



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Cefepim/Enmetazobactam (D-1080)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 28. Oktober 2024
von 10:00 Uhr bis 10:20 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Polifka

Frau Kirschler

Frau Prof. Dr. Dietrich

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

Herr PD Dr. Vogelmann

Herr PD Dr. Bickel

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

Herr PD Dr. Christopeit

Herr Dr. Stemler

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

Herr Prof. Dr. Seifert

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

Frau Sitte

Frau Yearley

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Shionogi GmbH:**

Herr Danzl

Frau Knorr-Hendreich

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

Frau Dr. Templin

Frau Dr. Thoma

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Schluss der Anhörung: 10:20 Uhr