antibiotikum plant GlaxoSmithKline ebenfalls die Beantragung der Freistellung von der Nutzenbewertung und Einordnung als Reserveantibiotikum mit Reservestatus. Insofern ist</p>	<p>Für das Arzneimittel Fetcroja mit dem Wirkstoff Cefiderocol wurde mit Beschluss vom 21. Oktober 2021 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.</p>

Stellungnehmer:GlaxoSmithKline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
GlaxoSmithKline von der Nutzenbewertung von Cefiderocol betroffen und möchte nachfolgend Stellung nehmen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline

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)
S3, unter „Hinwe ise zur Anwen dung Zeile 8	<p>Anmerkung:</p> <p>Das in der Fachinformation in Absatz 4.1 beschriebene zugelassene Anwendungsgebiet „Fetcroja wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen“ schränkt der G-BA ein, indem er feststellt: „Cefiderocol darf nur bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, angewendet werden“.</p> <p>Diese Einschränkung widerspricht auch, der in der Fachinformation unter 4.2. beschriebenen Vorgabe: „Es wird empfohlen, Fetcroja bei Patienten einzusetzen, für die nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Übernahme des zitierten Wortlauts aus den Absätzen 4.1. „Anwendungsgebiete“ und 4.2. „Dosierung und Anwendung“ aus der Fachinformation, zumal der G-BA auch feststellt „Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen“.</p>	<p>Es wird auf die Vorgaben der Zulassung verwiesen. Die Anforderung, dass Cefiderocol nur bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger angewendet werden darf, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, ergibt sich direkt aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet (Abschnitt 4.1 der Fachinformation).</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline

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)
S4, unter „Hinwe ise zum Erreger nachw eis“ Letzter Absatz	<p>Anmerkung:</p> <p>Das Diktat: „Cefiderocol 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“ und insbesondere der Zusatz „(ohne Reservestatus)“ berücksichtigt so nicht, dass schon vor der Einführung der offiziellen Einordnung neuer Substanzen als „Reserveantibiotikum mit Reservestatus“ im klinischen Alltag einige Antibiotika als Reserveantibiotika eingestuft wurden.</p> <p>Diese herkömmlichen Reserveantibiotika, z.B. Carbapeneme werden seit Jahren ebenfalls nur bei Infektionen mit Bakterien eingesetzt, die gegen die gängigen Antibiotika resistent sind oder wenn bei sehr schweren Infektionen eine Wirkung gesichert sein muss.</p> <p>Da diese „Alt-“Reserveantibiotika nicht den hier geforderten „Reservestatus“ tragen, wären sie im Rahmen dieser Vorgabe gleichwertig mit allen Erstlinien-Antibiotika anzusehen.</p> <p>Mit dem dadurch implizierten Einsatz eines „Reserveantibiotikums mit Reservestatus“ erst wenn der Erreger auch gegen herkömmliche Reserveantibiotika nicht mehr sensibel ist, verpufft</p>	<p>Cefiderocol 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>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.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss kann gemäß 5. Kapitel § 20 Absatz 6 Satz 3 Verfo zur Gewährleistung einer strengen Indikationsstellung für die Anwendung des Antibiotikums</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline

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)
	Somit wird auch dem Passus im Zulassungstext „[...] wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen [...] Rechnung getragen, da „begrenzt“ nicht nur eine Behandlungsmöglichkeit abbildet. In dem Fall wäre davon auszugehen, dass die EMA dies in einem dem entsprechende Zusatz z.B „[...] wenn keine Behandlungsmöglichkeit mehr zur Verfügung steht [...]“ eingeschränkt hätte.	um eine nicht notwendige Verwendung des Reserveantibiotikums zu vermeiden.

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	08.03.2022
Stellungnahme zu	Cefiderocol/Fetcroja®
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>Cefiderocol ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Cefiderocol ist ein Reserveantibiotikum im Sinne des § 35a Abs. 1c Satz 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V.</p> <p>Unter <i>Abschnitt 3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Seite 9)</i> bewertet das IQWiG das Vorgehen des pU und merkt an, dass die Zielpopulation hauptsächlich Fälle mit Infektionen durch carbapenemresistente aerobe gramnegative Erreger umfasse, wobei die begrenzten Behandlungsmöglichkeiten über das Vorliegen einer Carbapenemresistenz abgebildet werde. Der vorliegenden Fachinformation sei jedoch keine explizite Spezifizierung der begrenzten Behandlungsmöglichkeiten zu entnehmen.</p> <p>Entgegen der Kritik des IQWiG erachtet MSD eine weitere Spezifizierung der begrenzten Behandlungsmöglichkeiten als nicht notwendig. Mit der Darstellung der carbapenemresistenten aeroben gramnegativen Erregern werden die relevanten Erreger abgebildet, auf die in der vorliegenden Fachinformation durch den Verweis auf die offiziellen Leitlinien zu einem angemessenen Einsatz von Antibiotika hingewiesen wird. Zudem wird empfohlen, Fetcroja ausschließlich nach Rücksprache mit einem Arzt anzuwenden, der angemessene Erfahrung mit der Behandlung von Infektionskrankheiten hat. Somit ist sichergestellt, dass Fetcroja bei limitierten Behandlungsoptionen gezielt zum Einsatz kommt (1).</p>	<p>Bei der Berechnung wurden die begrenzten Behandlungsmöglichkeiten über das Vorliegen einer Carbapenemresistenz abgebildet. Da das Anwendungsgebiet die begrenzten Behandlungsmöglichkeiten nicht näher spezifiziert, führt das Vorgehen zu Unsicherheiten</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Weiterhin führt das IQWiG unter <i>Abschnitt 3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Seite 4)</i> an, dass sich die Herleitung der Zielpopulation nicht auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten beziehe, sondern auf die Anzahl von Fällen mit Infektion pro Jahr. Die Anzahl der Fälle ist nicht mit der Anzahl von Patientinnen und Patienten gleichzusetzen, da 1 Patientin oder 1 Patient mehrere Fälle innerhalb eines Jahres repräsentieren kann.</p> <p>MSD erachtet das Vorgehen des pU als nachvollziehbar, da auch Mehrfachinfektionen im Rahmen eines stationären Aufenthalts und einer Coinfektion in dieser Betrachtung berücksichtigt werden.</p>	<p>Darüber hinaus wird die Herleitung der Patientenzahlen anhand von Infektionsfällen mit verschiedenen einzelnen Erregern vorgenommen. Da Patientinnen und Patienten auch mehrfach oder mit mehr als einem Erreger infiziert sein können, kann die Anzahl der Patientinnen und Patienten auch geringer sein als die Anzahl der Fälle.</p>
<p>Unter <i>Abschnitt 3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Seite 10) – Schritte A1b2 und A1b3</i> vermerkt das IQWiG, dass der pU keine Begründung abgab, weshalb dieser einen Mittelwert aus den berichteten Anteilswerten zu den Resistenzen gegen Imipenem bzw. Meropenem für den Erreger <i>Pseudomonas aeruginosa</i> bilde (Schritt A1b3).</p> <p>Aufgrund der Relevanz von Imipenem, als auch Meropenem zur Beurteilung der Carbapenem Resistenz von <i>Pseudomonas aeruginosa</i> scheint eine Mittelung der Werte aus Sicht von MSD schlüssig, um eine bessere Abbildbarkeit zu gewährleisten. Zwar wäre es möglich eine Spanne bezüglich der Anteilswerte zu den Resistenzen gegen Imipenem bzw. Meropenem anzugeben, allerdings ist es fraglich, ob dies zu einer höheren Genauigkeit führen würde.</p>	<p>Weitere Unsicherheiten ergeben sich aus unterschiedlichen Operationalisierungen der Carbapenemresistenz in den beiden Datengrundlagen, aus der ausschließlichen Berücksichtigung nosokomialer Infektionen bei Betrachtung der <i>Pseudomonas aeruginosa</i>-Infektionen. Die Übertragung des Anteils der Erwachsenen an der Gesamtbevölkerung auf die Anzahl von Infektionen mit bestimmten Erregern bzw. auf die Anzahl vollstationärer Fälle kann aufgrund der ungleichen Altersverteilung vollstationärer Fälle gegenüber der Gesamtbevölkerung zu einer Unterschätzung führen.</p>
<p>Im Entwurf der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung führt der G-BA zudem Maßnahmen auf, welche unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Resistenzsituation und in Abstimmung der Stellungnahme des Robert-Koch-Instituts veröffentlicht wurden. Hierbei</p>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>führt der G-BA u.a auf, dass die Verbrauchs- und Resistenzsurveillance über die Teilnahme der Klinik über eines der Systeme AVS (Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance), ARS (Antibiotika-Resistenz-Surveillance) oder ARVIA (ARS und AVS - Integrierte Analyse) erfolgen solle. Diese Systeme liefern jedoch ausschließlich Rückschlüsse über aggregierte Verbrauchsdaten von Antibiotika des stationären Sektors und stellen systematische Betrachtung und Auswertung der Daten zu Antibiotika-Verbrauch und –Resistenzen zur Verfügung.</p> <p>MSD schlägt zusätzlich die Einführung eines OPS-Codes für Reserveantibiotika vor, da dies ein fallbezogenes Monitoring erlauben würde. Mittels eines OPS-Codes zur „Verwendung von Reserveantibiotika“ könnte der Einsatz von verschiedenen Reserveantibiotika, gemäß der Definition einer offiziellen Liste, nachverfolgt werden. Eine weitere Untergliederung der Codierung könnte die Dokumentation der jeweiligen Behandlungsdauer erlauben. Somit könnte der Einsatz besser nachvollzogen werden und gewährleistet werden, dass die Verwendung eines Reserveantibiotikums an das Vorhandensein von Antibiotikaresistenzen geknüpft ist.</p>	<p>Eine Anpassung des OPS-Kodiersystems fällt nicht in den Regelungsbereich der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</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:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. (Shionogi) SG. Fachinformation Fetcroja: Stand April 2020 2020 [Available from: www.fachinfo.de].

5.4 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	09. März 2022
Stellungnahme zu	Cefiderocol /Fetroja®
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Prognose akkurater Patientenzahlen von bakteriellen Infektionen mit multiresistenten Erregern ist in der jetzigen Situation der COVID19 Pandemie und der Unklarheit, inwieweit Antibiotic Stewardship Maßnahmen sich kurz- oder mittelfristig auf Patientenzahlen von Reserveantibiotika auswirken mit vielen Unsicherheiten behaftet. Es gibt Hinweise, dass sich die Tendenz der vorherigen Jahre bis einschließlich 2019 ab dem Jahr 2020 verändert haben könnte(1). Dabei bleibt unklar, wie sich nach der COVID19 Pandemie die Zahlen entwickeln werden.</p> <p>Zudem gibt es keine Meldepflicht für alle Carbapenem-resistenten (4MRGN) Erreger und damit assoziierte klinische Infektionen(2), was insbesondere für Infektionen mit MDR Pseudomonas aeruginosa zu großen Unsicherheiten bei der Abschätzung der jährlichen Patientenzahlen führt. Außerdem könnten die meldepflichtigen Daten aufgrund von unterschiedlicher Ressourcenausstattung in Kliniken verzerrt berichtet sein. Aus diesen beiden Gründen ist nur eine annähernde, ungefähre Bestimmung für Erreger und damit assoziierte klinische Diagnosen über Hilfskonstrukte möglich.</p> <p>Das Fehlen eines einheitlichen, verbindlichen medizinisch-wissenschaftlichen Melderegisters oder einer repräsentativen Kohortenstudie in Deutschland führt in diesem Zusammenhang dazu, dass die Bestimmung, wie viele der berichteten Carbapenem-resistenten Erregernachweise (und generell aller multiresistenten Erreger) tatsächlich eine gesicherte klinische Diagnose einer</p>	<p>Die Patientenzahlen sind insgesamt als unsicher zu bewerten.</p> <p>Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag G21-33) zugrunde gelegt. Die Berechnung erfolgt über zwei unterschiedliche Ansätze auf Basis von Daten des RKI bzw. der KISS</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
behandlungsbedürftigen Infektion im Krankenhaus haben, zu Herausforderungen der genauen Berechnung von Patientenzahlen.	(Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System)-Erregersurveillance, jeweils für das Jahr 2019. Bei der Berechnung wurden die begrenzten Behandlungsmöglichkeiten über das Vorliegen einer Carbapenemresistenz abgebildet. Da das Anwendungsgebiet die begrenzten Behandlungsmöglichkeiten nicht näher spezifiziert, führt das Vorgehen zu Unsicherheiten.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma 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)
Zu 3.1 Patientenzahlen S.4-11 IQWiG dossierbewertung	<p><i>„Zu Schritt A1b1: nosokomiale Infektionen Der pU berücksichtigt für die Berechnung der Infektionen mit Carbapenem-resistenten Pseudomonas aeruginosa ausschließlich nosokomiale Infektionen als Grundgesamtheit. Infektionen, die nicht im Zusammenhang mit einer medizinischen Maßnahme erfolgen, werden durch dieses Vorgehen nicht erfasst.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Zur IQWiG Anmerkung zu A1b1: Es ist davon auszugehen, dass Cefiderocol als i.v. Antibiotikum ausschließlich in der Klinik eingesetzt wird. Der Erwerb einer 4MRGN-Infektion außerhalb der Klinik ist aktuell in Deutschland sehr unwahrscheinlich.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Zur IQWiG Anmerkung zu A1b1: Eine Beschränkung auf nosokomiale Fälle entspricht nach unserer Einschätzung dem tatsächlichen Einsatzgebiet von Cefiderocol.</p>	<p>Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag G21-33) zugrunde gelegt. Die Berechnung erfolgt über zwei unterschiedliche Ansätze auf Basis von Daten des RKI bzw. der KISS (Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System)-Erregersurveillance, jeweils für das Jahr 2019.</p> <p>Unsicherheiten ergeben sich aus unterschiedlichen Operationalisierungen der Carbapenemresistenz in den beiden Datengrundlagen, aus der ausschließlichen Berücksichtigung nosokomialer Infektionen bei Betrachtung der Pseudomonas-aeruginosa-Infektionen. Die Übertragung des Anteils der Erwachsenen an der Gesamtbevölkerung auf die Anzahl von Infektionen mit bestimmten Erregern bzw. auf die Anzahl vollstationärer Fälle kann aufgrund der ungleichen Altersverteilung vollstationärer Fälle gegenüber der Gesamtbevölkerung zu einer Unterschätzung führen.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

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)
Zu 4. Zusammenfassung der Dossierbewertung S. 13-15 IQWIG Dossierbewertung	<p><i>„Bei einer Behandlungsdauer von mehr als 14 Tagen können sich höhere Arzneimittelkosten pro Fall ergeben. Es entstehen zusätzliche Kosten im Rahmen der DRG-Vergütung“</i></p> <p>Anmerkung Die Vergütung von Fetcroja® erfolgt ausschließlich über DRG Fallpauschalen. Ein Mehreinsatz sämtlicher Faktoren der Patientenbehandlung erhöht langfristig die DRG Kosten. Da weder ein NUB- noch ein ZE-Entgelt für Fetcroja® gewährt wird, erweckt der zweite Satz einen falschen Eindruck.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung Satz „Es entstehen zusätzliche Kosten im Rahmen der DRG-Vergütung“ streichen.</p>	<p>Cefiderocol ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur als Klinikpackung abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach derzeit nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird – abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe – der Einkaufspreis der Klinikpackung zzgl. des Mehrwertsteuersatzes von 19 % zu Grunde gelegt.</p>
Zu G-BA Entwurf Qualitätsgesicherte	<p><i>„Cefiderocol darf nur bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gram-negative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, angewendet werden.“</i></p> <p>Anmerkung: In Fachinformation ist bereits ein Satz dazu enthalten.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>				
<p>Anwendung S. 3</p>	<p>Vorschlag: Es sollte auf den Wortlaut in der Fachinformation verwiesen werden.</p>	<p>Es wird auf die Vorgaben der Zulassung verwiesen. Die Anforderung, dass Cefiderocol nur bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger angewendet werden darf, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, ergibt sich direkt aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet (Abschnitt 4.1 der Fachinformation).</p>				
<p>Zu G-BA Entwurf für Qualitätsgesicherte Anwendung S. 3</p>	<p><i>„Vor dem Einsatz von Cefiderocol muss Rücksprache gehalten werden mit einer/einem Fach-ärztin/Facharzt für Infektiologie oder einer/einem Fachärztin/Facharzt, die/der angemessenen Erfahrung in der Behandlung von Infektionskrankheiten mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten hat“</i></p> <table border="1" data-bbox="293 1026 1048 1369"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 1026 546 1066">Position A</th> <th data-bbox="546 1026 1048 1066">Position B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 1066 546 1369"> <p><i>Eine qualifizierte Rücksprache kann im Ausnahmefall auch mit einem Fachexperten/in mit einer vergleichbaren</i></p> </td> <td data-bbox="546 1066 1048 1369"> <p><i>entfällt</i></p> </td> </tr> </tbody> </table>	Position A	Position B	<p><i>Eine qualifizierte Rücksprache kann im Ausnahmefall auch mit einem Fachexperten/in mit einer vergleichbaren</i></p>	<p><i>entfällt</i></p>	<p>Die Abschnitt 4.2 der Fachinformation zu entnehmende Empfehlung bezieht sich auf die ärztliche Rücksprache, die in den folgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung konkretisiert wird.</p> <p>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</p>
Position A	Position B					
<p><i>Eine qualifizierte Rücksprache kann im Ausnahmefall auch mit einem Fachexperten/in mit einer vergleichbaren</i></p>	<p><i>entfällt</i></p>					

Stellungnehmer: Pfizer Pharma 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)
	<p><i>Ausbildung (z.B. klinisch-pharmakologische, klinisch-pharmazeutische Ausbildung oder Mitglied des ABS-Teams₁) anstelle des Facharztes / der Fach-ärztin erfolgen.</i></p> <p>Anmerkung: In Fachinformation ist bereits ein Satz dazu enthalten.</p> <p>Vorschlag: Es sollte auf den Wortlaut in der Fachinformation verwiesen werden.</p>	<p>angemessenen Erfahrung in der Behandlung von Infektionskrankheiten mit multiresistenten Erregern haben muss</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

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)
Zu G-BA Entwurf Qualitätsgesicherte Anwendung S. 4	<p><i>„Wenn bekannt ist oder vermutet wird, dass an der Infektion auch grampositive oder anaerobe Erreger beteiligt sind, müssen zusätzliche Antibiotika angewendet werden.“</i></p> <p>Anmerkung: Ein ähnlicher Satz ist in Fachinformation enthalten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Es sollte auf den Wortlaut der Fachinformation verwiesen werden.</p>	Es wird auf die Vorgaben der Zulassung verwiesen.
Zu G-BA Entwurf Qualitätsgesicherte Anwendung S. 4	<p><i>Patienten mit anamnestisch bekannter Überempfindlichkeit gegen Carbapeneme, Penicilline oder andere Betalactam-Antibiotika können auch überempfindlich gegen Cefiderocol sein. Vor Einleitung einer Cefiderocol-Therapie sollte sorgfältig abgeklärt werden, ob in der Vergangenheit Überempfindlichkeitsreaktionen auf Betalactam-Antibiotika aufgetreten sind. Bei Auftreten einer schweren allergischen Reaktion muss die Behandlung mit Fetcroja sofort abgesetzt werden und es muss eine angemessene Notfallbehandlung eingeleitet werden.</i></p> <p>Anmerkung: Ähnlicher Satz steht schon in Fachinformation.</p>	<p>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.</p> <p>Es wird auf die Vorgaben der Zulassung verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

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>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es sollte auf den Wortlaut in der Fachinformation verwiesen werden.</p>	
S.4 G-BA Entwurf	<p><i>„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 empirische Anwendung von Cefiderocol 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.“</i></p> <p>Anmerkung:</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

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>Dass im ersten Satz von „darf nur“ gesprochen wird und im nächsten Abschnitt Ausnahmen dargestellt werden, stellt aus unserer Sicht einen Widerspruch dar. In lebensbedrohlichen klinischen Situationen kann der unmittelbare Beginn einer wirksamen antibiotischen Therapie noch vor Vorliegen der mikrobiologischen Testergebnisse zwingend erforderlich sein. Dies ist beispielsweise bei Diagnose einer Sepsis der Fall; siehe hierzu auch AWMF S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge (3): „Wir empfehlen, dass die Verabreichung von intravenösen Antiinfektiva so schnell wie möglich, idealerweise innerhalb einer Stunde, nach der Diagnose einer Sepsis oder eines septischen Schocks erfolgt.“ Sollte zusätzlich einer der oben beschriebenen Risikofaktoren für die Beteiligung multiresistenter Erreger vorliegen, könnte die Indikation für einen empirischen Einsatz von Cefiderocol gegeben sein.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Satz abändern zu: „Das Reserveantibiotikum sollte im Regelfall nur im Rahmen einer gezielten Therapie eingesetzt werden. In lebensbedrohlichen klinischen Situationen (z.B. im Rahmen einer Sepsis) kann der unmittelbare Beginn einer wirksamen antibiotischen Therapie noch vor Vorliegen der mikrobiologischen Testergebnisse zwingend erforderlich sein. Eine empirische Anwendung von Cefiderocol ohne Erregernachweis...</p>	<p>Eine kalkulierte (empirische) Anwendung von Cefiderocol 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.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

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)
S.4 G-BA Entwurf	<p><i>Die Probengewinnung zum Erregernachweis hat vor Therapiebeginn zu erfolgen und die Therapie ist bei vorliegendem Antibiogramm falls notwendig anzupassen.</i></p> <p>Anmerkung: Auch wenn die Probengewinnung zum Erregernachweis stets vor Therapiebeginn erfolgen sollte, darf sie den Beginn einer antimikrobiellen Therapie in lebensbedrohlichen Situationen (z.B. im Rahmen einer Sepsis/septischen Schocks) nicht verzögern, so dass dieses Vorgehen nicht absolut ausgeschlossen werden sollte; siehe hierzu auch AWMF S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge(3): „Wir empfehlen, dass regelhaft geeignete Materialien für die mikrobiologische Diagnostik (einschließlich Blutkulturen) entnommen werden, bevor die antimikrobielle Therapie bei Patienten mit Verdacht auf Sepsis oder septischen Schock begonnen wird. Dies darf zu keiner wesentlichen Verzögerung in Bezug auf den Beginn der antimikrobiellen Therapie führen.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: „hat...zu erfolgen“ mit „sollte...erfolgen“ ersetzen.</p>	<p>Grundsätzlich ist Cefiderocol nicht im Rahmen einer kalkulierten (empirischen) Therapie anzuwenden. Das zugelassene Anwendungsgebiet 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.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

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)				
S.5 G- BA Entwurf	<p><i>Hinweise zur Durchführung</i> <i>Die aktuellen Leitlinien der AWMF und medizinischen Fachgesellschaften für die angemessene Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen. Des Weiteren ist auf die aufgeführten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Cefiderocol in den lokal verfügbaren Behandlungsleitlinien und Regelungen der Maßnahmen zum restriktiven Antibiotikaeinsatz zu verweisen.</i></p> <table border="1" data-bbox="288 866 1039 1393"> <thead> <tr> <th data-bbox="288 866 495 906">Position A</th> <th data-bbox="495 866 1039 906">Position B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="288 906 495 1393"><i>Die genannten Vorgaben sind im Rahmen von Regelungen der Arzneimittelkommission des Krankenhauses in hausinterne</i></td> <td data-bbox="495 906 1039 1393"><i>Die genannten Vorgaben sind im Rahmen von Regelungen der Arzneimittelkommission des Krankenhauses umzusetzen und sollten insbesondere im Rahmen des hausinternen Antibiotic-Stewardship-Programms (ABS)₂ erfolgen</i></td> </tr> </tbody> </table>	Position A	Position B	<i>Die genannten Vorgaben sind im Rahmen von Regelungen der Arzneimittelkommission des Krankenhauses in hausinterne</i>	<i>Die genannten Vorgaben sind im Rahmen von Regelungen der Arzneimittelkommission des Krankenhauses umzusetzen und sollten insbesondere im Rahmen des hausinternen Antibiotic-Stewardship-Programms (ABS)₂ erfolgen</i>	<p>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 (siehe S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus, Update 2018) in Frage.</p>
Position A	Position B					
<i>Die genannten Vorgaben sind im Rahmen von Regelungen der Arzneimittelkommission des Krankenhauses in hausinterne</i>	<i>Die genannten Vorgaben sind im Rahmen von Regelungen der Arzneimittelkommission des Krankenhauses umzusetzen und sollten insbesondere im Rahmen des hausinternen Antibiotic-Stewardship-Programms (ABS)₂ erfolgen</i>					

Stellungnehmer: Pfizer Pharma 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)
	<p><i>Pro-zesse zu integrieren und sollten durch ein multidisziplinäres Team wie z.B. ein Antibio-tic-Stewardship-Team (ABS)₂ umgesetzt werden.</i></p> <p>Anmerkung: Die aktuellen Leitlinien der AWMF zur parenteralen Antibiotikatherapie (v.a. S2k-Leitlinie "Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen - Update 2018")(4) bilden neuere Therapieoptionen wie Cefiderocol nicht ab.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wir schlagen vor, einen Verweis auf relevante internationale Leitlinien zu ergänzen, sofern nationale</p>	<p>Es wird auf die S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus, Update 2018“ verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

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>Leitlinien nicht die nötige Aktualität aufweisen. Die aktuellen Leitlinien der AWMF und medizinischen Fachgesellschaften für die angemessene Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen; gegebenenfalls sind hier auch relevante internationale Leitlinien zu berücksichtigen, sollten diese eine höhere Aktualität aufweisen und auf die Behandlungssituation in Deutschland übertragbar sein. Des Weiteren ist auf die aufgeführten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Cefiderocol in den lokal verfügbaren Behandlungsleitlinien und Regelungen der Maßnahmen zum restriktiven Antibiotikaeinsatz zu verweisen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Reuss A, Klingeberg A, Schmidt N, Eckmanns T. Einfluss der COVID-19-Pandemie auf die Anzahl der gemäß IfSG meldepflichtigen Nachweise von Erregern mit Antibiotikaresistenzen und C.difficile-Infektionen. Epidemiologisches Bulletin. 2021;2021(7):8-11.
2. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung zur Anpassung der Meldepflichten nach dem Infektionsschutzgesetz an die epidemische Lage (IfSG-Meldepflicht-Anpassungsverordnung - IfSGMeldAnpV). § 2 Anpassung der Meldepflicht in Bezug auf namentlich meldepflichtige Nachweise von Krankheitserregern. 2016.
3. Deutsche Sepsis Gesellschaft e. V. S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge. AWMF-Registernummer: 079 – 001. 2018.
4. Bodmann K-F, Grabein B, Kresken M. 2k-Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei erwachsenen Patienten -Update 2018. 2. aktualisierte Version, erstellt am 25. Juli 2019/2021 23.02.2022. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-006l_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08-verlaengert.pdf.

5.5 Stellungnahme von Prof. Dr. Wichman, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Datum	04. März 2022
Stellungnahme zu	Cefiderocol/Fetcroja®
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Dominic Wichmann, UKE Hamburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Dominic Wichmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wir sind bereits heute sehr darauf bedacht, dass Antibiotika nach dem Prinzip des Antibiotic Stewardships, also des Einsatzes nur da, wo tatsächlich ein Antibiotikum notwendig ist, geschieht, und dass Reserveantibiotika insbesondere für solche Infektionen vorgesehen und verwendet werden, die nur durch den Einsatz eines Reserveantibiotikums zu lösen sind.	Für die Integration in die Prozesse ist die jeweilige Arzneimittelkommission zuständig. Für die Umsetzung kommen evidenzbasiert insbesondere Antibiotic-Stewardship-Teams (siehe S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus, Update 2018) in Frage.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Dominic Wichmann

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. 3, über dem Kasten	<p>Anmerkung:</p> <p>Vor dem Einsatz von Reserveantibiotika – hier im Speziellen Cefiderocol- sollte Rücksprache mit einem Arzt/ einer Ärztin mit angemessener Erfahrung in der Behandlung von Infektionskrankheiten erfolgen. Eine Einschränkung auf Fachärzte/-ärztinnen der Infektiologie, von denen es aktuell nur wenige gibt, ist weniger sinnvoll.</p> <p>Die Ausweitung auf „einen Fachexperten mit einer vergleichbaren Ausbildung“ ist daher begrüßenswert.</p>	<p>Die qualifizierte Rücksprache erfolgt entsprechend der Fachexpertise mit einer/einem Fachärztin/Facharzt im Bereich Infektiologie (Innere Medizin und Infektiologie, Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie oder Zusatzbezeichnung Infektiologie) oder, bei Nichtverfügbarkeit, mit einer/einem Fachärztin/Facharzt aus anderen Fachrichtungen, die/der angemessenen Erfahrung in der Behandlung von Infektionskrankheiten mit multiresistenten Erregern haben muss. Die Formulierung „bei Nichtverfügbarkeit“ verdeutlicht in diesem Zusammenhang die besondere Bedeutung des Bereiches der Infektiologie.</p>
S. 4, letzter Absatz	<p>Anmerkung:</p> <p>Grundsätzlich gibt es in der klinischen Praxis durchaus Patienten, bei denen eine Therapie mit einem anderen Antibiotikum (ohne den offiziellen G-BA Reservestatus) aufgrund von Kontraindikationen oder zu erwartender Komplikationen nicht eingesetzt werden kann.</p>	<p>Cefiderocol darf nicht angewendet werden, sofern der Erreger eine Sensibilität gegenüber anderen Antibiotika (ohne Reservestatus)</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Dominic Wichmann

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>So ist das heute genutzte Reserveantibiotikum Colistin aufgrund seiner schweren unerwünschten Ereignisse und insbesondere seiner sehr hohen Nephrotoxizität vom Markt genommen worden und erst im Jahr 2012 aufgrund der Resistenzentwicklung gegen Antibiotika wieder eingeführt worden (Biswas et al. 2012; Ordooei Javan et al. 2015).</p> <p>Und auch Aminoglykoside haben laut der S2k-Leitlinie Antibiotika ein ausgeprägtes oto- und nephrotoxisches Potenzial, so dass sie nur nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden sollen (Bodmann et al. 2019).</p> <p>Es ist daher für die Patienten/ Patientinnen und im Sinne ärztlichen Handelns wichtig, besser verträgliche Reserveantibiotika situativ richtig einsetzen zu können.</p>	<p>aufweist, es sei denn, andere Antibiotika können nicht angewendet werden, beispielsweise wegen Kontraindikationen oder zu erwartender schwerer Komplikationen.</p>

Literaturverzeichnis

- 1) Biswas S., Brunel J.-M., Dubus J.-C., Reynaud-Gaubert M. und Rolain, Jean-Marc 2012. Colistin: an update on the antibiotic of the 21st century. *Expert review of anti-infective therapy* 10 (8), S. 917–934.
- 2) Ordooei Javan A., Shokouhi S. und Sahraei, Zahra 2015. A review on colistin nephrotoxicity. *European journal of clinical pharmacology* 71 (7), S. 801–810.
- 3) Bodmann K.-F., Grabein B., Kresken M., Derendorf H., Stahlmann R., Ott S. R., Olzowy B., Eckmann C., Wagenlehner F. M., Sunderkötter C., Voßen M., Dohmen P. M., Shash P. M., Walger P. und Wilke, Michael 2019. S2k-Leitlinie: Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018: 2. aktualisierte Version, erstellt am 25. Juli 2019 - Herausgeber: Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG). Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-006l_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08-verlaengert.pdf, abgerufen am: 28.02.2022.

5.6 Stellungnahme von Dr. Molitor, Dr. Hischebeth und Prof. Dr. Hörauf, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Universitätsklinikum Bonn

Datum	05.März.2022
Stellungnahme zu	Cefiderocol/Fetcroja
Stellungnahme von	<i>Dr. Ernst Molitor, Priv.-Doz. Dr. Gunnar Hischebeth und Prof. Dr. Achim Hörauf</i> Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie Universitätsklinikum Bonn Gebäude C63, Raum 01 070 Venusberg-Campus 1 53127 Bonn E-Mail: molitor@uni-bonn.de Tel.: 0228-287-11621, 0177-6787391

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Ernst Molitor, Priv.-Doz. Dr. Gunnar Hischebeth und Prof. Dr. Achim Hörauf

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Empfindlichkeitsbestimmung von Bakterien und Pilzen gegenüber antimikrobiellen Chemotherapeutika erfolgt in Deutschland weit überwiegend nach dem EUCAST-Regelwerk (www.eucast.org). Das ist schon deshalb sinnvoll, weil die Zulassung neuer antimikrobieller Wirkstoffe durch EMA und BfArM in enger Zusammenarbeit mit EUCAST und dem deutschen Spiegelgremium, dem Nationalen Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee (NAK), erfolgt. Grundsätzlich ist aber bislang auch der Einsatz anderer Regelwerke statthaft; ein kleinerer Teil der deutschen Laboratorien arbeitet nach den CLSI-Vorgaben (www.clsi.org).</p> <p>Zwischen den genannten Regelwerken bestanden schon immer Unterschiede im Detail, aufgrund derer ein Wechsel zu einheitlichem Vorgehen aller Laboratorien unseres Landes sinnvoll erscheinen würde.</p> <p>Nach langer Vorbereitung hat EUCAST zum 1.1.2019 die Empfindlichkeitskategorien, die für die Mitteilung der Erregerempfindlichkeiten im Antibiogramm verwendet werden, grundsätzlich geändert. Zwei der drei Kategorien sind Empfindlichkeitskategorien mit Dosierungshinweis (S: sensibel bei normaler Dosierung, I: sensibel bei erhöhter Exposition oder Dosierung), die dritte ist eine Resistenzkategorie (R: resistent). Vor dieser Umstellung war die frühere Kategorie „I: intermediär“ mit Mehrdeutigkeit belastet: Sie durfte nach EUCAST vor 2019 verwendet werden, wenn der so bewertete Wirkstoff gegen den angezüchteten Erreger bei ausreichender Dosierung wirksam wäre, wenn die</p>	<p>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.</p> <p>Die Ausführungen zu den EUCAST-Kriterien werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Vorgaben in der qualitätsgesicherten Anwendung.</p>

Stellungnehmer: Dr. Ernst Molitor, Priv.-Doz. Dr. Gunnar Hischebeth und Prof. Dr. Achim Hörauf

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Laboruntersuchung mit Unsicherheiten belastet wäre oder wenn eine Wirkung <i>in vitro</i>, aber nicht zuverlässig auch <i>in vivo</i> zu erwarten wäre.</p> <p>Diese Unsicherheiten konnten durch die klinischen Kolleginnen und Kollegen nicht beseitigt werden, was den Wert der Befundmitteilungen mit dieser Kategorie wesentlich beeinträchtigt hat.</p> <p>Dieselbe Mehrdeutigkeit belastet weiterhin die von CLSI benutzten Empfindlichkeitskategorien I (<i>intermediate</i>), Î und SDD (<i>susceptible dose dependent</i>).</p> <p>Sehr unglücklich, dass sowohl EUCAST als auch CLSI für die unterschiedlich definierten Empfindlichkeitskategorien die Buchstaben S und I benutzt: Hier drohen auf Seiten der Befundadressaten - der klinischen Ärztinnen und Ärzte - Verwirrung und Irrtum. Wir haben daher zur Verdeutlichung der Neuerung und der Bedeutungsähnlichkeit von EUCAST-S und EUCAST-I die Befunde farbig gestaltet (anonymisiertes, authentisches Beispiel aus der hiesigen Diagnostik liegt bei).</p> <p>Nach einer geeigneten Übergangsfrist sollte das das EUCAST-Regelwerk für den Einsatz in der Medizin verbindlich vorgeschrieben werden, damit die Empfindlichkeitsbewertung deutschlandweit nach den Vorgaben erfolgt, die für die Zulassung relevant sind, und Missverständnisse zuverlässig vermieden werden können.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Ernst Molitor, Priv.-Doz. Dr. Gunnar Hischebeth und Prof. Dr. Achim Hörauf

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>Anmerkung: Zur Zeit lässt sich mit den in den deutschen Laboratorien meistgenutzten Verfahren zur Empfindlichkeitsbestimmung - Vitek2 (Fa. Biomerieux), Phoenix (Fa. BectonDickinson) und Microscan Walkaway (Fa. BeckmanCoulter) - die Empfindlichkeit eines Bakterienstammes gegen Cefiderocol nicht bestimmen. Wie auch für andere neue Wirkstoffe werden entsprechende „Kits“ oft erst nach jahrelanger Verzögerung von den Diagnostika-Herstellern bereitgestellt. Da für die Empfindlichkeitsbestimmung des siderophoren Antibiotikums Cefiderocol die Eisenkonzentration im Medium relevant ist, diese aber bislang bei den gängigen Medien von den Untersuchungsstandards nicht vorgegeben war, ist besonderer Aufwand unvermeidbar. Verfügbar sind daher für die Empfindlichkeitsbestimmung bislang der Agardiffusionstest, ein Gradientendiffusionstest für <i>Pseudomonas aeruginosa</i> sowie das Bouillondilutionsverfahren Sensititre (Fa. ThermoFisher), zu dem das EUCAST-Entwicklungslabor aber am 19.2.2022 einen Warnhinweis veröffentlicht hat, demzufolge bestimmte Medien-Chargen unzuverlässige Resultate liefern. Solange die Empfindlichkeitsbestimmung zu Cefiderocol mit den meistgenutzten halbautomatischen Verfahren noch nicht verfügbar</p>	<p>Das zugelassene Anwendungsgebiet setzt die Kenntnis des Erregers voraus. Im Rahmen der qualitätsgesicherten Anwendung werden keine Vorgaben hinsichtlich der zu verwendenden Testverfahren gemacht.</p>

Stellungnehmer: Dr. Ernst Molitor, Priv.-Doz. Dr. Gunnar Hischebeth und Prof. Dr. Achim Hörauf

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>ist, kann die Empfindlichkeitsprüfung oft erst angesetzt werden kann, wenn das erste Empfindlichkeitsbestimmungsergebnis bereits vorliegt. Daraus ergibt sich eine wesentliche zusätzliche Verzögerung, die außerordentlich nachteilig ist.</p> <p>Bei den Patientinnen und Patienten, die in einer Einrichtung der Supramaximalversorgung behandelt werden, treten multiresistente Bakterien aus offensichtlichen Gründen deutlich häufiger auf als in anderen Bereichen des Gesundheitswesens. Wir versorgen vorrangig das Universitätsklinikum Bonn sowie eine große neurologische Rehabilitationsklinik. Unter den seit dem 1.1.2021 kulturell in insgesamt 257620 Proben nachgewiesenen Bakterien waren 37034 <i>Enterobacterales</i>, 10009 Nonfermenter und 21 <i>Burkholderia-cepacia</i>-Komplex-Stämme. 9,3% der Isolate stammen aus Proben, die physiologischerweise steril sind, die meisten aus Blutkulturen. Bei 732 Stämmen ergab die Empfindlichkeitsprüfung eine ausgeprägte Resistenz, so dass - wie beschrieben, in der Regel zusätzlich - auf Cefiderocol-Empfindlichkeit untersucht wurde. 86,3% der Empfindlichkeitsuntersuchungen im Agardiffusionstest ergaben Wirksamkeit von Cefiderocol, was angesichts der Multiresistenz der Isolate, die überhaupt auf Cefiderocol-Wirksamkeit untersucht wurden, bemerkenswert ist. Die mediane Zeitdifferenz zwischen Verfügbarkeit der ersten Empfindlichkeitsbestimmung und der Bereitstellung des Ergebnisses der Empfindlichkeitsuntersuchung zu Cefiderocol für</p>	<p>Das zugelassene Anwendungsgebiet setzt die Kenntnis des Erregers voraus. Auch in den genannten Ausnahmefällen ist die Infektion mit einem multiresistenten aeroben gramnegativen Erreger zumindest wahrscheinlich. Den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen war zu entnehmen, dass in der Regel spätestens nach 72 Stunden ein Erregernachweis erwartet werden kann.</p>

Stellungnehmer: Dr. Ernst Molitor, Priv.-Doz. Dr. Gunnar Hischebeth und Prof. Dr. Achim Hörauf

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>die Verwendung durch die klinischen Kolleginnen und Kollegen lag bei 23,8 Stunden. Da ein webbasiertes EDV-System eingesetzt und die Ergebnisse elektronisch ins Klinikinformationssystem übertragen werden, werden vermeidbare Verzögerungen wirksam verhindert.</p> <p>Der Erfolg einer wirksamen antimikrobiellen Chemotherapie ist entscheidend davon abhängig, wieviel Zeit zwischen Beginn der Erkrankung und Einsetzen der wirksamen Antibiotikatherapie verstreicht. Anzucht des Erregers und Empfindlichkeitsbestimmung nehmen unweigerlich Zeit in Anspruch. Bei aktuell 37% der im hiesigen Institut bearbeiteten Blutkulturen erfolgt die erste Mitteilung über den Erregernachweis binnen 24 h nach Probeneingang. Bei optimalem Ablauf werden erste Empfindlichkeitsergebnisse möglicherweise innerhalb von sechs Stunden nach Wachstumsdetektion verfügbar; die Untersuchung der Cefiderocol-Wirksamkeit dauert mit den bislang verfügbaren Methoden allerdings mindestens 18 Stunden. Verfahren, die rascher Resultate liefern, werden zur Zeit entwickelt.</p> <p>Der Entwurf der Anforderungen an die Anwendung von Cefiderocol sieht zu Recht den gezielten Einsatz nur bei Fehlen therapeutischer Alternativen vor. Die empirische Verwendung soll auf Fälle mit „bekannte[r] Resistenzproblematik in der Behandlungseinrichtung [...] sowie fehlendem Therapieansprechen gegenüber einer</p>	<p>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 Cefiderocol ohne Erregernachweis sollte nur in besonderen Ausnahmefällen erfolgen.</p> <p>Eine in Ausnahmefällen erfolgte Therapie ist in der Regel nach maximal 72 Stunden, bei vorliegendem Antibiogramm, falls notwendig, anzupassen.</p>

Stellungnehmer: Dr. Ernst Molitor, Priv.-Doz. Dr. Gunnar Hischebeth und Prof. Dr. Achim Hörauf

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>Standardantibiotikatherapie bei einer schwerwiegenden Infektion und dringendem Verdacht, dass die Infektion durch multiresistente aerobe gramnegative Erreger verursacht ist [...]“ beschränkt sein.</p> <p>Die aktuelle Literatur schließt bei der Indikation zur empirischen Therapie akut lebensbedrohlich infektionserkrankter Menschen die Kolonisation mit multiresistenten Bakterien als patienten-individuellen Risikofaktor für eine Erkrankung, die von einer derartigen Besiedlung ihren Ausgang nimmt, stets ein [1].</p> <p>Der Ausschluss des empirischen Einsatzes bei begründetem patienten-individuellem Verdacht auf einen multiresistenten Erreger einer schwerwiegenden Erkrankung, der auch aufgrund entsprechender kultureller Nachweise in früheren Untersuchungen zu der jeweiligen Patientin oder dem jeweiligen Patienten bestehen kann, würde wegen der unvermeidbaren, erheblichen Verzögerungen zwischen Krankheitsbeginn und Gewinn gezielter, diagnostischer Proben einerseits und Vorliegen der Empfindlichkeitsbestimmung zu Cefiderocol andererseits dazu führen, dass der Einsatz dieser Substanz in einer relevanten Zahl von Fällen trotz Wirksamkeit gegen den Erreger der lebensbedrohlichen Erkrankung nicht zum erhofften Erfolg führen, da das zeitliche Fenster, in dem von einer wirksamen Behandlung auch ein klinischer Effekt zu erwarten ist, bereits vorübergegangen wäre.</p>	<p>Eine kalkulierte (empirische) Anwendung von Cefiderocol 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.</p>

Stellungnehmer: Dr. Ernst Molitor, Priv.-Doz. Dr. Gunnar Hischebeth und Prof. Dr. Achim Hörauf

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>Vorgeschlagene Änderung: Unter „Hinweise zum Erregernachweis“ auf S. 4 sollte anstelle des ersten Satzes „Das Reserveantibiotikum darf nur im Rahmen einer gezielten Therapie eingesetzt werden“ stehen: <i>Das Reserveantibiotikum darf nur eingesetzt werden, wenn eine leitliniengerechte Diagnostik mit dem Ziel des Erregernachweises erfolgt.</i></p> <p>Nach dem Satz „Eine empirische Anwendung von Cefiderocol ohne Erregernachweis sollte nur in besonderen Ausnahmefällen erfolgen.“ sollte anstelle des aktuellen Satzes folgender Text eingefügt werden:</p> <p><i>Bei begründetem Verdacht auf das Vorliegen einer lebensbedrohlichen Infektion durch multiresistente aerobe oder fakultativ anaerobe gramnegative Bakterien (etwa bei bekannter Resistenzproblematik in der aktuellen oder vorherigen Behandlungseinrichtung, vorbekannter Besiedlung der Patientin oder des Patienten mit multiresistenten Bakterien, die mit anderen Antibiotika als Cefiderocol nicht zuverlässig behandelt werden könnten, oder fehlendem Ansprechen auf die bisherige antimikrobielle Chemotherapie), der in der Krankenakte zu dokumentieren und von einem der für die Rücksprache benannten Fachleute zu bestätigen ist, ist ein empirischer Einsatz von Cefiderocol vertretbar. Sobald Erregeridentifizierung und Empfindlichkeitsprüfungsergebnisse vorliegen, ist der Einsatz</i></p>	<p>Eine kalkulierte (empirische) Anwendung von Cefiderocol 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</p>

Stellungnehmer: Dr. Ernst Molitor, Priv.-Doz. Dr. Gunnar Hischebeth und Prof. Dr. Achim Hörauf

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)
	<i>kritisch zu überprüfen; falls eine wirksame Behandlung durch andere Antibiotika (ohne Reservestatus) möglich ist, muss die Therapie unverzüglich geeignet umgestellt werden.</i>	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
	Anmerkung: Die Vorgabe einer Rücksprache mit infektiologisch ausgebildeten Fachärztinnen und Fachärzten als Voraussetzung des Einsatzes von Cefiderocol ist zweifellos sinnvoll. Allerdings fehlt in der Angabe der geeigneten Beraterinnen und Berater die Nennung der Fachärztinnen und Fachärzte für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie. Deren Aufgabe ist neben der fachgerechten Labordiagnostik seit der Einführung dieses Fachs vor mehreren Dekaden die Beratung der klinischen Kolleginnen und Kollegen nicht nur zur Diagnostik, sondern auch zur antimikrobiellen Chemotherapie. Im klinischen Alltag sind es zudem in der Regel Ärztinnen oder Ärzte für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie, die die Kulturergebnisse und Resultate der Empfindlichkeitsbestimmungen an die behandelnden Ärztinnen und Ärzte übermitteln; es bietet sich an, diese Berufsgruppe <i>expressis verbis</i> als Rücksprache-Partnerinnen und -Partner zu nennen. Nicht ohne Grund schreibt die Leitlinie zum <i>Antibiotic Stewardship</i> (ABS) die Mitwirkung einer Ärztin oder eines Arztes für	Es wird auf den/die Fachärztin/Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie verwiesen.

Stellungnehmer: Dr. Ernst Molitor, Priv.-Doz. Dr. Gunnar Hischebeth und Prof. Dr. Achim Hörauf

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>Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie im ABS-Team vor.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der letzte Absatz auf S. 3 (oberhalb der Tabelle) sollte wie folgt geändert werden:</p> <p><i>Vor dem Einsatz von Cefiderocol muss Rücksprache gehalten werden mit einer/einem Fachärztin/Facharzt für Infektiologie, für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie oder einer/einem Fachärztin/Facharzt, die/der angemessenen Erfahrung in der Behandlung von Infektionskrankheiten mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten hat.</i></p>	

Literaturverzeichnis

1. Volpicelli, L, Venditti, M, Ceccarelli, G, Oliva, A.: Place in Therapy of the Newly Available Armamentarium for Multi-Drug-Resistant Gram-Negative Pathogens: Proposal of a Prescription Algorithm. **Antibiotics** 2021, 10, 1475. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10121475>

5.7 Stellungnahme von Prof. Dr. Weigand, Uniklinikum Heidelberg

Datum	07. März 2022
Stellungnahme zu	Cefiderocol/Fetcroja®
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Markus Weigand, Uniklinikum Heidelberg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Markus Weigand

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Markus Weigand

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, 3. Abschnitt	<p>Anmerkung:</p> <p>Es ist begrüßenswert und richtig im Sinne des Antibiotic-Stewardships, dass Reserveantibiotika vor allem im Rahmen der gezielten Therapie eingesetzt werden sollten.</p> <p>Der Einsatz nach Antibiogramm ist dabei erklärtes Ziel.</p> <p>Daneben gibt es im klinischen Alltag auch Situationen, bei denen im Hinblick auf klinische Faktoren möglichst schnell eine hocheffektive Antibiotikabehandlung ausgewählt und initiiert werden muss, kein Erregernachweis vorliegt und die Therapie kalkuliert gestartet wird. Die kalkulierte Therapie spielt eine wichtige Rolle, wenn ein schneller Behandlungserfolg erzielt oder die Infektion unter Kontrolle gehalten werden muss und nur begrenzt Informationen zur Verfügung stehen. Ganz besonders bei Patienten mit einer Bakteriämie/Sepsis, einer nosokomialen Pneumonie oder einem sich akut verschlechternden Gesundheitszustand, muss möglichst schnell mit einer Therapie begonnen werden (Villegas und Lyon 2018).</p>	<p>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 Cefiderocol 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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Markus Weigand

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)
S.5, 1. Kasten Position A/B	<p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA beschreibt in seinem Entwurf, dass „die genannten Vorgaben [...] im Rahmen von Regelungen der Arzneimittelkommission des Krankenhauses in hausinterne Prozesse zu integrieren“ sind – „insbesondere im Rahmen des hausinternen Antibiotic Stewardship Programms (ABS).</p> <p>Dieser Vorschlag wird bereits heute von vielen insbesondere großen Kliniken gelebt. So ist auch die Uniklinik Heidelberg bereits Mitglied im Antibiotic Stewardship Netzwerk der Metropolregion Rhein/Neckar (zusammen mit der Uniklinik Mannheim, der Klinik Ludwigshafen uvm.)</p> <p>Das Netzwerk hat zum Ziel</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. den Antiinfektivaeinsatz zu optimieren durch <ol style="list-style-type: none"> a. Interdisziplinäre Bearbeitung und Kommunikation von spezifischen Themen und Fragestellungen bezüglich des Umgangs mit Antiinfektiva innerhalb der teilnehmenden Kliniken. b. Erarbeitung von Empfehlungen und Hilfsmitteln zur 	<p>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</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Markus Weigand

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)
	besseren Steuerung des Antiinfektiva-Einsatzes auf Basis der Empfehlungen aktueller Leitlinien. 2. Den Effekt der ABS-Maßnahmen anhand der Qualitätsindikatoren der S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ nachzuweisen	Es wird auf die Leitlinie verwiesen.

Literaturverzeichnis

- 1) Villegas M. V. und Lyon, Sue 2018. Gram-negative infections: evolving treatments with expanding options. Future science OA 4 (9), S. FSO339.
- 2) With K. de, Wilke K., Kern W. B., Strauß R., Kramme E., Friedrichs A., Holzmann T., Geiss H., Isner C., Fellheuer M., Ameln-Mayerhofer A. von, Abele-Horn M., Häcker G., Walger P., Deja M., Vehreschild J. und Kather, Anna 2018. S3 Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus: AWMF-Registernummer 092/001 update 2018. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/092-001.html>, abgerufen am: 03.03.2022.

5.8 Stellungnahme von Prof. Dr. Pletz, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.

Datum	<< 09.03.2022 >>
Stellungnahme zu	<< Cefiderocol/Fectroja>>
Stellungnahme von	<< <i>Paul Ehrlich Gesellschaft</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Pletz, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Krankheitslast: In einer aktuellen Arbeit, die die globale Krankheitslast von Infektionen durch multiresistente Erreger für das Jahr 2019 analysiert, wurden 4,95 Millionen Todesfälle im Zusammenhang mit bakterieller Antibiotikaresistenz errechnet, wobei 1,27 Millionen Todesfälle direkt durch die Antibiotikaresistenz und eine damit im Zusammenhang stehende wirkungslose Therapie bedingt waren (Antimicrobial Resistance Collaborators 2022). Zum Vergleich hat die SARS-CoV-2-Pandemie bislang (2020-22) weltweit 6 Millionen Tote gefordert (https://www.worldometers.info/coronavirus/). Innerhalb der multiresistenten Erreger spielen multiresistente gramnegative Bakterien (MRGN), insbesondere Carbapenem-resistente Gram-negative Erreger (CRGN), eine zunehmende Rolle, da Betalaktame und Carbapeneme nach internationalen und nationalen Leitlinien die wichtigsten Antibiotikaklassen zur Therapie schwerer Infektionen einschließlich der Sepsis darstellen (Brunkhorst et al. 2020; Evans et al. 2021).</p>	<p>Die Angaben zur Krankheitslast werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Limitierte Therapieoptionen. Während bei methicillin-resistenten <i>Staphylococcus aureus</i>-Stämmen (MRSA) die Methicillin-Resistenz durch ein einziges Gen vermittelt wird, entsteht die</p>	<p>Die Angaben zum Resistenzmechanismus und Colistin werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Pletz, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Carbapenemresistenz bei CRGN sehr häufig durch die Kombination von drei verschiedenen Resistenzmechanismen: gesteigerter Efflux, Porinverlust und Produktion von Beta-laktamasen. Hier kommt erschwerend hinzu, dass die meisten CRGN nicht nur eine, sondern bis zu sechs verschiedene Betalaktamasen mit überlappenden Spektren produzieren (Stein et al. 2015). Da es mehr als 200 medizinisch relevante Betalaktamasen gibt, ist es schwierig, eine Substanz zu entwickeln, die alle bakteriellen Resistenzmechanismen und deren Subtypen gleichermaßen umgeht (Brandt et al. 2017).</p> <p>Bisherige Referenzsubstanz unzureichend. Colistin galt bisher als Referenzsubstanz für die Behandlung von CRGN. Diese alte Substanz hat allerdings drei wesentliche Nachteile: Sie hat eine geringe therapeutische Breite und ist u.a. sehr nephrotoxisch, weswegen sie auch über Dekaden nicht mehr eingesetzt wurde, solange es noch überlegene Wirkstoffe gab. Des Weiteren ist Colistin nicht besonders wirksam, hat eine schlechte Gewebegängigkeit und erfordert meist eine Kombinationstherapie. Drittens gibt es einige klinisch relevante aerobe gramnegative Spezies, bei denen die Substanz prinzipiell wirkungslos ist (z.B. <i>Serratia marcescens</i>, <i>Proteus mirabilis</i>).</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Pletz, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Entwicklung neuer Betalaktame mit Wirksamkeit gegen CRGN ist daher aus klinischer Sicht gegenüber Colistin ein großer Vorteil, denn Betalaktame sind deutlich besser verträglich und meist auch effektiver als Colistin. In der derzeit einzigen evidenzbasierten, international relevanten Leitlinie zur gezielten Therapie von CRGN schreibt die Infectious Disease Society of America daher: „Colistin and Polymyxin B - ein Colistinderivat- should be avoided for the treatment of Carbapenem-resistant Enterobacteria.“ Als Mittel der Wahl werden aufgrund der besseren Verträglichkeit und Wirksamkeit die neuen Beta-Laktame empfohlen (Tamma et al. 2021).</p> <p>Besondere Spezifika von Cefiderocol. Innerhalb dieser neuen Beta-Laktame nimmt Cefiderocol eine Sonderstellung ein:</p> <ul style="list-style-type: none">- Es ist bislang das einzige Betalaktam, das eine Stabilität gegen alle Carbapenemasegruppen aufweist, auch gegen die Carbapenemasen der Gruppe B (Metallo-Beta-Laktamasen). Diese sind in Summe in Deutschland bei mehr als der Hälfte aller Infektionen durch CRGN beteiligt und werden durch die neuen Carbapenemase-hemmer (Avibactam, Relebactam, Vaborbactam) nicht erfasst. <p>A.</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Pletz, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>- Aufgrund seiner Aufnahme in Bakterienzellen über einen Eisentransporter gehört Cefiderocol zu einer neuen Antibiotikaklasse (Siderophor-Cephalosporine) und ist bislang der einzige zugelassene Vertreter. B.</p> <p>Zusammenfassend stellt Cefiderocol eine neue Therapieoption für Patienten mit einer CRGN Infektion, insbesondere bei Metallo-Beta-Laktamasen dar. Infektionen durch Metallo-Beta-Laktamase bildende Bakterien konnten bislang meist nur mit dem deutlich toxischeren und weniger wirksamen Colistin behandelt werden konnten.</p>	<p>Cefiderocol 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>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Pletz, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie 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:	

Literaturverzeichnis

1. Antimicrobial Resistance Collaborators 2022. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet* 399(10325), pp. 629–655.
2. Brandt, C., Braun, S.D., Stein, C., Slickers, P., Ehricht, R., Pletz, M.W. and Makarewicz, O. 2017. In silico serine β -lactamases analysis reveals a huge potential resistome in environmental and pathogenic species. *Scientific Reports* 7, p. 43232.
3. Brunkhorst, F.M., Weigand, M.A., Pletz, M., Gastmeier, P., Lemmen, S.W., Meier-Hellmann, A., Ragaller, M., Weyland, A., Marx, G., Bucher, M., Gerlach, H., Salzberger, B., Grabein, B., Welte, T., Werdan, K., Kluge, S., Bone, H.G., Putensen, C., Rossaint, R., Quintel, M., Spies, C., Weiß, B., John, S., Oppert, M., Jörres, A., Brenner, T., Elke, G., Gründling, M., Mayer, K., Weimann, A., Felbinger, T.W., Axer, H. and Deutsche Sepsis Gesellschaft e. V. 2020. [S3 Guideline Sepsis-prevention, diagnosis, therapy, and aftercare : Long version]. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 115(Suppl 2), pp. 37–109.
4. Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., Antonelli, M., Levy, M., et al. 2021. Executive summary: surviving sepsis campaign: international guidelines for the management of sepsis and septic shock 2021. *Critical Care Medicine* 49(11), pp. 1974–1982.
5. Stein, C., Makarewicz, O., Bohnert, J.A., Pfeifer, Y., Kesselmeier, M., Hagel, S. and Pletz, M.W. 2015. Three Dimensional Checkerboard Synergy Analysis of Colistin, Meropenem, Tigecycline against Multidrug-Resistant Clinical *Klebsiella pneumoniae* Isolates. *Plos One* 10(6), p. e0126479.
6. Tamma, P.D., Aitken, S.L., Bonomo, R.A., Mathers, A.J., van Duin, D. and Clancy, C.J. 2021. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clinical Infectious Diseases* 72(7), pp. 1109–1116.

5.9 Stellungnahme der Kommission-Antiinfektiva, Resistenz und Therapie des Robert Koch-Instituts

Datum	<< 03.März 2022 >>
Stellungnahme zu	<< Cefiderocol/Fetroja >>
Stellungnahme von	<< Kommission-Antiinfektiva, Resistenz und Therapie >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Kommission-Antiinfektiva, Resistenz und Therapie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bitte Fetcroja möglichst durch Cefiderocol ersetzen	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Kommission-Antiinfektiva, Resistenz und Therapie

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.2, Abs.1	<p>Text des Entwurfs: Fetroja wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Einsatz von Antibiotika sind zu berücksichtigen.</p> <p>Anmerkung: Ergänzung von „multiresistente“ vor aerobe gramnegative Bakterien</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Fetroja Cefiderocol wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch multiresistente aerobe gramnegative Erreger Bakterien, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.</p>	Für das Anwendungsbiet laut Zulassung ist der Wortlaut der Fachinformation maßgeblich.

Stellungnehmer: Kommission-Antiinfektiva, Resistenz und Therapie

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)
S.3, Abs.2	<p>Text des Entwurfs: 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.</p> <p>Anmerkung: ein „der“ bitte streichen</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: 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.</p>	Die redaktionellen Anpassungen wurden vorgenommen.
S.3, Abs.3	<p>Text des Entwurfs: Cefiderocol darf nur bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, angewendet werden.</p> <p>Anmerkung: Ergänzung von „multiresistente“ vor aerobe gramnegative Bakterien</p>	Die Anforderung, dass Cefiderocol nur bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger angewendet werden darf, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, ergibt sich direkt aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet (Abschnitt 4.1 der Fachinformation).

Stellungnehmer: Kommission-Antiinfektiva, Resistenz und Therapie

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>Vorgeschlagene Änderung: Cefiderocol darf nur bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch multiresistente aerobe gramnegative ErregerBakterien, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, angewendet werden.</p>	
S.3, Abs.	<p>Text des Entwurfs: Vor dem Einsatz von Cefiderocol muss Rücksprache gehalten werden mit einer/einem Fachärztin/Facharzt für Infektiologie oder einer/einem Fachärztin/Facharzt, die/der angemessenen Erfahrung in der Behandlung von Infektionskrankheiten mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten hat.</p> <p>Anmerkungen: Bitte „mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten“ streichen, statt angemessen besser: „mehrjährige Erfahrung in der Behandlung von Infektionskrankheiten hat“.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Vor dem Einsatz von Cefiderocol muss Rücksprache gehalten mit einem Facharzt/einer Fachärztin für Innere Medizin und Infektiologie, einem Facharzt/einer Fachärztin mit Zusatzbezeichnung Infektiologie, einem Infektiologen/einer Infektiologin (DGI) oder mit einem Facharzt/ Fachärztin, der/die</p>	<p>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.</p> <p>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 angemessenen Erfahrung in der Behandlung von Infektionskrankheiten mit multiresistenten Erregern haben muss. Die Formulierung „bei Nichtverfügbarkeit“ verdeutlicht in diesem</p>

Stellungnehmer: Kommission-Antiinfektiva, Resistenz und Therapie

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)
	mehrjährige Erfahrung in der Behandlung von Infektionskrankheiten hat.	Zusammenhang die besondere Bedeutung des Bereiches der Infektiologie.
S.3, Abs. Pos. A	<p>Text des Entwurfs: Position A Eine qualifizierte Rücksprache kann im Ausnahmefall auch mit einem Fachexperten/in mit einer vergleichbaren Ausbildung (z.B. klinisch-pharmakologische, klinisch-pharmazeutische Ausbildung oder Mitglied des ABS-Teams₁) anstelle des Facharztes / der Fach-ärztin erfolgen.</p> <p>Anmerkung: Position A ist gänzlich zu streichen, da es in der Therapie von Infektionen die durch multiresistente Erreger verursachte werden auf die klinische (v.a. infektiologische) Erfahrung ankommt. Es gibt in Deutschland keinen Fachexperten mit einer vergleichbaren Ausbildung. Es gibt auch keine klinisch-pharmazeutische Ausbildung. Es geht hier (s.o.) um den gezielten Einsatz eines Reserveantibiotikums im Falle einer Infektion eines Patienten mit MRE. Es geht nicht um die Umsetzung von ABS-Maßnahmen oder um ein programmatisches Vorgehen. Zusammenfassung: die oben geforderte Facharztkompetenz kann nicht ersetzt werden, deshalb Position A streichen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen: Position A bitte ganz streichen</p>	Die qualifizierte Rücksprache erfolgt entsprechend der Fachexpertise mit einer/einem Fachärztin/Facharzt im Bereich Infektiologie (Innere Medizin und Infektiologie ¹ , Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie oder Zusatzbezeichnung Infektiologie) oder, bei Nichtverfügbarkeit, mit einer/einem Fachärztin/Facharzt aus anderen Fachrichtungen, die/der angemessenen Erfahrung in der Behandlung von Infektionskrankheiten mit multiresistenten Erregern haben muss. Die Formulierung „bei Nichtverfügbarkeit“ verdeutlicht in diesem Zusammenhang die besondere Bedeutung des Bereiches der Infektiologie.

Stellungnehmer: Kommission-Antiinfektiva, Resistenz und Therapie

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, Abs.1	<p>Text des Entwurfs: Wenn bekannt ist oder vermutet wird, dass an der Infektion auch grampositive oder anaerobe Erreger beteiligt sind, müssen zusätzliche Antibiotika angewendet werden.</p> <p>Anmerkung: Der Satz ist überflüssig und kann gestrichen werden, da sonst auch andere Erreger wie Pilze und Viren genannt werden müssten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Den Satz bitte streichen, da sonst auch Viren, Pilze, etc. genannt werden müssten.</p>	Die Angabe entspricht der Formulierung in der Fachinformation.
S.4, Abs.2	<p>Text des Entwurfs: Patienten mit anamnestisch bekannter Überempfindlichkeit gegen Carbapeneme, Penicilline oder andere Betalactam-Antibiotika können auch überempfindlich gegen Cefiderocol sein. Vor Einleitung einer Cefiderocol-Therapie sollte sorgfältig abgeklärt werden, ob in der Vergangenheit Überempfindlichkeitsreaktionen auf Betalactam-Antibiotika aufgetreten sind. Bei Auftreten einer schweren allergischen Reaktion muss die Behandlung mit Fetroja sofort abgesetzt werden und es muss eine angemessene Notfallbehandlung eingeleitet werden.</p> <p>Anmerkung: Betalaktamantibiotika ersetzen durch andere Betalaktame</p>	Die Angabe entspricht der Formulierung in der Fachinformation.

Stellungnehmer: Kommission-Antiinfektiva, Resistenz und Therapie

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>Bei einer allergischen Reaktion muss Cefiderocol immer abgesetzt werden und bei einer schweren allergischen Reaktion eine Notfallbehandlung eingeleitet werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Patienten mit anamnestisch bekannter Überempfindlichkeit gegen Carbapeneme, Penicilline oder andere Betalaktame-Antibiotika können auch überempfindlich gegen Cefiderocol sein. Vor Einleitung einer Cefiderocol-Therapie sollte sorgfältig abgeklärt werden, ob in der Vergangenheit Überempfindlichkeitsreaktionen auf Betalaktame-Antibiotika aufgetreten sind. Bei Auftreten einer schweren allergischen Reaktion muss die Behandlung mit Fetroja Cefiderocol sofort abgesetzt werden und es muss eine angemessene Notfallbehandlung eingeleitet werden. bei einer schweren allergischen Reaktion eine Notfallbehandlung eingeleitet werden.</p>	
S.4, Abs.3	<p>Text des Entwurfs: 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.</p> <p>Anmerkung:</p>	

Stellungnehmer: Kommission-Antiinfektiva, Resistenz und Therapie

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>Es ist eine spezifische Erregerdiagnostik und der Nachweis von Carbapenemasen notwendig.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Das Reserveantibiotikum Cefiderocol darf nur im Rahmen einer antibiogrammgerichten Therapie nach Erregersicherung eingesetzt werden. Die Erregersicherung erfolgt in Abhängigkeit der Indikation aus geeignetem klinischen Material. Die Empfindlichkeitstestung erfolgt nach aktuellen Qualitätsstandards. Voraussetzung für den Einsatz von Cefiderocol bei multiresistenten aeroben gramnegativen Bakterien ist der Nachweis von Carbapenemasen oder bei fehlender alternativer Behandlungsmöglichkeit. Literatur: [1-3]</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>
S.4, Abs.4	<p>Text des Entwurfs: Eine empirische Anwendung von Cefiderocol 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.</p>	

Stellungnehmer: Kommission-Antiinfektiva, Resistenz und Therapie

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>Anmerkung: in Ausnahmefällen oder in besonderen Fällen (sonst doppelt) Dazu zählt (Einzahl) eine bekannte Resistenzproblematik in der Behandlungseinrichtung bzw. bei Verlegung aus einer solchen. Das gilt auch bei fehlendem Therapieansprechen gegenüber einer Initialtherapie bei einer schweren Infektion sowie dem...</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Nur in Ausnahmefällen z.B. einer Ausbruchssituation in einer Einrichtung mit einem entsprechenden Nachweis von Carbapenemasepositiven Bakterien kann eine empirische Anwendung nach vorheriger Probenentnahme erfolgen.</p>	<p>Grundsätzlich ist Cefiderocol nicht im Rahmen einer kalkulierten (empirischen) Therapie anzuwenden. Das zugelassene Anwendungsgebiet setzt die Kenntnis des Erregers voraus. Auch in den genannten Ausnahmefällen ist die Infektion mit einem multiresistenten aeroben gramnegativen Erreger zumindest wahrscheinlich.</p>
S.4, Abs.5	<p>Text des Entwurfs: Die Probengewinnung zum Erregernachweis hat vor Therapiebeginn zu erfolgen und die Therapie ist bei vorliegendem Antibiogramm falls notwendig anzupassen.</p> <p>Anmerkung: Dieser Satz kann gestrichen werden, da er im vorangegangenen Absatz direkt in den Satz eingefügt wurde. Ergänzung: „nach vorheriger Probenentnahme“.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Streichung des Satzes.</p>	

Stellungnehmer: Kommission-Antiinfektiva, Resistenz und Therapie

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)
	Nur in Ausnahmefällen z.B. einer Ausbruchssituation in einer Einrichtung mit einem entsprechenden Nachweis von Carbapenemasepositiven Bakterien kann eine empirische Anwendung nach vorheriger Probenentnahme erfolgen.	
S.5, Abs.1	<p>Text des Entwurfs: Die aktuellen Leitlinien der AWMF und medizinischen Fachgesellschaften für die angemessene Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen. Des Weiteren ist auf die aufgeführten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Cefiderocol in den lokal verfügbaren Behandlungsleitlinien und Regelungen der Maßnahmen zum restriktiven Antibiotikaeinsatz zu verweisen.</p> <p>Anmerkungen: Bitte Ergänzung der medizinischen, ggf. auch der internationalen Fachgesellschaften unter Berücksichtigung der lokalen Resistenzsituation. Bitte "aufgeführten" streichen, es sind in dem hier relevanten Zusammenhang keine Anforderungen aufgeführt. Umformulierung: in den lokalen Behandlungsleitlinien und auf Regelungen zum restriktiven Antibiotikaeinsatz....</p>	Es wird auf die lokal verfügbaren Behandlungsleitlinien und Regelungen der Maßnahmen zum restriktiven Antibiotikaeinsatz verwiesen

Stellungnehmer: Kommission-Antiinfektiva, Resistenz und Therapie

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>Vorgeschlagene Änderung: Die aktuellen Leitlinien der AWMF und medizinischen, ggf. auch der internationalen Fachgesellschaften für die angemessene Anwendung von Antibiotika unter Berücksichtigung der lokalen Resistenzsituation. Des Weiteren ist auf die aufgeführten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Cefiderocol in den lokal verfügbaren Behandlungsleitlinien und Regelungen der Maßnahmen zum in den lokalen Behandlungsleitlinien und auf Regelungen zum restriktiven Antibiotikaeinsatz zu verweisen.</p>	
S.5, Abs.4	<p>Text des Entwurfs: Die Behandlungseinrichtung oder Klinik muss eine lokale Freigaberegulung für den Einsatz von Cefiderocol in der jeweiligen Behandlungseinrichtung vorsehen.</p> <p>Anmerkung: Der Satzteil "in der jeweiligen Behandlungseinrichtung" kann gestrichen werden, da Behandlungseinrichtung bereits Subjekt des Satzes ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Behandlungseinrichtung oder Klinik muss eine lokale Freigaberegulung für den Einsatz von Cefiderocol in der jeweiligen Behandlungseinrichtung vorsehen.</p>	Die Konkretisierung wird beibehalten.

Stellungnehmer: Kommission-Antiinfektiva, Resistenz und Therapie

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)
S.5, Abs.1, oben	<p>Text des Entwurfs: Position A: Die genannten Vorgaben sind im Rahmen von Regelungen der Arzneimittelkommission des Krankenhauses in hausinterne Prozesse zu integrieren und sollten durch ein multidisziplinäres Team wie z.B. ein Antibiotic-Stewardship-Team (ABS)² umgesetzt werden.</p> <p>Position B Die genannten Vorgaben sind im Rahmen von Regelungen der Arzneimittelkommission des Krankenhauses umzusetzen und sollten insbesondere im Rahmen des hausinternen Antibiotic-Stewardship-Programms (ABS)² erfolgen</p> <p>Anmerkung: Position B bevorzugen</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Position B bevorzugen</p>	<p>Finale Formulierung:</p> <p>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.</p>
S.5, Abs.5	<p>Text des Entwurfs: Position A: Die Verbrauchs- und Resistenzsurveillance (§ 23 Abs. 4 Infektionsschutzgesetz) sollte über die Teilnahme der Klinik über eines der Systeme AVS (Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance), ARS</p>	

Stellungnehmer: Kommission-Antiinfektiva, Resistenz und Therapie

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>(Antibiotika-Resistenz-Surveillance) oder ARVIA (ARS und AVS - Integrierte Analyse) erfolgen.</p> <p>Position B: Neben indikationsbezogenen Behandlungsempfehlungen für den restriktiven Einsatz sollte für eine qualitätsgesicherte Anwendung die Verbrauchs- und Resistenzsurveillance (§ 23 Abs. 4 Infektionsschutzgesetz) stets über die Teilnahme der Klinik an AVS (Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance) und ARS (Antibiotika-Resistenz-Surveillance) bzw. ARVIA (ARS und AVS - Integrierte Analyse) erfolgen.</p> <p>Anmerkung: Es sollte keines der Surveillance-Systeme genannt werden bzw. wenn sie genannt werden, dann sollte neben den RKI-Systemen auch das adka-if Projekt Erwähnung finden. Begründung: viele Krankenhäuser dokumentieren ihre Antiinfektivaverbräuche über adka-if. Es könnte sonst den Anschein erwecken, dass die an adka-if teilnehmenden Krankenhäuser kein Cefiderocol verordnen sollten. Literatur: [4, 5]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Verbrauchs- und Resistenzsurveillance erfolgt nach §23 Abs. 4 des Infektionsschutzgesetz (IfSG) und berücksichtigt Empfehlungen</p>	<p>Gemäß § 23 Abs. 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 Cefiderocol angewendet wird, an diesen Systemen angestrebt werden.</p>

Stellungnehmer: Kommission-Antiinfektiva, Resistenz und Therapie

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)
	der AWMF-S3-Leitlinie 092/001 zur Sicherung einer rationalen Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus.	

Literaturverzeichnis

1. Bonomo RA (2019) Cefiderocol: A Novel Siderophore Cephalosporin Defeating Carbapenem-resistant Pathogens. Clin Infect Dis 69(Suppl 7):S519-s520
2. Zhanel GG, Golden AR, Zelenitsky S et al (2019) Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin with Activity Against Carbapenem-Resistant and Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. Drugs 79(3):271-289
3. Kazmierczak KM, Tsuji M, Wise MG et al (2019) In vitro activity of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, against a recent collection of clinically relevant carbapenem-non-susceptible Gram-negative bacilli, including serine carbapenemase- and metallo- β -lactamase-producing isolates (SIDERO-WT-2014 Study). Int J Antimicrob Agents 53(2):177-184
4. (S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/092-001.html>.
5. Justiz Bd (Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz - IfSG) § 23 Nosokomiale Infektionen; Resistenzen; Rechtsverordnungen durch die Länder. https://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/_23.html.

5.10 Stellungnahme der ADKA - Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e.V.

Datum	07.03.2022
Stellungnahme zu	Cefiderocol
Stellungnahme von	<i>Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker ADKA e.V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker ADKA e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Reserveantibiotika sollten sich im Wesentlichen an den Empfehlungen der <i>S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus (1)</i> orientieren. Die Leitlinie verfolgt als wesentliches Ziel gerade den rationalen Einsatz von (Reserve)Antibiotika und ist daher prädestiniert als Vorlage für die hier relevanten Inhalte. Das gilt sowohl für die Funktion des fachlich qualifizierten einschlägig erfahrenen Apothekers als auch die Rolle des ABS-Teams.	Es wird auf die S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus, Update 2018“ verwiesen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker ADKA e.V.

	Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker ADKA e.V.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 3, Pos. A	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Fachinformation gibt vor, dass vor dem Einsatz des Cefiderocol mit einem Arzt, der angemessene Erfahrung mit der Behandlung von Infektionserkrankungen hat, Rücksprache zu halten ist. In Ergänzung dazu sollte auch der fachlich qualifizierte und erfahrene Apotheker (und ggf. weitere Mitglieder des ABS-Teams) Erwähnung finden. Allerdings kommt hier wohl eher auf klinische Erfahrung an, diese wird weder durch eine klinisch-pharmakologische noch eine pharmazeutische Ausbildung (!) erlangt. Auch die Mitgliedschaft im ABS-Team sagt nichts darüber aus. Es sollte daher der klinisch tätige Fachapotheker mit Erfahrung in der Infektiologie als Berater adressiert werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p><i>Ergänzend zur Rücksprache mit dem in der Behandlung von Infektionskrankheiten erfahrenen Arzt sollte auch mit Vertretern weiterer Fachdisziplinen (ggf. Mitgliedern eines ABS-Teams) Rücksprache gehalten werden (z.B. klinisch tätige, in ABS- und Infektiologie erfahrene, fortgebildete Apotheker, Mikrobiologen, Krankenhaushygieniker). Die Einbindung des ABS-Teams hat gemäß den Empfehlungen einschlägiger Leitlinien zu erfolgen.</i></p>	Die dem Abschnitt 4.2 der Fachinformation zu entnehmende Empfehlung bezieht sich auf die ärztliche Rücksprache, die in den folgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung konkretisiert wird.
Seite 4, zweiter Abschnitt	... beendet werden (statt abgesetzt werden).	Die Angabe entspricht der Formulierung in der Fachinformation.

Stellungnehmer: Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker ADKA e.V.

	Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker ADKA e.V.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 4, vierter Abschnitt	<p>Da Cefiderocol nur gezielt eingesetzt werden darf (worauf im Text explizit hingewiesen wird), ist eine Aufzählung von Indikationen für den empirischen Einsatz entbehrlich. Es sollte daher bei dem Hinweis auf den besonderen Ausnahmefall bleiben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine empirische Anwendung von Cefiderocol ohne Erregernachweis sollte nur in besonderen Ausnahmefällen erfolgen. ((ff. Text streichen))</p>	<p>Grundsätzlich ist Cefiderocol nicht im Rahmen einer kalkulierten (empirischen) Therapie anzuwenden. Das zugelassene Anwendungsgebiet setzt die Kenntnis des Erregers voraus. Auch in den genannten Ausnahmefällen ist die Infektion mit einem multiresistenten aeroben gramnegativen Erreger zumindest wahrscheinlich.</p>
Seite 5, erster Kasten, Pos. A	<p><i>Anmerkung: Damit die Vorgaben die notwendige Verbindlichkeit erhalten und im praktischen Alltag auch umgesetzt werden, sind sie in den Geschäftsordnungen der Arzneimittelkommission und/oder des ABS-Teams festzuschreiben (1). Das ABS-Team sollte die Umsetzung durch den Facharzt im Sinne des ABS begleiten.</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p><i>Die Vorgaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von Reserveantibiotika einschließlich lokaler Freigaberegulungen sind in den Geschäftsordnungen der Arzneimittelkommission und/oder des ABS-Teams verbindlich festzuschreiben. Die Umsetzung sollte durch ein multidisziplinäres Team wie z.B. ein Antibiotic-Stewardship-Team begleitet werden.</i></p>	<p>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 (siehe S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus, Update 2018) in Frage.</p>

Stellungnehmer: Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker ADKA e.V.

	Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker ADKA e.V.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 5, zweiter Kasten, Pos. A	<p>Anmerkung: Da der Gesetzgeber aus gutem Grund keine Vorgaben zur Wahl eines Systems für die Antibiotika-Verbrauchssurveillance macht, sollte die Auswahl dem Nutzer freigestellt werden. Ein Hinweis auf die Vorgaben des IfSG ist daher ausreichend.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p><i>Die Antibiotika-Verbrauchsichte ist gemäß den Vorgaben des IfSG §23 Abs. 4 zu dokumentieren.</i></p>	<p>Gemäß § 23 Abs. 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 Cefiderocol angewendet wird, an diesen Systemen angestrebt werden.</p>

Literaturverzeichnis

(1) S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus, Update 2018:

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-001l_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02.pdf

5.11 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO) und der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO)

Datum	9. März 2022
Stellungnahme zu	Cefiderocol (Fetroja®)
Stellungnahme von	<i>DGHO, AGIHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Das Verfahren zu Cefiderocol 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>Cefiderocol ist zugelassen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Bakterien, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Patient*innen mit hämatologischen und onkologischen Grundkrankheiten haben ein erhöhtes Risiko, an einer Infektion zu erkranken und zu versterben.</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufgrund des Status eines Reserveantibiotikums wurde für Cefiderocol kein Dossier mit Unterlagen für eine Bewertung des Zusatznutzens eingereicht. • Zur Bewertung von Cefiderocol liegen publizierte Daten von drei randomisierten kontrollierten Studien vor: <ul style="list-style-type: none"> ○ APEKS-cUTI: Cefiderocol vs Imipenem-Cilastatin bei komplizierten Harnwegsinfekten ○ APEKS-NP: Cefiderocol vs Meropenem bei nosokomialen Pneumonien, jeweils in Kombination mit Linezolid ○ CREDIBLE-CR: Cefiderocol vs bestverfügbare Therapie bei nosokomialen Infektionen, Bakteriämie, Sepsis oder komplizierten Harnwegsinfekten. • Cefiderocol war dem jeweiligen Vergleichsarm nicht unterlegen. Besonders anzumerken ist: 	<p>Für das Arzneimittel Fetcroja mit dem Wirkstoff Cefiderocol wurde mit Beschluss vom 21. Oktober 2021 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</p>

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> ○ In APEKS-UTI war Cefiderocol im primären Endpunkt, zusammengesetzt aus klinischer Heilung und mikrobiologischer Eradikation, dem Imipenem-Cilastatin überlegen. ○ In CREDIBLE-CR war Cefiderocol mit einer erhöhten Mortalität im Vergleich gegenüber dem Kontrollarm (bestverfügbare Therapie) assoziiert. ○ In einer zusammenfassenden Auswertung von Patient*innen mit Bakteriämie zeigte sich eine Wirksamkeit von Cefiderocol zwischen 62,5 und 100%. <ul style="list-style-type: none"> ● Cefiderocol ist gut verträglich, häufigste Nebenwirkung war Diarrhoe. Therapieabbrüche aufgrund von Therapie-assoziierten Nebenwirkungen waren selten. <p>Die Einordnung von Cefiderocol als Reserveantibiotikum zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger ist mit den vorliegenden Daten gut vereinbar. Patient*innen mit schwerer Neutropenie (<100 bzw. 500/μl) waren von den Zulassungsstudien ausgeschlossen. Die klinische Wirksamkeit in diesem Hochrisikokollektiv kann nur mittels Evidenztransfer aus den vorliegenden Daten übernommen werden.</p>	<p>Auswirkungen auf die Resistenzsituation festzulegen</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 Tumorthherapie beeinflusst [1]. Infektiöse Komplikationen treten z. B. bei ca. 90% der Patienten nach Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation auf [2].</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Antibiotika-Resistenz ist in den letzten Jahrzehnten ein zunehmendes, weltweites Problem geworden [3-7]. Mechanismen der Resistenz sind vielfältig. Eine besondere Herausforderung sind Carbapenem-resistente, gram-</p>	

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>negative Infektionen. Sie werden vor allem durch Metallo-β-Laktamase- oder OXA Carbapenemase-produzierende Bakterien verursacht [8].</p> <p>Einer der möglichen Hoffnungsträger ist Cefiderocol. Cefiderocol ist ein Siderophor-Cephalosporin [9]. Eisen ist ein essenzieller Faktor für das Zellwachstum der Bakterien. Siderophore sind eisenbindende Verbindungen, die von Bakterien freigesetzt und zur Eisenaufnahme genutzt werden. Cefiderocol imitiert ein bakterielles Siderophor und wird mit diesem über die bakteriellen Eisentransporter in den periplasmatischen Raum des Bakteriums befördert. <i>In vitro</i> zeigte Cefiderocol Aktivität u. a. gegenüber Carbapenem-resistenten <i>Enterobakterien</i>, <i>Acinetobacter baumannii</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> und <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> [10].</p> <p>Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien zum Einsatz von Cefiderocol sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Cefiderocol bei Patient*innen mit schweren Infektionen, verursacht durch gram-negative, Carbapenem-resistente Bakterien</p> <table border="1" data-bbox="163 933 1379 1380"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Patient*innen</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>APEKS-UTI [11, 12]</td> <td>Komplizierte Harnwegsinfekte</td> <td>Imipenem-Cilastatin</td> <td>Cefiderocol</td> <td>452 (2:1)⁵</td> <td>87,4 vs 89,7⁶</td> <td>56,3 vs 73,0</td> <td>0,0 vs 0,33</td> </tr> <tr> <td>APEKS-NP [13]</td> <td>nosokomiale Pneumonie</td> <td>Meropenem</td> <td>Cefiderocol</td> <td>300 (1:1)</td> <td>67 vs 65</td> <td>42 vs 41</td> <td>12,4 vs 11,6</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	klinische Heilung ²	Mikrobiologische Eradikation ³	Mortalität ⁴	APEKS-UTI [11, 12]	Komplizierte Harnwegsinfekte	Imipenem-Cilastatin	Cefiderocol	452 (2:1) ⁵	87,4 vs 89,7 ⁶	56,3 vs 73,0	0,0 vs 0,33	APEKS-NP [13]	nosokomiale Pneumonie	Meropenem	Cefiderocol	300 (1:1)	67 vs 65	42 vs 41	12,4 vs 11,6	<p>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>
Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	klinische Heilung ²	Mikrobiologische Eradikation ³	Mortalität ⁴																		
APEKS-UTI [11, 12]	Komplizierte Harnwegsinfekte	Imipenem-Cilastatin	Cefiderocol	452 (2:1) ⁵	87,4 vs 89,7 ⁶	56,3 vs 73,0	0,0 vs 0,33																		
APEKS-NP [13]	nosokomiale Pneumonie	Meropenem	Cefiderocol	300 (1:1)	67 vs 65	42 vs 41	12,4 vs 11,6																		

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
CREDIBLE -CR [14]	nosokomiale Infektionen, Bakteriämie, Sepsis, komplizierte Harnwegsinfek te	bestverfügbare Therapie	Cefiderocol	152 (2:1)	58 vs 66	26 vs 48	18 vs 34	
alle [15]	Bakteriämie	jeweiliger Kontrollarm	Cefiderocol	84	63 vs 77	81 vs 79		

¹ N – Anzahl Patient*innen; ² in %; ³ in %; ⁴ in %; ⁵ Verhältnis der Randomisierung; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

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 Cefiderocol</p> <p>entfällt</p>	
	<p>5. Diskussion</p> <p>Die deskriptive Darstellung der Daten aus drei randomisierten, kontrollierten Studien zum Einsatz von Cefiderocol in unterschiedlichen Indikationen bestätigt die gute Wirksamkeit dieses neuen Cephalosporins. Die Studien waren auf Nicht-Unterlegenheit angelegt, dieses Ziel wurde in allen Studien erreicht. In der Studie APEKS-cUTI bei komplizierten Harnwegsinfekten wurde beim zusammengesetzten Endpunkt der mikrobiologischen Eradikation und des klinischen Ansprechens ein signifikanter Vorteil zugunsten von Cefiderocol erzielt [11, 12]. Allerdings war der Unterschied vor allem auf eine Überlegenheit in der mikrobiologischen Eradikation und nicht bei den klinischen Remissionen zurückzuführen.</p> <p>Ein kritischer Punkt der Diskussion über die Positionierung von Cefiderocol in den Therapiealgorithmen ist die erhöhte Mortalität in der CREDIBLE-CR-Studie. Eine Subgruppen-Analyse zeigte die hohe Sterblichkeit vor allem bei Patient*innen mit Infektionen im Kontext einer Hospitalisierung.</p>	<p>Das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht zu bewerten.</p>

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

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>Die Rate von Adverse Events war sehr hoch, aber inhaltlich in den meisten Bereichen auf die Infektion und/oder die Grundkrankheit zurückzuführen. Im Vergleich mit den Kontrollarmen ist die Verträglichkeit von Cefiderocol gut. Nebenwirkungen, die häufiger im Cefiderocol- als im Kontrollarm auftraten, waren Diarrhoe und erhöhte Leberenzyme. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag zwischen 1-3% [11-14].</p> <p>Die Einordnung von Cefiderocol als Reserveantibiotikum zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, ist mit den vorliegenden Daten gut vereinbar. Da auch bereits Cefiderocol-resistente Enterobakterien [16] und gram-negative multiresistente Nonfermenter wie <i>Acinetobacter baumannii</i> [17] nachgewiesen wurden, ist dringend zu empfehlen, den Status des Reserveantibiotikums nicht zugunsten einer breiteren Anwendung in Frage zu stellen.</p>	<p>Cefiderocol darf nur bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, angewendet werden.</p>

Literaturverzeichnis

1. Claßen AY et al.: Bakterielle Infektionen und Pneumocystis jiroveci Pneumonie – Prophylaxe. Februar 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/bakterielle-infektionen-und-pneumocystis-jiroveci-pneumonie-prophylaxe/@@guideline/html/index.html>
2. Christopeit M et al.: Infektiöse Komplikationen nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation. März 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/infektioese-komplikationen-nach-hochdosistherapie-und-autologer-stammzelltransplantation/@@guideline/html/index.html>
3. Boucher HW, Ambrose PG, Chambers HF, et al.: White paper: developing antimicrobial drugs for resistant pathogens, narrow spectrum indications, and unmet needs. *J Infect Dis* 216: 228–236, 2017. DOI:
4. WHO. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Geneva: World Health Organization, 2017. https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf
5. Gutierrez-Gutierrez B, Sojo-Dorado J, Bravo-Ferrer J, et al.: European prospective cohort study on enterobacteriaceae showing resistance to carbapenems (EURECA): a protocol of a European multicentre observational study. *BMJ Open* 2017; 7: e015365, 2017. DOI:
6. Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 69 (suppl 7): S565–575, 2019. DOI:
7. Paterson DL, Isler B, Stewart A.: New treatment options for multiresistant Gram negatives. *Curr Opin Infect Dis* 33: 214–223, 2020. DOI:
8. Multiresistente gram-negative Erreger, Januar 2020. https://www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/Abt1/FG13/mutiresistente_gram_neg_Erreger.html
9. Ito A, Kohira N, Bouchillon SK, et al. In vitro antimicrobial activity of S-649266, a catechol-substituted siderophore cephalosporin, when tested against non-fermenting Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 71: 670–677, 2016. DOI:
10. Hackel MA, Tsuji M, Yamano Y, et al.: In vitro activity of the siderophore cephalosporin, cefiderocol, against a recent collection of clinically relevant Gram-negative bacilli from North America and Europe, including carbapenem-nonsusceptible isolates (SIDERO-WT-2014 Study). *Antimicrob Agents Chemother* 61: e00093-17, 2017. DOI:
11. Portsmouth S, van Veenhuizen D, Echols R, et al. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 18: 1319–1328, 2018. DOI:
12. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, et al. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gramnegative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, doubleblind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2020; published online Oct 12. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30731-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30731-3)

13. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2021; 21:226–240, 2021. DOI:
14. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02321800>
15. Paterson DL, Konoshita M, Baba T et al.: Outcomes with Cefiderocol Treatment in Patients with Bacteraemia Enrolled into Prospective Phase 2 and Phase 3 Randomised Clinical Studies. *Infect Dis Ther*, Feb 20, 2022. DOI: [10.1007/s40121-022-00598-9](https://doi.org/10.1007/s40121-022-00598-9)
16. Zhang Q, Neidig C, Chu TY et al.: In vitro antibacterial activity of cefiderocol against recent multidrug-resistant carbapenem-nonsusceptible Enterobacterales isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 103:115651, 2022. DOI: [10.1016/j.diagmicrobio.2022.115651](https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2022.115651)
17. Malik S, Kaminski M, Landman D, Quale J: Cefiderocol Resistance in *Acinetobacter baumannii*: Roles of β -Lactamases, Siderophore Receptors, and Penicillin Binding Protein 3. *Antimicrob Agents Chemother* 64:e01221-20, 2020. DOI: [10.1128/AAC.01221-20](https://doi.org/10.1128/AAC.01221-20)

5.12 Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	09. März 2022
Stellungnahme zu	Cefiderocol (Fetroja)
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 15. Februar 2022 einen von der Geschäftsstelle erstellten Entwurf der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Reserveantibiotikums Cefiderocol (Fetcroja) von Shionogi GmbH sowie die vorausgegangene Stellungnahme des RKI veröffentlicht. Darüber hinaus wurde eine Bewertung des IQWiG zu den Therapiekosten und Patientenzahlen veröffentlicht.</p> <p>Cefiderocol ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Es handelt sich um ein Reserveantibiotikum im Sinne des § 35a Abs. 1c Satz 1 SGB V.</p>	
<p>Weitere Spezifizierung der begrenzten Behandlungsmöglichkeiten nicht notwendig</p> <p>Das IQWiG führt in seiner Bewertung zu den Therapiekosten und Patientenzahlen auf Seite 9 aus, dass in der Fachinformation von Cefiderocol eine explizite Spezifizierung der begrenzten Behandlungsmöglichkeiten nicht zu entnehmen sei. Der gezielte Einsatz bei limitierten Behandlungsoptionen ergibt sich jedoch durch den Verweis in der Fachinformation auf die offiziellen Leitlinien, die einen angemessenen Einsatz von Antibiotika vorsehen. Darüber hinaus wird</p>	<p>Bei der Berechnung der Patientenzahlen wurden die begrenzten Behandlungsmöglichkeiten über das Vorliegen einer Carbapenemresistenz abgebildet. Da das Anwendungsgebiet die</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
empfohlen, Cefiderocol ausschließlich nach Rücksprache mit einem Arzt anzuwenden, der angemessene Erfahrungen mit der Behandlung von Infektionskrankheiten hat. Es ist daher davon auszugehen, dass, entsprechend den Angaben des pU, die Zielpopulation überwiegend eine Carbapenemresistenz aufweist und dies als Begrenzung der Behandlungsmöglichkeit hinreichend ist, auch ohne explizite Spezifizierung in der Fachinformation.	begrenzten Behandlungsmöglichkeiten nicht näher spezifiziert, führt das Vorgehen zu Unsicherheiten.
Zielpopulation auf Basis der Fallzahl Es ist zu begrüßen, dass die Herleitung der Zielpopulation auf Basis der Anzahl von Fällen mit Infektion anstatt auf Basis der Anzahl von Patienten akzeptiert wurde.	Darüber hinaus wird die Herleitung anhand von Infektionsfällen mit verschiedenen einzelnen Erregern vorgenommen. Da Patientinnen und Patienten auch mehrfach oder mit mehr als einem Erreger infiziert sein können, kann die Anzahl der Patientinnen und Patienten auch geringer sein als die Anzahl der Fälle.

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:	

Literaturverzeichnis

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Cefiderocol

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 28. März 2022

von 12:00 Uhr bis 13:08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Shionogi GmbH:**

Herr Dr. Kölling

Herr Dr. Niemeyer

Herr Dr. Wassermann

Frau Berthold

Angemeldeter Teilnehmender für das **Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE):**

Herr Prof. Dr. Wichmann

Angemeldete Teilnehmende für das **Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Universitätsklinikum Bonn:**

Herr Dr. Molitor

Herr Prof. Dr. Hörauf

Angemeldeter Teilnehmender für das **Universitätsklinikum Heidelberg:**

Herr Prof. Dr. Weigand

Angemeldeter Teilnehmender für die **Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. (PEG):**

Herr Prof. Dr. Pletz

Angemeldete Teilnehmende für die **Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie (ART):**

Frau Dr. Friedrichs

Frau Prof. Dr. Dr. Abele-Horn

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender für den **Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e. V. (ADKA):**

Herr Dr. Fellhauer

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Fischer

Frau Weller

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

Frau Biereth

Frau Zeier

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Herr Dr. Rauchensteiner

Frau Schweizer

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Eingeladene Teilnehmende der zu beteiligenden Institutionen:

Robert Koch-Institut (RKI):

Frau Gröschner

Herr Dr. Eckmanns

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM):

Frau Dr. Pantke

Herr Dr. Lilienthal

Beginn der Anhörung: 12:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben Montag und damit wieder Anhörungstag, nachdem wir schon zwei Onkologika-Anhörungen hatten, jetzt Reserveantibiotikum Cefiderocol zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger. Wir haben es hier mit einem Wirkstoff zu tun, bei dem wir heute eine Anhörung zu dem Entwurf der Anforderungen des Gemeinsamen Bundesausschusses für Qualitätssicherungsmaßnahmen in der Anwendung machen, insbesondere um den Status des Reserveantibiotikums solange wie möglich aufrecht erhalten zu können, und in der wir uns mit den von IQWiG ermittelten Patientenzahlen beschäftigen. Der Wirkstoff ist von der Shionogi GmbH. Stellungnahmen haben wir bekommen vom Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker, von der Fachgruppe Infektion in der Hämatologie und Onkologie der DGHO, von der Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie beim RKI, dann von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft, von Herrn Dr. Molitor, von Privatdozent Dr. Gunnar Hischebeth und von Professor Dr. Hörauf vom Universitätsklinikum in Bonn, von Herrn Professor Dr. Dominic Wichmann vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, und von Herrn Professor Dr. Markus Weigand vom Uniklinikum in Heidelberg, des Weiteren von GlaxoSmithKline, von MSD Sharp & Dohme, von Pfizer und vom vfa.

Wir haben heute als Gäste in der Anhörung zusätzlich zu den Mitgliedern des Unterausschusses Arzneimittel Vertreter des RKI und des BfArM eingeladen. Das ist bei dieser Art Anhörungen nicht nur guter Brauch, sondern nach unserer Geschäfts- und Verfahrensordnung so vorgesehen.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir heute auch wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für Shionogi GmbH, müssten Herr Dr. Kölling, Herr Dr. Niemeyer anwesend sein. Herr Niemeyer?

Frau Berthold (Shionogi): Herr Dr. Niemeyer ist leider erkrankt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann müssten Herr Wassermann und Frau Berthold zugeschaltet sein, Herr Professor Wichmann aus Hamburg, Herr Dr. Molitor aus Bonn, Herr Professor Hörauf aus Bonn, Herr Hörauf – fehlt; Fragezeichen –, Herr Professor Weigand, Heidelberg, Herr Professor Dr. Pletz von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V., Frau Dr. Friedrichs und Frau Professor Dr. Abele-Horn von der Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie, Herr Professor Wörmann von der DGHO, Herr Dr. Fellhauer vom Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker – fehlt, Fragezeichen –, Herr Fischer und Frau Weller von GSK, Frau Biereth und Frau Zeier von MSD – Frau Zeier Fragezeichen –, Herr Dr. Rauchensteiner und Frau Schweizer von Pfizer und Herr Bussilliat vom vfa. – Wunderbar. – Dann haben wir noch die Gäste vom BfArM und vom Robert Koch-Institut. Frau Gröschner und Herr Dr. Eckmanns vom RKI, Frau Dr. Pantke und Herr Dr. Lilienthal vom BfArM. – Danke schön. – Ist sonst noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. (*Anm. der Geschäftsführung: Frau Zeier ab 12:00 anwesend*)

Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht die relevanten Punkte zu adressieren, die er in seiner Stellungnahme adressiert hat, und danach würden wir die Fachgesellschaften ergänzen lassen oder Fragen stellen, wie es denn gewünscht ist. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Bitte schön, Herr Dr. Kölling, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Kölling (Shionogi): Danke. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschusses! Liebe Anwesende! Vielen Dank zunächst für die Möglichkeit einer kurzen Einführung. Wir freuen uns, uns heute mit Ihnen zu unserem Reserveantibiotikum Cefiderocol und der qualitätsgesicherten Anwendung austauschen zu

dürfen. Lassen Sie mich kurz meine Kollegen vorstellen: Von Shionogi anwesend sind Frau Berthold aus dem Bereich Market Access, verantwortlich für das Dossier, und Herr Dr. Wassermann aus der medizinischen Abteilung. Mein Name ist Axel Kölling, und ich bin Geschäftsführer der Shionogi Deutschland GmbH.

Erlauben Sie mir einige kurze einführende Worte zur aktuellen Situation in unserem Unternehmen und zum Produkt. Die steigende Anzahl resistenter Bakterien gegen eine Vielzahl von Antibiotika bereitet weltweit zunehmend Sorgen. Nach Aussage der WHO stellen Antibiotikaresistenzen eine der größten Herausforderungen und Bedrohungen für die Gesundheitsversorgung und die Gesundheitssysteme im 21. Jahrhundert dar. Die herausforderndsten Erreger wurden von der WHO in der Prioritätenliste I zusammengefasst. Dabei handelt es sich um den carbapenemresistenten *Acinetobacter baumannii*, carbapenemresistenten *Pseudomonas aeruginosa* und carbapenemresistente Enterobacterales. In Deutschland sterben jährlich circa 20 000 Menschen an einer Infektion mit multiresistenten Erregern mit steigender Tendenz. Diese Erreger drohen zur weltweiten Todesursache Nummer eins zu werden. Genau in dem Bereich liegt einer unserer Forschungsschwerpunkte als Shionogi. Shionogi ist ein japanisches Pharmaunternehmen, das 1878 im japanischen Osaka gegründet wurde. Seit 2019 hat die deutsche Niederlassung ihren Sitz in Berlin. Wir haben eine lange Historie, insbesondere in der Entwicklung von Antibiotika und Virustatika.

Kurz etwas zu unserem Produkt: Was ist eigentlich Cefiderocol? Es handelt sich um das erste Antibiotikum einer neuen Klasse, der sogenannten Siderophor-Antibiotika. Cefiderocol bindet Eisen und wird ähnlich dem trojanischen Pferdprinzip als einziges Antibiotikum aktiv über ein Transportsystem der Zellwand in die Bakterienzelle aufgenommen. Durch seinen neuartigen Zelleintrittsmechanismus überwindet Cefiderocol die maßgeblichen Resistenzmechanismen gramnegativer Erreger. Es besitzt ein potentes Wirkspektrum und ist gegen alle drei von mir genannten WHO-Erreger der höchsten Priorität wirksam; selbst dann, wenn die Erreger bereits gegen andere Reserveantibiotika resistent sind.

Cefiderocol ist ein reines Klinikprodukt und wird bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger angewendet, wenn nur begrenzte Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Dies bedeutet einen Einsatz bei den schwersten Infektionen durch multiresistente Erreger. Cefiderocol stellt eine neue Therapie für Patienten mit Infektionen durch 4MRGN-Erreger dar und kann damit auch Leben retten. Dies ist von besonderer Relevanz, denn Antibiotikaresistenzen nehmen in Deutschland kontinuierlich in Häufigkeit und Schweregrad zu. Damit geht gewiss eine steigende Letalität einher. Insbesondere die Resistenzentwicklung gegen Carbapeneme, die als eine Letztinstanz gegen multiresistente Erreger eingesetzt werden, führt zur deutlichen Verknappung der verfügbaren Therapieoptionen und Herausforderungen für die behandelnden Ärztinnen und Ärzte.

Wenn wir die klinische Seite bakterieller Infektionen beleuchten, was essenziell die Therapie, den Therapieerfolg, was essenziell die Heilung der Infektionen und das Überleben der Patienten betrifft: Es ist eine adäquate Antibiotikatherapie. Die Auswahl des richtigen Antibiotikums und insbesondere der Reserveantibiotika muss zum einen patientenindividuell, zum Zweiten infektionsspezifisch und zum Dritten erregerspezifisch sein. Die Auswahl muss die Resistenzsituation, die Nebenwirkungen der Therapie und die Behandlungsalternativen berücksichtigen. Sie muss unter Berücksichtigung des Risikos für Infektionen mit MRE gemäß des allgemein anerkannten Standes der Wissenschaft getroffen werden.

Unter Berücksichtigung dieser Kriterien und entsprechend dem Anwendungsgebiet von Cefiderocol, wenn nur begrenzte Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen, ergibt sich der therapeutische Bedarf insbesondere für Patienten mit einem hohen Risiko für eine vermutete oder eine bestätigte 4MRGN-Infektion. Aus diesem Grunde freuen wir uns nun auf die Diskussion über die Rahmenbedingungen der qualitätsgesicherten Anwendung, damit eine optimale und effiziente Therapie für Patienten und Patientinnen gewährleistet werden kann

und schwerwiegendste Infektionen geheilt werden können. – Damit bedanke ich mich für die Möglichkeit der Einleitung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kölling, für diese Einleitung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Wir haben im Stellungnahmeverfahren dissente Positionen. Die erste Frage geht in die Richtung: Wer ist für eine qualifizierte Rücksprache geeignet? Laut Fachinformation soll diese mit einem erfahrenen Arzt oder Ärztin stattfinden. Welche konkrete Qualifikation oder welche Qualifikationen muss nach Ihrer Einschätzung für die Erfahrung mitgebracht bzw. nachgewiesen werden? Davon abgeleitet, das sehen Sie auch in den dissenten Positionen, kommt aus Ihrer Sicht außerdem nichtärztliches Personal für diese qualifizierte Rücksprache infrage, wenn man das überhaupt bejahen kann? In welchen Ausnahmesituationen könnte dies der Fall sein? Und daran anknüpfend vielleicht noch, ob die Nennung der Surveillance-Systeme also AVR, ARS oder AVIRA sinnvoll ist, oder stellt dies eine Einschränkung gegenüber der klinischen Praxis dar? Das wären zwei Fragen in Richtung der Kliniker, die Stellung genommen haben, die mich als Erstes interessieren würden. Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Molitor, dann Herr Professor Pletz.

Herr Dr. Molitor (Universitätsklinikum Bonn): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Meine sehr verehrten Damen und Herren! Es kann aus meiner persönlichen Sicht überhaupt kein Zweifel daran bestehen, dass die Indikation zu einer Therapie mit einem differenten Medikament, in diesem Fall einem Antibiotikum, in ärztliche Hand gehört. Ich finde, dass wegen des Reserveantibiotikumstatus, aber auch sonst, eine fachärztliche Beratung unbedingt sinnvoll ist, und zweifellos ist die Ärztin/der Arzt für Infektiologie hier geeignet. Ich würde aber darüber hinaus aufgrund der viele Jahrzehnte bestehenden Praxis, dass die Beratung zur Antibiotikatherapie auch Bestandteil der ärztlichen Aufgaben der Ärztinnen und Ärzte für Mikrobiologie, Virologie, Infektionsepidemiologie darstellt, auch diesem Personenkreis die entsprechende Kompetenz zusprechen wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön, Herr Dr. Molitor. – Jetzt habe ich Herrn Professor Pletz, Professor Weigand, Professor Wichmann. – Herr Professor Pletz.

Herr Prof. Dr. Pletz (PEG): Ich möchte mich meinem Vorredner anschließen. Es ist auf jeden Fall eine ärztliche Aufgabe, was die Qualifikation angeht, es sollte auch ein Facharzt sein. Was die Qualifikation angeht, sicherlich Infektiologie und Mikrobiologie, wobei man hier präzisieren muss: Es gibt derzeit in Deutschland meines Wissens noch keinen Facharzt für Infektiologie; das ist nur die Zusatzbezeichnung für Infektiologie. Das müsste man wahrscheinlich entsprechend präzisieren. Trotzdem gibt es vielleicht einige kleinere Häuser, in denen es das in dem Maße nicht gibt, aber dann sollte es zumindest ein Angehöriger des Antibiotic Stewardship-Teams sein, weil durch das Antibiotic Stewardship die zusätzliche Ausbildung, die von verschiedenen Fachgesellschaften angeboten wird, die entsprechenden Kenntnisse erworben werden können. Also, ABS-Team-Mitglied oder Facharzt für Mikrobiologie oder Zusatzbezeichnung Infektiologie. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Pletz. – Jetzt Herr Professor Weigand.

Herr Prof. Dr. Weigand (Universitätsklinikum Heidelberg): Erst einmal ich würde mich dem anschließen, dass das eine ärztliche Indikation darstellt. Ich glaube auch, dass die Zusatzbezeichnung „Infektiologie“ oder Facharzt für Mikrobiologie eine gute Wahl ist. Allerdings – und da bin ich jetzt Intensivmediziner – sind die Mikrobiologen und Infektiologen nachts und am Wochenende grundsätzlich nie erreichbar. Die Patientenverantwortung liegt eindeutig beim behandelnden Intensivmediziner, und insofern glaube ich, dass es für einen Arzt mit Zusatzbezeichnung Intensivmedizin möglich sein muss, die Therapie zumindest für 72 Stunden zu starten. Dann, glaube ich, kann man es rücksprechen, dann gibt es auch entsprechende mikrobiologische Befunde.

Aber wenn ich am Samstagmorgen bei einem entsprechenden Patienten versuche, einen Infektiologen zu erreichen, dann bekomme ich ihn am Montag; und das ist für die zeitgerechte Therapie zu spät. Dagegen würde ich mich verwehren. Also, davon halte ich nichts, insbesondere weil die Verantwortung eindeutig beim behandelnden Intensivmediziner ist. Nach 72 Stunden kann man gern rücksprechen. Bei uns kommt zweimal pro Woche jemand aus der Mikrobiologie zur Visite. Wir diskutieren die Befunde. Dafür spricht sehr viel. Ich kann mir auch vorstellen, dass jemand aus dem ABS-Team an kleineren Häusern in jedem Fall auch dafür geeignet sein muss. Denn das, was Sie genannt haben, Zusatzbezeichnung Infektiologie oder Facharzt für Mikrobiologie, insbesondere jetzt, wo wir viel an kleinere Häuser, an Labors nach außen geben, wird nicht immer vorhanden sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Weigand. – Herr Professor Wichmann und dann Frau Dr. Friedrich. – Herr Wichmann.

Herr Prof. Dr. Wichmann (UKE): Vieles ist von meinen Vorrednern schon gesagt worden, und dem möchte ich mich anschließen, insbesondere was die ärztliche Verantwortung angeht. Dass ein infektiologisch mikrobiologisch geschulter und speziell ausgebildeter Arzt letztendlich das Ganze überblicken sollte, finde ich prinzipiell richtig. Aber gerade das, was mein Vorredner, Professor Weigand, gesagt hat, ist in der Praxis etwas, was sehr wichtig ist. Viele, insbesondere kleinere Häuser, in denen sich die Intensivmediziner um Patienten kümmern, haben nicht die Möglichkeit, rund um die Uhr einen entsprechenden Fachkollegen dazubitten. Von daher ist der Vorschlag, den Professor Weigand gemacht, sehr wichtig für die Patientensicherheit, dass man das in Anbetracht des Reserveantibiotikumstatus, den diese Substanz hat, nach einer entsprechenden Zeit noch mal reevaluieren und schauen muss, ob es nicht doch Alternativen gibt. Das erscheint, glaube ich, jedem von uns, sinnvoll. Aber gerade die Notfallverwendung in den ersten 72 Stunden ist etwas, was auch der Intensivmediziner/die Intensivmedizinerin indizieren können muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wichmann. – Frau Dr. Friedrichs.

Frau Prof. Dr. Friedrichs (Kommission ART): Auch ich schließe mich im Großen meinen Vorrednern an. Ich möchte noch zu bedenken geben, dass Infektionen durch 4MRGN gramnegative Erreger nicht nur auf der Intensivstation am Wochenende vorkommen, sondern durchaus auch auf der Normalstation. Wir haben diesen Punkt in der Kommission ART sehr intensiv diskutiert und sind übereingekommen, dass man sich den entsprechend klassifizierten Infektiologen wünschen würde, dieser aber mangels Ausbildungskapazitäten noch nicht überall verfügbar ist. Es sind noch nicht einmal an allen Häusern ABS-Experten verfügbar, und jetzt die Berechtigung zur Empfehlung nur den Intensivmedizinerinnen zu geben und nicht vielleicht auch den Urologen, die einen Patienten mit einem entsprechend resistenten Keim auf der Normalstation liegen haben, oder auch den Pulmologen, halten wir für kritisch. Wir würden vorschlagen, zu sagen, dass man einen Facharzt mit langjähriger Erfahrung in der Behandlung multiresistenter Erreger ergänzt zum Infektiologen, und damit sind die anderen Fachdisziplinen, die entsprechende Patienten versorgen, eingeschlossen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Molitor, bitte.

Herr Dr. Molitor (Universitätsklinikum Bonn): Ganz herzlichen Dank. – Ich kann mich selbstverständlich auch hier nur anschließen. Es ist überhaupt keine Frage, dass es in der Hand des oder der Behandlungsverantwortlichen liegen muss, die Entscheidung treffen. Ich finde es aber schade, wenn Mikrobiologie nicht verfügbar ist. Wir sind 24 mal 7 rufdienstbereit, und es gibt inzwischen zum Beispiel bei der intensivmedizinischen Komplexbehandlung für Kinder eine entsprechende Forderung, dass das gewährleistet sein muss, und ich finde, das sollte man unbedingt ausbauen, ungeachtet der Tatsache, dass ich allen meinen Vorrednerinnen und Vorrednern uneingeschränkt zustimme. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Molitor, für diese Ergänzung. – Herr Professor Pletz.

Herr Prof. Dr. Pletz (PEG): Ich wollte auch sagen, dass ich den Vorschlag von Professor Weigand für sehr gut halte, dass man für drei Tage das Antibiotikum geben kann, aber danach sollte aus meiner Sicht ein fachkompetenter Arzt mit der vorgenannten Bezeichnung die Indikation bestätigen, und es sollte nach drei Tagen auch der mikrobiologische Befund vorliegen, der die Gabe dieses Antibiotikums rechtfertigt. Für drei Tage finde ich das sehr gut, da wird auch kein Patient gefährdet, aber nach drei Tagen muss die Therapie evaluiert werden, weil wir sonst wieder das Problem der Resistenzentwicklung haben. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Pletz. – Jetzt habe ich eine Frage von Frau Teupen, dann Frau Boldt und danach Frau Ludwig. – Frau Teupen, Patientenvertretung, Frau Boldt, Deutsche Krankenhausgesellschaft, Frau Ludwig, GKV-SV.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir hätten eine Frage zum Erregernachweis, der hier grundsätzlich der wichtigste Baustein ist. In den Stellungnahmen war immer davon zu lesen, dass es auch mehrere Tage dauern kann, bis der Erregernachweis da ist. Können Sie erläutern, woran das liegt? Ist das ein Transportproblem? Ist das ein besonderes Erregerproblem? Das wäre wichtig, weil das QS-Verfahren zur Sepsis im Bereich Qualitätssicherung ansteht, was eventuell auch ein Indikator sein kann. Aber uns wäre daran gelegen, woran das liegen kann. Was kann man besser machen? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe dazu Herrn Molitor und Herrn Wichmann. – Herr Molitor, bitte.

Herr Dr. Molitor (Universitätsklinikum Bonn): Vielen Dank für diese sehr wichtige Frage. – Es ist so, dass mit Beginn des Verdachts auf eine lebensbedrohliche Infektion die Diagnostik durchgeführt wird und dass diese Diagnostik – beispielsweise bei Verdacht auf eine Blutvergiftung – in der Abnahme von Blutkulturen besteht. Diese Blutkulturen müssen unverzüglich bebrütet werden. Der Erregernachweis setzt aber voraus, dass sich die Bakterien erst mal ausreichend vermehrt haben, und das dauert je nach Erregermenge und Erregerart mindestens Stunden. Das kann auch 18, 20, 24 oder gar 36 Stunden dauern.

Wenn das Wachstum aufgetreten ist – und das kann mit technischen Möglichkeiten früh detektiert werden –, dann müssen diese Erreger identifiziert und empfindlichkeitsgeprüft werden. Beides dauert eine gewisse Zeit. Die Empfindlichkeitsprüfung ist das größere Problem, sie dauert immer etwas länger, und wir haben hier einen weiteren Schwierigkeitspunkt: Die Empfindlichkeitsprüfung kann mit Halbautomaten in großer Geschwindigkeit durchgeführt werden. Hier ist man aber davon abhängig, dass die Hersteller entsprechender Systeme Tests für neue Substanzen bereitstellen. Das geschieht immer mit einer gewissen Verzögerung.

Das heißt, wir haben folgenden zeitlichen Ablauf: Gewinnung von Blutkulturen, Bebrütungszeit, im günstigen Fall nach acht oder zwölf Stunden Wachstum eines Erregers, Subkultur, Identifizierung des Erregers, Anlage des Antibiogramms, im günstigsten Fall acht bis zwölf Stunden, dann sind wir bei 24. Wenn dann beim Antibiogramm herauskommt, dass es ein sehr resistenter Erreger ist, dann müssen wir häufig von den neuen Substanzen, die nicht in automatisierten Systemen enthalten sind, eine weitere Empfindlichkeitsbestimmung durchführen. Dafür ist das Cefiderocol ein Beispiel. Da ist im Moment noch nicht sehr viel automatisch erhältlich. Das heißt, es schließt sich eine weitere Bebrütungszeit bis zur Empfindlichkeitsbestimmung an, und das bedingt, dass es 24, 36, auch 48 Stunden dauern kann, im schlimmsten Fall noch länger, bis ein gezielter Einsatz möglich wird. – Ich hoffe, das beantwortet Ihre Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Molitor. – Ergänzend Herr Professor Wichmann.

Herr Prof. Dr. Wichmann (UKE): Ich habe nur Weniges zu ergänzen. Insbesondere für kleinere Krankenhäuser, die keine Mikrobiologie vor Ort haben, ist noch das Transportproblem zu berücksichtigen, wo möglicherweise auch ein Sensitivitätsverlust zu verzeichnen ist. Das schließt an das an, was Herr Molitor gesagt hat, dass man sich eine bessere mikrobiologische Versorgung der Kliniken wünschen würde, um hier eine bessere Versorgung der Patienten und Patientinnen zu schaffen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wichmann. – Frau Teupen, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Frau Dr. Boldt, Deutsche Krankenhausgesellschaft.

Frau Dr. Boldt: Guten Morgen! Ich hätte gern von den Klinikern gewusst, ob in Ihren Häusern in Ihren ABS-Teams Apotheker beteiligt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Jetzt habe ich Herrn Wichmann, dann Herrn Weigand und Herrn Pletz.

Herr Prof. Dr. Wichmann (UKE): Ich kann nur für unser ABS-Team sprechen, da sind Mikrobiologen, Antiinfektivaspezialisten aus der Infektiologie, Intensivmedizin und auch aus der Apotheke vorhanden, um gerade, was Nebenwirkungen und Interaktionen angeht, geeignete antibiotische Substanzen für die Therapien der Patienten und Patientinnen auszusuchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Herr Weigand, Herr Pletz und Frau Friedrichs.

Herr Prof. Dr. Weigand (Universitätsklinikum Heidelberg): Ich kann mich dem nur anschließen. In Heidelberg ist die Apotheke auch überall involviert, sowohl für die Interaktion als auch PK/PD bei Spiegelmessungen, Anpassungen; das geht Hand in Hand.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Herr Pletz.

Herr Prof. Dr. Pletz (PEG): Das ist in Jena nicht anders, und es ist vorgeschrieben, wie so ein Antibiotic-Stewardship-Team zusammengesetzt sein soll. Dazu gibt es eine Leitlinie, und da gehört der Apotheker dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Friedrichs.

Frau Prof. Dr. Friedrichs (Kommission ART): Auch am UKSH an beiden Standorten, in Kiel und in Lübeck, sind die Apotheker zusammen mit Infektiologen und Mikrobiologen involviert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Boldt?

Frau Dr. Boldt: Ja, danke. Ich nehme mit, dass der Apotheker Teil der ABS-Teams ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Ludwig, GKV-SV.

Frau Dr. Ludwig: Vielen Dank. – Ich hätte dazu eine Nachfrage, weil Sie alle sagten, der Apotheker ist Teil des ABS-Teams, und der wäre nach Ihrer Meinung für eine Rücksprache geeignet, weil Sie zum einen sagten, die fachärztliche Rücksprache wäre sehr wichtig, oder aber eignet sich der Apotheker aus dem ABS-Team auch für die Rücksprache? – Das vielleicht als Erstes, dann hätte ich gleich noch eine zweite Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich dazu Herrn Professor Pletz. Ich weiß nicht, Herr Weigand, Ihre Hand war noch oben. Nein, jetzt ist sie unten. – Herr Pletz als Erstes.

Herr Prof. Dr. Pletz (PEG): Der Apotheker ist ein sehr wichtiger Bestandteil des Antibiotic Stewardship-Teams, auch seine Erfahrung, was zum Beispiel Interaktionen etc. angeht, da ist

er sicherlich besser als die anderen Disziplinen. Aber meines Erachtens ist Therapie eine ärztliche Entscheidung, und deshalb glaube ich nicht, dass der Apotheker hier alleiniger Ansprechpartner sein und alleine die Entscheidung treffen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Frau Friedrichs.

Frau Prof. Dr. Friedrichs (Kommission ART): Ich kann die Einschätzung von Herrn Pletz nur unterstützen. Auch bei uns wird das entsprechend gehandhabt, und wenn dann doch mal eine Anfrage an den Apotheker kommt, erfolgt die Empfehlung dann immer in Rücksprache mit entsprechenden Klinikern. Aber primär ist der ärztliche Part empfehlungsberechtigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Professor Abele-Horn. – Bitte schön, Frau Abele-Horn.

Frau Prof. Dr. Dr. Abele-Horn (Kommission ART): Ich finde auch, die Indikation zur Therapie muss vom Arzt gestellt werden und kann nicht vom Apotheker gestellt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Abele-Horn. – Jetzt habe ich Herrn Brühne von der DKG. Bitte schön, Herr Brühne.

Herr Brühne: Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich möchte auch auf die ABS-Teams Bezug nehmen. Die werden in diesen Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung auch an anderer Stelle genannt, und zwar an dem Punkt, an dem die Arzneimittelkommission Regelungen trifft und sich dann für die Durchführung insbesondere an ein ABS-Team wendet. Wir haben schon gehört, dass da die Expertise nicht in allen Häusern zwingend vorhanden ist. Sehen Sie in diesem Dokument andere Teams, multidisziplinäre Teams, die da adressiert werden sollten? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Brühne. – Wer kann dazu etwas sagen? – Ich sehe Herrn Professor Pletz.

Herr Prof. Dr. Pletz (PEG): Also, wir bilden ABS-Experten auch für Thüringen aus und haben da einen ganz guten Überblick. Mittlerweile muss man sagen, gibt es auch an kleinen Häusern eigentlich fast durchgehend Antibiotic Stewardship-Teams. Es ist anzunehmen, dass sich der Trend weiter fortsetzt und dass das eine erforderliche Qualitätssicherungsstruktur wird, die hier implementiert wird. Deshalb glaube ich, dass wir für die Antibiotika eigentlich außer ABS-Teams keine weiteren Teams brauchen. Die Arzneimittelkommission gibt es auch an jedem Krankenhaus, aber es gibt hier sozusagen die Mitglieder der Arzneimittelkommission in der Regel, die sich für Antibiotika am meisten interessieren, die meiste Expertise haben, die stellen dann auch die Mitglieder des ABS-Teams.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Pletz. – Gibt es dazu weiterführende Positionierungen? – Nein. – Ja, ich sehe doch noch Herrn Professor Weigand, bitte.

Herr Prof. Dr. Weigand (Universitätsklinikum Heidelberg): Ich wollte nur bestätigen, was Herr Pletz sagt. Ich glaube, wenn man jetzt zu weit außen rumgeht – – Wir haben gesagt, man darf aus unserer Sicht 72 Stunden starten und therapieren, und es liegt in der Hand des Facharztes mit Erfahrung im MRGN. Dann kann ich nur unterstützen, was Herr Pletz sagt, um es dann rückzusprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann hatten wir noch Frau Ludwig. Sie haben eben erst Ihre erste Frage gestellt, dann kommt Frau Boldt. – Frau Ludwig.

Frau Dr. Ludwig: Ich habe noch eine weitere Frage an die Kliniker. Sehen Sie den Einsatz von Cefiderocol tatsächlich in erster Linie bei den carbapenemresistenten gramnegativen Erregern, oder ist es notwendig, dass Resistenzen auch gegenüber anderen Antibiotika wie zum Beispiel Piperacillin/Tazobactam oder Colistin oder so notwendig sind? Also sehen Sie das

so? Können Sie schon eine klinische Erfahrung einschätzen – Cefiderocol gibt es schon seit einiger Zeit –, wie der Einsatz bei tatsächlich carbapenemresistenten Erregern ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe jetzt Herrn Professor Weigand, Herrn Molitor und Herrn Professor Pletz. – Herr Professor Weigand, bitte.

Herr Prof. Dr. Weigand (Universitätsklinikum Heidelberg): In aller Regel sind es bei uns die carbapenemresistenten Erreger, also der klassische 4MRGN, und die absolut überwiegende Mehrheit ist die gezielte Therapie, wenn wir die entsprechende Keimnachweise und die Resistenzen haben; das ist keine Frage. Was ich vorher mit dem empirischen oder kalkulierten Einsatz adressiert hatte, ist: Wir wissen, ein Patient hat früher schon einmal entsprechende Resistenzen aufgewiesen und kommt jetzt erneut in einem septischen Schub zu uns zurück. Dort arbeiten wir dann zunächst kalkuliert oder empirisch. Wenn Carbapeneme empfindlich sind, dann nehmen wir in der Regel Carbapeneme oder auch ein anderes Antibiotikum, weil es einfach deutlich günstiger ist. Also, das ist schon mal eine ganz normale Frage des Preisdrucks.

Bei Colistin haben wir eine etwas andere Einstellung. Bei Cholestin als Alternative haben wir schwere nephrologische und neurologische Nebenwirkungen gesehen, sodass wir dort in der Tat viel lieber auf eine der neueren Substanzen, sei es heute Cefiderocol, aber auch Zerbaxa oder Ceftazidim/Avibactam übergehen, weil die diese Nebenwirkungen in der Ausprägung nicht haben. Die sind erheblich, wenn man die Patienten anschaut, die Niere ist eines, aber auch neurologische Nebenwirkungen, Zittern, nicht aufwachen, die sind erheblich. Also, bei Colistin sind wir wirklich dann, wenn die anderen in der Therapie nicht mehr gehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Weigand. – Herr Dr. Molitor, Professor Wichmann, Professor Pletz, dann wieder Frau Boldt vom GKV-SV. – Herr Hörauf ist mittlerweile seit 12:33 Uhr auch anwesend. – Bitte schön, Herr Molitor.

Herr Dr. Molitor (Universitätsklinikum Bonn): Ganz herzlichen Dank. – Die Situation ist in der Regel so, dass die Carbapenemresistenz von vielen anderen Resistenzen begleitet wird. Mir ist es ein Anliegen, mich dem anzuschließen, was gerade zum Colistin gesagt wurde. Die Europäische Kommission zur Empfindlichkeitsprüfung und -bewertung EUCAST hat sich gerade zum 01. Januar dieses Jahres entschlossen, für Colistin nur noch Grenzwerte in Klammern anzugeben und dadurch auszudrücken, dass das eine Substanz mit einer inhärent recht schlechten Wirksamkeit ist. Diese schlechte Wirksamkeit ist gepaart mit einer hohen Nebenwirkungswahrscheinlichkeit. Deshalb würde ich denken: Ja, Reserveantibiotikumsinsatz sollte im gezielten Setting daran gebunden sein, dass alternative Substanzen nicht verfügbar sind, aber Substanzen mit einem schlechten Wirksamkeitsgrad und einer hohen Nebenwirkungsneigung sollte man hier nicht zählen, wie eben das Colistin. Ich bin auch der Ansicht, dass eine kurzzeitige – 72 Stunden ist absolut sinnvoll – kalkulierte Antibiotikatherapie bei entsprechender Indikationsstellung vor Befunden und dergleichen unvermeidlich nötig ist, weil sonst die Substanz, die wirksam ist, womöglich erst zu einem Zeitpunkt zum Einsatz käme, zu dem die Wirksamkeit auch des besten Antibiotikums aufgrund des Krankheitsfortschritts nicht mehr zu erwarten ist. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Molitor. – Herr Professor Wichmann, Herr Professor Pletz, dann hat sich Frau Professor Abele-Horn noch gemeldet, dann Frau Boldt mit der nächsten Frage. – Herr Wichmann.

Herr Prof. Dr. Wichmann (UKE): Frau Ludwig, zu meinen Vorrednern möchte ich Folgendes hinzufügen, dass nicht nur die Carbapenemresistenz Unwirksamkeit von vielen Medikamenten hervorruft, sondern auch andere Mechanismen, wie Effluxpumpen oder Veränderung der Struktur der Außenhülle, was dazu führt, dass die Antibiotika nicht mehr in das Bakterium hineinkommen. Da ist dieser von Herrn Kölling ganz initial angesprochene spezielle Mechanismus von Cefiderocol etwas, was diese Substanz gerade bei diesen multiresistenten Erregern besonders vorteilhaft erscheinen lässt, sodass man sagen muss:

Wenn hier Resistenzen gegen die sonst gebräuchlichen Medikamente vorliegen, ist das eine Substanz, die unbedingt in Betracht gezogen werden sollte. Zu dem Colistin kann ich mich meinen Vorrednern nur anschließen. Das ist etwas, was wir insbesondere bei den schwerkranken Patienten mit Multiorganversagen auf den Intensivstationen extrem ungern einsetzen, weil dort die Nebenwirkungsrate doch extrem hoch ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wichmann. – Herr Pletz und dann Frau Abele-Horn.

Herr Prof. Dr. Pletz (PEG): Es wurde schon alles gesagt. Dem will ich mich nur anschließen. Wenn ein Carbapenem nicht geht, gehen in der Regel alle anderen Betalaktame auch nicht. Die einzige Ausnahme ist vielleicht, dass Chinolone funktionieren, die würden dann auch gegeben. Zu der schlechten Wirksamkeit und der Toxizität von Colistin, das jahrelang eigentlich als die einzige Therapieoption bei dieser Art von Erregern, bei den carbapenemresistenten Erregern galt, hat sich die Infectious Diseases Society of America sogar festgelegt und gesagt, dass Colistin nicht mehr gegeben werden soll. Einzige Ausnahme ist eine unkomplizierte Harnwegsinfektion, weil es sich in der Blase sozusagen anlagert, man auch weniger hohe Dosen benutzen muss, aber dass eigentlich für schwere Infektionen mit diesen carbapenemresistenten Erregern immer ein neues Betalaktam benutzt werden sollte. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Pletz. – Frau Abele-Horn, bitte.

Frau Prof. Dr. Dr. Abele-Horn (Kommission ART): Ich wollte noch sagen, dass ein Vorteil der Substanz ist, dass Cefiderocol das einzige Antibiotikum, das wir zurzeit haben, das gegen die Ambler Klasse B Betalaktamasen wirkt, wobei auch die neueren Substanzen wie Ceftazidim/Avibactam nicht wirken. Ich denke, man sollte es gerade, weil es so eine gute Substanz ist und um das zu erhalten, wirklich als Reserveantibiotikum benutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Abele-Horn. – Jetzt habe ich Frau Boldt mit der nächsten Frage.

Frau Dr. Boldt: Ich habe noch eine Frage, und zwar zu der Apothekerrolle. Ich habe jetzt von den Klinikern wahrgenommen, dass beim Apotheker Kompetenzen bei Nebenwirkungen, Interaktionen, vielleicht auch Blutspiegelmessung gesehen werden. Mich würde von den Klinikern interessieren, inwiefern die Kombination ärztliche Verordnung und Apotheker keine Option wäre, ob ich das richtig verstanden habe, weil die Verordnung sowieso von einem Arzt getätigt wird, also die Kombination Arzt und Apotheker als Rücksprache, oder ob es zu bevorzugen wäre, wenn ein Facharzt verordnet, dass dann ein Apotheker vielleicht sogar hinzugezogen werden sollte, um die Sicherheitsaspekte zu überprüfen. Könnten die Kliniker vielleicht zu diesen beiden Optionen ihre Einschätzung abgeben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Boldt. – Herr Molitor und dann Herr Weigand. – Herr Molitor.

Herr Dr. Molitor (Universitätsklinikum Bonn): Es ist eine ausgezeichnete Ergänzung des ABS-Teams, wenn ein Apotheker mitwirkt. Aber Apotheker sind rund um die Uhr noch schlechter zu bekommen als Mikrobiologen. Bei Mikrobiologen habe ich Hoffnung, dass sich das ändern lässt; ich finde, das sollte sich ändern lassen. Aber ich glaube, dass die obligate kurzfristige Konsultation des Apothekers in der Praxis weder nötig ist noch leicht herbeigeführt werden könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Molitor. – Herr Weigand.

Herr Prof. Dr. Weigand (Universitätsklinikum Heidelberg): Ich kann mich der Verfügbarkeit grundsätzlich anschließen, aber ich muss trotzdem sagen: Wenn ich mir anschau, wie bei uns die Verteilung ist, dann besprechen wir, welches Antibiotikum oder ob wir deeskalieren, mit

dem Mikrobiologen und nicht mit dem Apotheker, und mit dem Apotheker, das, was Sie genannt haben, Interaktionen, Nebenwirkungen, Dosierungen. So ist die Praxis. Man kann immer alles auf dieser Welt drehen, aber ich glaube, das ist die lang gelebte und überall die gelebte Praxis. Insofern würde ich das jetzt nicht für ein Reserveantibiotikum umdrehen wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Weigand. – Frau Ludwig.

Frau Dr. Ludwig: Ich habe eine Nachfrage zur kalkulierten Therapie, und zwar ging es jetzt darum, dass die kalkulierte Therapie für maximal 72 Stunden und in Ausnahmefällen, sagen wir einmal bei lebensbedrohlichen Infektionen oder aber, wenn bei den Patienten bereits Resistenzen bekannt sind, dass in diesen Ausnahmefällen dieses Reserveantibiotikum auch kalkuliert gegeben werden soll, aber zum Beispiel am Wochenende auch, aber in allen anderen Fällen nur nach Vorliegen eines Antibiogramms. Das würde ich so mitnehmen, oder habe ich das falsch verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Weigand.

Herr Prof. Dr. Weigand (Universitätsklinikum Heidelberg): Ich kann sagen, zumindest, was mich betrifft, haben Sie das richtig verstanden. Nahezu der komplette Einsatz des Reserveantibiotikums ist ein gezielter Einsatz. Das heißt, wir haben den Nachweis mit den entsprechenden Resistenzen, aber es gibt eben in seltenen Fällen die Möglichkeit, dass wir wissen: Der Patient hatte schon einen Keim mit einer entsprechenden Resistenz, kommt drei Monate später auf die Intensivstation oder bei uns auch ausländische Patienten, wo wir wissen, aus Gegenden, wo diese Resistenzen sehr häufig auftreten. Das sind für uns diese Fälle, wo wir dann auch mal kalkuliert eines dieser Antibiotika einsetzen. Also, mich haben Sie richtig verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Weigand. – Frau Professor Abele-Horn, dann Herr Molitor.

Frau Prof. Dr. Dr. Abele-Horn (Kommission ART): Ich wollte nur sagen: Es gibt sicherlich zum Beispiel Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen mit Risiko für multiresistente Keime. Da würde ich auch eine kalkulierte Therapie mit Cefiderocol bevorzugen, weil die Patienten nicht viel zuzusetzen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Abele-Horn. – Herr Molitor und dann Frau Berthold.

Herr Dr. Molitor (Universitätsklinikum Bonn): Ich möchte mich den Vorrednerinnen und Vorrednern anschließen. Es gibt die Situation, bei der man mit dem Rücken zur Wand steht, wo eine kritische Erkrankung vorliegt, die wahrscheinlich nur eine Therapiemöglichkeit hat. Wenn dann entsprechende Risikofaktoren gegeben sind – eine Vorbesiedlung, ein Nachweis in früheren Proben etwa –, dann finde ich, ist eine kalkulierte Therapie sinnvoll und notwendig. Sie sollte sicher nicht die Regel sein, das ist gar keine Frage; das ist auch im Namen „Reserveantibiotikum“ schon ausgedrückt. Aber in bestimmten Situationen und mit entsprechender Rücksprache, glaube ich, kann man nicht darauf verzichten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Berthold.

Herr Dr. Berthold (Shionogi): Ich möchte mich aus Sicht von Shionogi meinen Vorrednern anschließen. Wir sehen den Einsatz unseres Präparates auch immer nach einem mikrobiologischen Befund, aber ich denke, es ist gut dargestellt worden, dass es immer Einzelfälle und Sondersituationen gibt, in denen man anders entscheiden muss. Auch dann ist es nicht aus dem Bauch heraus, sondern es gibt bestimmte Indikatoren für die kalkulierte Therapie. Dann sollte es möglich sein, Cefiderocol geben zu können, um keine Patienten zu verlieren, also Patienten nicht behandeln zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Berthold. – Frau Ludwig, hatten sie weitere Fragen?

Frau Dr. Ludwig: Ja, ich habe noch eine Frage, die Sie, glaube ich, am Anfang auch gestellt hatten, Herr Hecken, die noch nicht beantwortet ist, und zwar geht es um die Surveillance. Das ist vielleicht auch eine Frage an das RKI. Wir hatten jetzt vom RKI die Surveillancesysteme für die Antibiotikaresistenzbildung, also ARS, AVS und dieses integrierte System ARVIA vorgeschlagen. Es gibt aber auch andere Systeme. Jetzt ist von uns die Frage an das RKI, wie groß, also prozentual die Abdeckung mit diesem System ist bzw. wie groß Abdeckungen mit anderen Systemen sind. Das wäre wichtig, zu wissen. Wir wollen ja ein möglichst umfassendes Bild über die Resistenzentwicklung haben. Das ist schwierig, wenn das nicht vollständig abgebildet ist. Hat das RKI auch Möglichkeiten, die anderen Systeme bei sich zu integrieren, diese Daten mitzubekommen? Es ist nicht so sinnvoll, wenn nachher 20 verschiedene Systeme vorhanden sind, in denen Resistenzdaten gesammelt werden, aber keine übergeordnete Abbildung der Situation vorhanden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Ludwig. – Wer kann vom RKI etwas dazu sagen? – Frau Gröschner oder Herr Eckmanns?

Herr Dr. Eckmanns (RKI): Ich würde etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Eckmanns.

Herr Dr. Eckmanns (RKI): Vielen Dank. – Danke für die Frage. Es ist ein Surveillancesystem für Antibiotikaverbrauch, das ist das AVS. Dann haben wir ein System für die Resistenz. Im Verbrauchsbereich decken wir ungefähr 400 Akutkrankenhäuser ab. Das sind, kann man sagen, ungefähr ein Viertel, da wird immer unterschiedlich gezählt. Es gibt andere Systeme, zum Beispiel das System vom ADKA-if.

Wir würden gerne hier das System nennen, erstens weil wir, was besonders ist, mit dem Antibiotikaresistenzsurveillance, die deutschlandweit nur bei uns läuft, ein integriertes System aufgebaut haben, das ARVIA-System, wo man tatsächlich Verbrauch und Resistenz in Verhältnis setzen kann. Das ist genau das, was wir bei Cefiderocol beurteilen müssen, dass wir sehen müssen: Inwiefern hat der Verbrauch, der zunehmende Verbrauch, von Cefiderocol einen Einfluss auf die Resistenz, weil – das muss man sagen – wir in unserem Resistenz-Surveillancesystem durchaus schon Resistenzen gegen Cefiderocol sehen. Das ist tatsächlich etwas, wozu wir schon Mitteilungen von Laboren haben. Wir sehen sogar schon eine zunehmende Resistenz. Das hängt wahrscheinlich damit zusammen, dass es mehr getestet wird. Herr Molitor hat die Probleme beim Testen eben angesprochen. Aber etwas, was wir im Zusammenhang betrachten müssen, sind Verbrauch und Resistenz. – Das ist der eine Punkt, dass wir deshalb gerne diese Informationen haben.

Das Zweite ist, dass wir vom G-BA aufgefordert werden können, eine Abschätzung darüber zu machen, wie hoch der Verbrauch in Deutschland im Moment ist. Das können wir umso besser, je mehr Krankenhäuser bei uns mitmachen, um abzuschätzen, wie hoch der Verbrauch in Deutschland ist. Es besteht eine gewisse Kooperation, zum Beispiel mit dem ADKA-if-System, wo wir versuchen, zusammenzukommen. Das ist leider in den letzten zwei Jahren nicht vorangegangen, weil die Kolleginnen und Kollegen von dem System und wir sehr mit der Pandemie beschäftigt waren. Aber eigentlich ist es das Ziel, dass wir die Daten zusammen auswerten oder vielleicht als Systeme irgendwann einmal zusammenkommen. Das muss viel sein. Es ist nicht sinnvoll, mehrere solcher Systeme zu haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Eckmanns. – Ich habe jetzt noch Herrn Molitor, und dann würde ich Frau Ludwig wieder das Wort geben, danach Frau Boldt.

Herr Dr. Molitor (Universitätsklinikum Bonn): Lieber Herr Eckmanns, ich kann mich Ihnen nur anschließen; das ist absolut wünschenswert, wobei ich an der Stelle aber darauf hinweisen möchte, dass wir in Deutschland, was die Empfindlichkeitsbestimmung angeht, noch nicht so

ganz einheitlich vorgehen. Es gibt immer noch etwa 20 Prozent der Laboratorien, die nach dem amerikanischen Standard arbeiten, und ich glaube, dass es hier wünschenswert wäre, eine Vereinheitlichung zu erreichen, damit die Datenbasis nach den gleichen Vorgaben und zu den gleichen Regeln erhoben werden kann. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Replik Herr Eckmanns.

Herr Dr. Eckmanns (RKI): Herr Molitor, wir hoffen, dass es ein bisschen weniger ist. Wir sind der gleichen Meinung wie Sie. Wir sind alle in Deutschland, und in Deutschland werden selten Regeln in dieser Art aufgestellt: Das muss gemacht werden. Sie haben wahrscheinlich schon viele Anfragen ans BMG gestellt. Wir haben schon sehr viele Anfragen ans BMG gestellt, dass doch bitte so etwas irgendwo reingeschrieben werden könnte. Ich glaube, das, was wir machen müssen, ist, so wie jetzt weiterarbeiten, mit allen Laboren reden und reden und reden und ihnen sagen, dass EUCAST bitte von allen genommen wird. Da sind wir absolut auf einer Linie und ergänzen uns, glaube ich, immer wieder gut. Die letzten 20 Prozent – ich hoffe, es sind sogar schon weniger – schaffen wir auch noch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eckmanns. – Herr Professor Pletz, Frau Friedrichs und dann Frau Ludwig.

Herr Prof. Dr. Pletz (PEG): Ich wollte nur sagen, dass ich das absolut unterstütze, dass man bei Qualitätskriterien ein solches Surveillancesystem einführt. Nicht nur, dass wir das für Deutschland brauchen, sondern das ist auch für das einzelne Krankenhaus ein enorm wirksames Werkzeug, weil man sich selbst mit anderen Häusern gleicher Größe vergleichen und schauen kann, ob die mehr oder weniger Antibiotika einsetzen. Wir haben das seit einigen Jahren gemacht. Dann sieht man auch, an welcher Stelle man qualitativ noch nachbessern kann. Ich finde es extrem sinnvoll, das an dieser Stelle endlich zu implementieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Pletz. – Frau Dr. Friedrichs.

Frau Prof. Dr. Friedrichs (Kommission ART): Ich finde das auch sinnvoll, möchte aber in dem Zusammenhang darauf hinweisen, dass es neben den – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Man hört Sie nicht, Frau Friedrichs.

Frau Prof. Dr. Friedrichs (Kommission ART): Bin ich jetzt zu hören?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ja.

Frau Prof. Dr. Friedrichs (Kommission ART): Ich wiederhole: Ich finde es auch sehr sinnvoll, dass man das implementiert, möchte aber darauf hinweisen, dass wir sehr viele verschiedene Surveillancesysteme haben, nicht nur die beiden großen genannten ADKA-if, wo vielleicht etwas mehr Universitätskliniken Verbrauchsdaten hinweisen, und ARS am Robert Koch-Institut, sondern dass vor allem auch die privaten Krankenhausträger ihre eigenen Systeme haben, die teilweise in diesen beiden großen nicht genannt werden, sodass das Bild noch viel verzweigter ist, als bisher dargestellt, und dass es wirklich schwierig ist, aktuell eine deutschlandweite Antiinfektiva-Verbrauchsstatistik zu erheben, die den verschiedenen Gesichtspunkten gerecht wird. Ich bin mir auch nicht sicher, ob man das durch einen entsprechenden Kommentar vereinheitlichen kann. Ich glaube, es bedarf noch mehr Vereinheitlichungsarbeit auf anderer Stufe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Friedrichs. – Jetzt frage ich Frau Ludwig: Waren Sie fertig, oder hatten Sie noch eine weitere Frage?

Frau Dr. Ludwig: Ich glaube, Herr Hälbig wollte hierzu nachfragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann Nachfrage Herr Hälbig, dann Frau Boldt.

Herr Dr. Hälbig: Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich meine, wir haben im Moment das Problem, uns eine Meinung zu bilden, welches der Surveillancesysteme tatsächlich als obligat im Rahmen der Qualitätssicherung in der qualitätsgesicherten Anwendung implementiert

werden soll. Ich würde gerne an das RKI noch mal zurückfragen: Wir haben verstanden, dass eine Abdeckung von 25 Prozent durch das ARVIA-System besteht. Ist das Ihrer Meinung nach ausreichend, um zu den Fragen, die wir beantworten müssen, nämlich die Frage nach dem sachgerechten Einsatz und der Resistenzsituation, Auskünfte geben zu können? Denn die Möglichkeit besteht, den Reservestatus anhand der genannten Kriterien zu überprüfen. – Das wäre meine erste Frage direkt ans RKI. Könnte das ausreichen? Wir haben verstanden, dass es unterschiedliche Systeme gibt, die zu integrieren nicht trivial sind. Deshalb die Frage: Reicht die Abdeckung zunächst aus?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eckmanns.

Herr Dr. Eckmanns (RKI): Ich würde tatsächlich sagen, dass die Abdeckung nicht ausreicht. Wir sind im Grunde bei dem gleichen Punkt wie Herr Molitor das gesagt hat. Bei EUCAST müssten wir im Grunde auch eine Indikation der Systeme beim Antibiotikaverbrauch hinbekommen, weil es nicht sinnvoll ist, wie das Frau Friedrichs schon geschildert hat, dass es da kleine Systeme gibt, wo man einfach sagt: Das ist nicht sinnvoll, dass jeder Krankenhauskonzern sein eigenes System aufbaut, weil wir diesen übermäßigen Vergleich brauchen, wie Herr Pletz ihn eben geschildert hat. Tatsächlich bräuchten wir in diese Richtung eine Ausdehnung, und das ist unbedingt sinnvoll. Also 25 Prozent sind dafür bestimmt zu wenig, um eine gute Aussage dazu zu machen, würde ich sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eckmanns. – Herr Hälbig.

Herr Dr. Hälbig: Ja, vielen Dank für diese Antwort. – Wenn wir andere Systeme aufnehmen und vielleicht generisch formulieren, dass Surveillance die Möglichkeit der Erfassung des Verbrauchs und auch der Resistenzsituation ermöglicht und das vor allen Dingen miteinander in Bezug setzen können soll, dann wäre die Frage, inwieweit Sie in der Lage sind, vom RKI, diese Daten zu integrieren, und zwar zeitnah, oder, wenn nicht zeitnah: Was ist der zeitliche Horizont? Die Frage, die wir uns stellen, ist: Wann sind wir in der Lage, den Resistenzstatus sinnvoll monitoren und abbilden zu können? Also, wann wäre diese Integration Ihrer Meinung nach leistbar, um am Ende zu belastbaren Aussagen kommen zu können? – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hälbig. – Wer macht das? Wieder Sie, Herr Eckmanns? – Ja, bitte.

Herr Dr. Eckmanns (RKI): Darauf würde ich antworten. – Bei einer Integration dieser Systeme mit ADKA-if sind wir schon relativ weit; das haben wir schon mal abgesprochen. Ich fände es ungünstig, jetzt in so einem System noch mal quasi Werbung allgemein für Systeme für Antibiotikaverbrauch zu machen, wenn wir uns einig sind, dass wir eigentlich ein großes System brauchen, in dem möglichst viele Daten sind. Dann würde ich bei so einem System auch sagen: Wenn Sie noch nicht an einem System teilnehmen, nehmen Sie bitte an dem System teil, das vom Nationalen Public Health Institute gemeinsam mit dem nationalen Referenzzentrum für Surveillance durchgeführt wird, damit das gestärkt wird. Das Ziel muss sowieso sein, dass das letztendlich das Hauptsystem ist, in dem die Daten erfasst werden. Der Hintergedanke ist, dass wir nicht noch mal sagen, wir haben viele Systeme, nehmen Sie an irgendeinem teil, sondern wenn man neu teilnimmt, dann bitte doch an dem System, das wir letztendlich – – Wir sind uns anscheinend einig, dass wir ein dominierendes System brauchen, weil nur das ist sinnvoll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eckmanns. – Herr Hälbig.

Herr Dr. Hälbig: Darf ich noch kurz nachfragen: Sie hatten in Ihrer Stellungnahme auf das ADKA-System Bezug genommen und empfohlen, die Vorgaben oder Empfehlungen weiterzufassen und sich nicht nur auf Ihre Systeme zu fokussieren. Jetzt habe ich Ihre letzte Wortmeldung so verstanden, dass da schon tatsächlich die etablierten und großen und durch Sie geführten Surveillancesysteme die relevanten sein sollten. Vielleicht korrigieren Sie mich, wenn ich das missverstanden habe. – Danke schön.

Herr Dr. Eckmanns (RKI): Also, missverstanden haben Sie die Stellungnahme. Diese Stellungnahme kam von der Kommission ART *beim* RKI. Das ist aber nicht die Stellungnahme *vom* RKI, sondern die Kommission hat diese Stellungnahme abgegeben. Unsere Meinung dazu ist die, die ich eben genannt habe, dass es schon ein System sein sollte, was hier empfohlen wird, weil das das System ist, das sich am Ende durchsetzen sollte, was klar ist. Wenn wir im Nationalen Public Health Institute ein System haben, dann ist es das, was am Ende als das System in Deutschland fungieren sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Pletz noch einmal.

Herr Prof. Dr. Pletz (PEG): Ich möchte Herrn Eckmanns hier unterstützen. Ich spreche jetzt sozusagen als Privatperson, nicht für die Paul-Ehrlich-Gesellschaft, weil wir das im Vorfeld nicht diskutiert haben. Aber generell ist es verständlich. Es wurden verschiedene Surveillancesysteme in Deutschland aufgebaut, in die viele Leute viel Arbeit hineingesteckt haben und die an diesem System hängen; das kann ich gut nachvollziehen. Aber pragmatisch im Sinne aller wäre es, wir hätten nur noch ein System, das wirklich vergleichbare Ergebnisse generiert. Nur dann kann man es richtig gut nutzen. Ich glaube auch, dass das durch das RKI aufgestellte und durch das BMG gestützte System das ist, das sich durchsetzt. Je schneller sich das durchsetzt, desto besser eigentlich für alle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Pletz. – Herr Hälbig, Fragen beantwortet?

Herr Dr. Hälbig: Ja, vielen Dank, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Dr. Boldt von der DKG.

Frau Dr. Boldt: Ich hätte eine Rückfrage an die Kliniker oder an die ART-Kommission, ob es Probleme gibt, wenn man die Daten zusammenfügt, wenn für die Resistenzerfassung unterschiedliche Standards verwendet werden. So habe ich das jetzt verstanden. Als Zweites: Vielleicht ist ein Kliniker dabei, dessen Krankenhaus ein anderes oder ein eigenes System benutzt. Was würde das bedeuten, wenn man ein Reserveantibiotikum in ein anderes System melden müsste?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt Herrn Wichmann, Herrn Molitor und Herrn Pletz. – Herr Professor Wichmann, dann Herr Dr. Molitor, dann Herr Professor Pletz.

Herr Prof. Dr. Wichmann (UKE): Das Melden in ein anderes System ist mit erheblichem Personal- und Zeitaufwand verbunden, wenn man das aus seinem geübten System woanders einträgt. Daher kann ich mich nur den Äußerungen von Herrn Professor Pletz anschließen, dass es sicherlich Sinn macht, eine Vereinheitlichung der Systeme herbeizuführen. Für die Behandlung des individuellen Patienten spielt es keine Rolle, weil da nur der Austausch mit dem Mikrobiologen und dem Befund letztendlich entscheidend dafür ist, welches Antibiotikum ich verwende.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Molitor.

Herr Dr. Molitor (Universitätsklinikum Bonn): Es ist so, dass alle Einrichtungen allemal Empfindlichkeitsdaten für den einen Gebrauch benötigen; die ABS-Teams brauchen das und bekommen das. Es ist dann nur noch eine Frage der technischen Anbindung, entsprechende Daten auch ans RKI zu melden. Ich bin absolut überzeugt davon, dass es das einzig sinnvolle Vorgehen ist, hier eine Vereinheitlichung durchzuführen.

Ich muss aber noch mal sagen: Wir haben eine Zulassung der Medikamente aufgrund der Empfindlichkeitsbestimmungen nach EUCAST, und es ist wünschenswert, das durchgehend zu verwenden, weil es durchaus Unterschiede zwischen CLSI und EUCAST gibt. Man darf auch nicht vergessen: Es gibt Überarbeitungen des EUCAST-Standards, die regelmäßig stattfinden,

und deren Umsetzung in Labors muss auch sichergestellt sein. Das ist durchaus eine Herausforderung, weil hier Labor-EDV-Systeme gefragt sind und die Hersteller solcher Systeme nicht immer so flexibel sind, wie wir uns wünschen würden, dass sie wären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Molitor. – Herr Professor Pletz, bitte.

Herr Prof. Dr. Pletz (PEG): Ich wollte für Frau Boldt noch mal kurz zusammenfassen, falls es Missverständnisse gibt: Es gibt hier Variationen auf zwei Ebenen, einmal das Surveillancesystem per se, also die Datenbank, und zum anderen die Art und Weise, wie die Resistenzen im Labor gemessen werden. Wir wünschen uns eigentlich auf beiden Ebenen eine Standardisierung. Auf der Laborebene wäre das das angesprochene EUCAST-System; da sind mittlerweile weit über 80 Prozent, glaube ich, der deutschen Labore, die das machen. Das Zweite ist die Datenbank; das wäre das, was das RKI entwickelt hat. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Pletz. – Frau Boldt, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Boldt: Ja, vielen Dank. Die Frage der Zusammenführung von Daten, die auf unterschiedlichen Standards beruhen, ob das möglich ist oder ob das zu Fehlern führt, das würde ich gern noch wissen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Molitor.

Herr Dr. Molitor (Universitätsklinikum Bonn): Na ja, es ist immer eine Frage, wie man einen Fehler definiert. Die Gremien diesseits und jenseits des Atlantiks überlegen sich schon sehr gut, welche Grenzwerte beispielsweise für die Empfindlichkeitsbewertung herangezogen werden und welche Methoden der Empfindlichkeitsbewertung zugrunde liegen sollten. Es gibt aber Unterschiede, etwa in der Dosierungsgepflogenheit. Es gibt Unterschiede an verschiedenen anderen Stellen. Deshalb bin ich persönlich davon überzeugt, dass die europäischen Richtlinien die für uns besseren sind.

Es ist darüber hinaus so, dass die Empfindlichkeiten quantitativ als minimale Hemmkonzentrationen gemessen werden, aber für den klinischen Einsatz in Empfindlichkeitskategorien übersetzt werden. Da hat EUCAST zum 01. Januar 2019 eine ganz wesentliche Verbesserung eingeführt. Es hat nämlich die Empfindlichkeitskategorien eindeutig definiert. Die Empfindlichkeitskategorien I (intermediär) und Î mit Dächlein sowie susceptible-dose-dependent (SDD) bei CLSI sind nach wie vor mehrdeutig. Die können heißen: hilft bei großen Dosierungen oder kurzen Dosierungsintervallen, hilft bei Anreicherung am Infektionsort. Es kann auch heißen: hilft in vitro. Wir wissen nicht, ob es auch im Patienten/in der Patientin wirkt, und es kann heißen: Wir haben technische Probleme bei der Bestimmung und wollen nicht so einen großen Fehler machen und nehmen deshalb diese Kategorie. Diese drei Möglichkeiten kann die Klinikerin/der Kliniker nicht voneinander unterscheiden. Auch deshalb bin ich wirklich ein überzeugter Anhänger von EUCAST: Eine einfache Möglichkeit, die Ergebnisse ineinander zu übersetzen, gibt es da, wo sich die Methoden und die Grenzwerte unterscheiden, eigentlich nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Molitor. – Frau Boldt, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Boldt: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich keine Wortmeldung mehr. – Doch, Frau Boldt noch mal.

Frau Dr. Boldt: Ich hätte noch eine Frage an den Hersteller zur Deeskalation der Therapie, wie das optimalerweise aussehen sollte. Also, es müsste so etwas geben wie Mindesteinsatz von drei Tagen, um keine Resistenzen zu bewirken, und wie man die dann am besten deeskalieren könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte vom pU antworten? – Ich sehe keinen. Wer macht es? – Frau Berthold.

Frau Berthold (Shionogi): Ich springe kurz ein. – Also, wir empfehlen generell die Dosierung laut Fachinformation. Das ist sozusagen das, woran wir uns halten, und alles Weitere muss der Kliniker für sich entscheiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Okay? – Dann habe ich noch mal Herrn Professor Pletz.

Herr Prof. Dr. Pletz (PEG): Ich weiß nicht, ob ich die Frage richtig verstanden habe. Eine richtige Deeskalation wird es da nicht geben. Man fängt für drei Tage, wie wir das diskutiert hatten, empirisch an, auch wenn noch kein Befund vorliegt, und wenn der Befund den Verdacht erhärtet, wird man nicht wirklich deeskalieren können. Es ist, wie gesagt, ein Reserveantibiotikum, das bei den multiresistenten Erregern eingesetzt wird. Lediglich die Dauer kann das Team dann noch festlegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Boldt, ist klar, beantwortet?

Frau Dr. Boldt: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich keine weiteren Fragen. Bitte? – Ach so, Frau Professor Abele-Horn, bitte.

Frau Prof. Dr. Dr. Abele-Horn (Kommission ART): Ich wollte nur sagen: Deeskalieren können Sie nur bei der kalkulierten Therapie. Wenn der mikrobiologische Befund da ist und man weiß, dass es kein carbapenemresistentes Bakterium ist, dann kann ich deeskalieren. Aber ich denke, bei der gezielten Therapie wird das nicht möglich sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar. – Herzlichen Dank, Frau Professor Abele-Horn. – Dann haben wir Sie alle durch. Dann frage ich den pharmazeutischen Unternehmer: Möchten Sie kurz zusammenfassen, was wir diskutiert haben?

Herr Dr. Kölling (Shionogi): Ja, sehr gerne. – Vielen Dank an alle Beteiligten für diesen interessanten und anregenden Austausch. In der letzten Stunde, denke ich, hat sich bestätigt, dass das Thema Reserveantibiotika sowohl medizinisch als auch politisch von höchster Relevanz ist. Laut WHO stellen Antibiotikaresistenzen eine der größten Herausforderungen der Gesundheitssysteme dar. Umso wichtiger ist es, denken wir, dass Ärztinnen und Ärzte unterschiedlich gut wirksame antibiotische Wirkstoffe zur Überwindung dieser Resistenzen zur Verfügung haben, um Patienten und Patientinnen erfolgreich behandeln zu können. Wichtig ist hierbei, dass Reserveantibiotika immer patientenindividuell infektionsspezifisch und erregerspezifisch eingesetzt werden, um potenzielle Resistenzbildung so lange wie möglich hinauszuzögern; wir haben es heute gehört.

Nichtsdestotrotz sollte keinem Patienten eine wirksame Antibiotikatherapie vorenthalten werden. Es ist ein schmaler Grat, den wir mit der heute diskutierten qualitätsgesicherten Anwendung ausführlich beleuchtet haben. Cefiderocol ist ein unverzichtbares Instrument zur Bekämpfung multiresistenter Erreger. Es überwindet als einziges neues Präparat alle drei von der WHO definierten Problemkeime und kann somit schwerwiegendste lebensbedrohliche Infektionen mit multiresistenten Erregern heilen. – Damit möchte ich mich recht herzlich bedanken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers. Herzlichen Dank an die Klinikerinnen und Kliniker dafür, dass sie uns wirklich interessante Einblicke gegeben und unsere Fragen beantwortet haben. Wir werden das bei unserer Entscheidungsfindung zu berücksichtigen haben. Damit können wir diese Anhörung beenden. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 13:08 Uhr