

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cefepim/Enmetazobactam (EXBLIFEP®)

Advanz Pharma Germany GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 12.06.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	14
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	19
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	19
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	19

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAC	Ambler class C
Abs.	Absatz
AP	Akute Pyelonephritis
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
cUTI	Complicated urinary tract infection (Komplizierte Harnwegsinfektion)
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
eGFR	Estimated glomerular filtration rate (Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
ESBL	Extended-Spectrum-Betalaktamase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAP	Hospital-acquired pneumonia (Im Krankenhaus erworbene Pneumonie)
HWI	Harnwegsinfektion
ICD	International Classification of Diseases
ICD-10-GM	ICD-10-German modification
KPC	Klebsiella-pneumoniae-Carbapenemase
MBL	Metallo-Betalaktamasen
MRE	Multiresistenter Erreger
OXA	Active on oxacillin
p	P-Wert
PZN	Pharmazentralnummer
SGB (V)	Sozialgesetzbuch (V)
spp.	Species pluralis (Abkürzung für Spezies [Plural] = die Arten)
VAP	Ventilator-associated pneumonia (Beatmungsassoziierte Pneumonie)

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Advanz Pharma Germany GmbH
Anschrift:	Herforder Straße 69 D - 33602 Bielefeld

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Advanz Pharma Limited
Anschrift:	Unit 17 Northwood House Northwood Crescent Dublin 9 D09 V504 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Cefepim/Enmetazobactam
Handelsname:	EXBLIFEP®
ATC-Code:	J01DE51
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	Cefepim: #24695 Cefepimdihydrochlorid-Monohydrat: #27417 Enmetazobactam: #49889
Pharmazentralnummer (PZN)	19147214
ICD-10-GM-Code	N39.0 oder O86.3 in Verbindung mit einem erhöhten Risiko für einen komplizierten Verlauf O23.4 N10 Anderenorts klassifizierte Pneumonie in Verbindung mit U69.01!
Alpha-ID	I108352, I108367, I110078, I11983, I12356, I135449, I15693, I15694, I15695, I15696, I15697, I15698, I15699, I15701, I15702, I15723, I21607, I21608, I21609, I21610, I21611, I21829, I21830, I21836, I21837, I21838, I21848, I21849, I22893, I22894, I23225, I24213, I32100, I32101, I65299, I70078, I70088, I73929, I74117, I7848, I7849, I7850, I89137

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>EXBLIFEP wird zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Komplizierte Harnwegsinfektionen (<i>complicated urinary tract infections</i>, cUTI), einschließlich Pyelonephritis • Nosokomiale Pneumonie (<i>hospital-acquired pneumonia</i>, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (<i>ventilator-associated pneumonia</i>, VAP) <p>Behandlung von Patienten¹ mit Bakteriämie, die im Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird.</p> <p>Die offiziellen Leitlinien zum sachgemäßen Gebrauch von Antibiotika sind zu berücksichtigen.</p>	21.03.2024	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres

¹ Sämtliche Personenbezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechter.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Komplizierte HWI/AP; HAP/VAP; Bakteriämien	Nicht zutreffend
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.</p> <p>AP: akute Pyelonephritis; HAP: <i>hospital-acquired pneumonia</i> (im Krankenhaus erworbene Pneumonie); HWI: Harnwegsinfektion; VAP: <i>ventilator-associated pneumonia</i> (beatmungsassoziierte Pneumonie)</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Cefepim/Enmetazobactam (EXBLIFEP) ist für die Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen indiziert:

- Komplizierte Harnwegsinfektionen (HWI), einschließlich Pyelonephritis (akute Pyelonephritis [AP])
- Nosokomiale Pneumonie (*hospital-acquired pneumonia* [HAP]), einschließlich beatmungsassoziiierter Pneumonie (*ventilator-associated pneumonia* [VAP])

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

Cefepim/Enmetazobactam wurde gemäß Bescheid des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 02.05.2024 basierend auf dem Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abs. 1c Sozialgesetzbuch (SGB) V von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V freigestellt. Der Zusatznutzen von Cefepim/Enmetazobactam gilt gemäß Kapitel 5 § 12a der Verfahrensordnung des G-BA als belegt; Nachweise gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Cefepim/Enmetazobactam wurde gemäß Bescheid des G-BA vom 02.05.2024 basierend auf dem Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Abs. 1c SGB V von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V freigestellt. Der Zusatznutzen von Cefepim/Enmetazobactam gilt gemäß Kapitel 5 § 12a der Verfahrensordnung des G-BA als belegt; Nachweise gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Komplizierte HWI/AP; HAP/VAP; Bakteriämien	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. AP: akute Pyelonephritis; HAP: <i>hospital-acquired pneumonia</i> (im Krankenhaus erworbene Pneumonie); HWI: Harnwegsinfektion; VAP: <i>ventilator-associated pneumonia</i> (beatmungsassoziierte Pneumonie)		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Cefepim/Enmetazobactam wurde gemäß Bescheid des G-BA vom 02.05.2024 basierend auf dem Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Abs. 1c SGB V von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V freigestellt. Der Zusatznutzen von Cefepim/Enmetazobactam gilt gemäß Kapitel 5 § 12a der Verfahrensordnung des G-BA als belegt.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Komplizierte Harnwegsinfektionen und akute Pyelonephritis

Es existiert keine international einheitliche Definition einer „komplizierten HWI“. Nach der deutschen S2k-Leitlinie ist eine komplizierte HWI mit einer morphologischen, funktionellen oder metabolischen Anomalie assoziiert, die zur Störung der Nierenfunktion, zur Beeinträchtigung des Harntransportes und zur Störung lokaler sowie systemischer Abwehrmechanismen führt. Die häufigsten Erreger sind *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* und *B-Streptokokken*.

Pyelonephritis bezeichnet eine schwere infektiöse entzündliche Erkrankung der oberen Harnwege, die durch enterale Bakterien, wie z. B. *Escherichia coli* verursacht wird, die aus dem unteren Harntrakt aufsteigen oder sich hämatogen in der Niere ausbreiten. Sie geht mit Symptomen wie z. B. Flankenschmerz, und/oder Fieber einher. Je nach Vorerkrankungen und klinischer Situation des Patienten sind schwere Verläufe wie z. B. eine Sepsis möglich.

Blasenkatheter, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankungen und vorangegangene Transplantationen erhöhen das Risiko für die Entwicklung von Harnwegsinfektionen.

Transurethrale Dauerkatheter können zu ascendierenden HWI wie der Pyelonephritis führen und sind neben Resistenzen, Bettlägerigkeit, Alter, einer invasiven mechanischen Beatmung, Malignomen oder Aufenthalt in einer medizinischen Versorgungseinrichtung auch zentrale Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität.

Eine unzureichende Behandlung komplizierter Harnwegsinfektionen erhöht die Wahrscheinlichkeit eines frühen Wiederauftretens oder sogar eines völligen Scheiterns der Therapie. Die Infektion kann sich auf andere Organe ausbreiten, einen Abszess oder Bakteriämien verursachen oder sich zu einer Sepsis entwickeln.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Extended-Spectrum-Betalaktamase (ESBL)-produzierende Erreger begrenzen die Behandlungsmöglichkeiten bei komplizierten HWI/AP und erfordern den Einsatz von Carbapenemen, welche früher als letzte Therapieoption galten.

Nosokomiale Pneumonien

Nosokomiale Pneumonien zählen zu den häufigsten und auch folgenreichsten nosokomialen Infektionen in Europa. Das Risiko, eine nosokomiale Pneumonie zu erwerben, wird zum größten Teil von endogenen Faktoren (patientenspezifisch, wie Alter, Ernährungszustand und Immunstatus) und zu einem kleineren Anteil von exogenen bestimmt (wie eine mangelnde Einhaltung von Hygienevorschriften).

Die häufigsten Erreger nosokomialer Pneumonien sind Bakterien, darunter insbesondere aerobe und fakultativ anaerobe gramnegative Stäbchenbakterien (*Enterobacterales* und *Pseudomonas aeruginosa*). Bei den grampositiven Erregern dominieren *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pneumoniae*. Multiresistente Erreger (MRE) erhöhen die Wahrscheinlichkeit eines Therapieversagens. Ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten von MRE ist eine vorangegangene antimikrobielle Therapie.

Bei Patienten ohne erhöhtes Risiko für MRE und *Pseudomonas aeruginosa* werden primär Betalaktamase-Inhibitoren oder Cephalosporine der Gruppe 3a empfohlen.

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko sollen Piperacillin/Tazobactam, Cefepim oder Meropenem eingesetzt werden. Kombinationspartner sind *Pseudomonas*-wirksame Fluorchinolone, Fosfomycin oder Aminoglykoside.

Bakteriämien

Eine Bakteriämie ist ein mikrobiologischer Befund (kultureller Nachweis von Bakterien im Blut), welchem eine klinische Diagnose zugeordnet werden muss. In Abgrenzung dazu handelt es sich bei „Sepsis“ und „septischem Schock“ um klinische Diagnosen, hinter denen unterschiedliche Infektionen und Erreger verborgen sein können. Die Sepsis wird definiert als eine akut lebensbedrohliche, weil dysregulierte Wirtsreaktion (Organdysfunktion) auf eine Infektion.

Nach Daten des *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) sind etwa 40 % der Sepsen katheterassoziiert, 34 % sekundär auf einen anderen Infektionsherd zurückzuführen und 25,6 % unbekanntes Ursprungs. Bei sekundären Sepsen ist der primäre Infektionsort in fast der Hälfte der Fälle die Lunge, in 14 % der Harntrakt.

Die Sterblichkeitsraten im Zusammenhang mit harnwegsbedingten Bakteriämien bzw. Sepsen liegen bei 10–40 % und variieren in Abhängigkeit von der betrachteten Patientenpopulation und den zugrundeliegenden Definitionen.

Bei HAP/VAP-Patienten auf der Intensivstation mit Bakteriämie lag die Mortalität in einer großen europäischen Studie höher als bei nicht bakteriämischen Patienten (57,1 % vs. 33 %, $p < 0,001$).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Komplizierte Harnwegsinfektionen und akute Pyelonephritis

Die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten für komplizierte HWI einschließlich Pyelonephritis mit ESBL-produzierenden gramnegativen Erregern sind begrenzt.

Seit den 1980er Jahren verleihen die in ihrer Anzahl zunehmenden ESBL-Varianten den Bakterien eine Resistenz gegen Cephalosporine der 3. (Ceftriaxon, Ceftazidim, Cefotaxim) und 4. Generation (Cefepim). Als Therapieoptionen verbleiben Betalaktamase-Inhibitoren (Avibactam, Clavulansäure, Tazobactam) in fixer Kombination mit einem Penicillin (Amoxicillin/Clavulansäure, Piperacillin/Tazobactam) oder Cephalosporin (Ceftazidim/Avibactam, Ceftolozan/Tazobactam) sowie Temocillin, Carbapeneme (Ertapenem, Imipenem/Cilastatin, Meropenem), Colistin, Fosfomycin und Tigecyclin.

Colistin und Fosfomycin weisen eine hohe Toxizität auf. Tigecyclin ist nicht für HWI/AP zugelassen. Temocillin ist schwer verfügbar. Piperacillin/Tazobactam zeigt hohe Resistenzraten. Es bleiben Carbapeneme, von denen Ertapenem in Deutschland für HWI nicht zugelassen ist.

Die zunehmende Verwendung von Carbapenemen hat jedoch zu einer erhöhten Prävalenz von Carbapenem-Resistenzfaktoren wie *Klebsiella pneumoniae*-Carbapenemase (KPC), Metallo-Betalaktamasen (MBL) und Carbapenemasen vom OXA-Typ (*active on oxacillin*) geführt.

Mit Entwicklung neuer Betalaktam-Antibiotika stehen bessere und weniger nephrotoxische Alternativen zur Verfügung. Bis auf Cefiderocol haben jedoch alle diese neuen Antibiotika eine Wirksamkeitslücke gegenüber bestimmten Carbapenem-Resistenzmechanismen, insbesondere bei den MBL.

So hemmen die Betalaktamase-Inhibitoren Vaborbactam und Relebactam keine OXA-48-like Enzyme (Klasse D). Vielmehr sind sie spezifische Inhibitoren von KPC und anderen Carbapenemasen der Klasse A. Folglich sind Meropenem/Vaborbactam und Imipenem/Relebactam/Cilastatin keine Optionen gegen Infektionen mit OXA-48-like-Produzenten. Darüber hinaus ist Meropenem/Vaborbactam in Deutschland nicht auf dem Markt.

Ceftazidim/Avibactam ist aktiv gegen Betalaktamasen der Klasse A (ESBL, KPC), der Klasse C (AmpC, FOX [*active on cefoxitin*], CMY-2 [*active on cephamycins*], AAC-1 [*Ambler class C*]) und der Klasse D (OXA-48). Keine Wirkung zeigt es gegenüber Metallo-Proteinasen und *Acinetobacter*-OXA-Carbapenemasen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zudem lässt die Wirksamkeit der neuen Kombinationstherapien teils bereits nach. Obwohl Ceftazidim/Avibactam noch nicht lange für den klinischen Einsatz zugelassen wurde, haben sich in den USA und Europa rasch Resistenzen gegen diese neue Kombination entwickelt.

Neben Resistenzen stellen Rückfälle eine therapeutische Herausforderung dar. Patienten mit klinischer Heilung aber mikrobiologischem Versagen nach einer Antibiotikatherapie bei komplizierten HWI einschließlich AP haben ein um den Faktor 5 erhöhtes Risiko für einen Rückfall verglichen mit Patienten, bei denen sowohl eine klinische Heilung als auch eine mikrobiologische Eradikation erreicht wurde.

Nosokomiale Pneumonien

Zur Behandlung von nosokomialen Atemwegsinfektionen kamen 2022 in deutschen Krankenhäusern am häufigsten Penicilline plus Betalaktamase-Inhibitoren sowie Carbapeneme zum Einsatz.

Angesichts der hohen Resistenzen wird dieser intensive Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika kritisch gesehen. 5,3 % der *Pseudomonas-aeruginosa*-Isolate sind zwischenzeitlich resistent gegenüber Meropenem und 13,6 % gegenüber Piperacillin/Tazobactam - mit steigender Tendenz. Zudem entwickelt sich bei einem Drittel der Patienten mit *Pseudomonas-aeruginosa*-Infektionen während der Carbapenem-Behandlung eine Carbapenem-Resistenz, ohne dass es zu einem Therapieversagen kommt.

Bei der Wahl der Behandlung ist somit Vorsicht geboten, und der Einsatz neuer Antibiotika sollte zurückhaltend erfolgen, um sie in Notfällen nutzen zu können.

Damit besteht ein hoher ungedeckter Bedarf an neuen und wirksamen antimikrobiellen Medikamenten.

Cefepim/Enmetazobactam

Die Daten aus klinischen Studien und In-vitro-Untersuchungen belegen ein positives Nutzen-Risiko-Profil für Cefepim/Enmetazobactam. Aufgrund seiner guten Wirksamkeit gegen Carbapenem-resistente *Escherichia coli* sowie OXA-positive *Klebsiella-pneumoniae*- und *Enterobacter*-Isolate kann Cefepim/Enmetazobactam das Angebot an Reserveantibiotika bei OXA-Genotypen erweitern und damit den Selektionsdruck bei den anderen Reserveantibiotika reduzieren.

Es stellt somit eine wertvolle neue Therapie für diese Indikationen dar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Komplizierte HWI/AP; HAP/VAP; Bakteriämien	2.600–6.600

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
AP: akute Pyelonephritis; HAP: *hospital-acquired pneumonia* (im Krankenhaus erworbene Pneumonie); HWI: Harnwegsinfektion; VAP: *ventilator-associated pneumonia* (beatmungsassoziierte Pneumonie)

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Komplizierte HWI/AP; HAP/VAP; Bakteriämien	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	2.600–6.600

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
AP: akute Pyelonephritis; HAP: *hospital-acquired pneumonia* (im Krankenhaus erworbene Pneumonie); HWI: Harnwegsinfektion; VAP: *ventilator-associated pneumonia* (beatmungsassoziierte Pneumonie)

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Komplizierte HWI/AP; HAP/VAP; Bakteriämien	3.746,27 €- 7.453,53 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
AP: akute Pyelonephritis; HAP: *hospital-acquired pneumonia* (im Krankenhaus erworbene Pneumonie); HWI: Harnwegsinfektion; VAP: *ventilator-associated pneumonia* (beatmungsassoziierte Pneumonie)

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Komplizierte HWI/AP; HAP/VAP; Bakteriämien	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
AP: akute Pyelonephritis; HAP: *hospital-acquired pneumonia* (im Krankenhaus erworbene Pneumonie); HWI: Harnwegsinfektion; VAP: *ventilator-associated pneumonia* (beatmungsassoziierte Pneumonie)

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Cefepim/Enmetazobactam ist ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt. Es ist nicht für die ambulante Therapie vorgesehen, sondern wird ausschließlich als Klinikpackung und nur über Krankenhausapotheken oder krankenhausbefördernde Apotheken vertrieben. Gemäß der aktuell gültigen Fachinformation von Cefepim/Enmetazobactam sind die offiziellen Leitlinien zum sachgemäßen Gebrauch von Antibiotika zu berücksichtigen.

Grundsätzlich sollte Cefepim/Enmetazobactam nicht im Rahmen einer kalkulierten (empirischen) Therapie angewendet werden. Die strenge Indikationsstellung als Reserveantibiotikum setzt in der Regel die Kenntnis des Erregers voraus. Sollte sich im Rahmen des Erregernachweises ergeben, dass der Erreger gegen andere Antibiotika (ohne Reservestatus) eine Sensibilität aufweist, ist die Therapie entsprechend zu deeskalieren, um eine nicht notwendige Verwendung des Reserveantibiotikums zu vermeiden. Eine empirische Therapie mit Cefepim/Enmetazobactam sollte so kurz wie möglich erfolgen.

Zur Umsetzung der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung ist es notwendig, dass sie in den klinikinternen Regelungen/Prozessen Berücksichtigung finden. Für die Integration in die Prozesse ist die jeweilige Arzneimittelkommission zuständig. Für die Umsetzung kommen evidenzbasiert insbesondere Antibiotic-Stewardship-Teams in Frage.

Gemäß § 23 Abs. 4 Infektionsschutzgesetz hat die Behandlungseinrichtung zudem verpflichtend eine Verbrauchs- und Resistenzsurveillance durchzuführen.

Die empfohlene Dosis für Cefepim/Enmetazobactam beträgt bei Patienten mit komplizierter HWI/AP und normaler Nierenfunktion 2 g/0,5 g Cefepim/Enmetazobactam alle 8 Stunden als intravenöse Infusion über eine Dauer von 2 Stunden. Bei Patienten mit erhöhter renaler Clearance (eGFR >150 ml/min) wird eine Verlängerung der Infusionsdauer auf 4 Stunden empfohlen. Bei Patienten mit veränderlicher Nierenfunktion sollten Serumkreatinin-Konzentration und eGFR mindestens täglich kontrolliert und die EXBLIFEP-Dosis entsprechend angepasst werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für HAP, einschließlich VAP, beträgt die empfohlene Dosis für Patienten mit normaler Nierenfunktion 2 g/0,5 g Cefepim/Enmetazobactam alle 8 Stunden als intravenöse Infusion über eine Dauer von 4 Stunden.

Die übliche Behandlungsdauer beträgt 7 bis 10 Tage. Im Allgemeinen sollte die Behandlung mindestens 7 Tage und maximal 14 Tage dauern. Bei Patienten mit Bakteriämie kann eine Behandlung bis zu 14 Tagen notwendig sein.

Die rekonstituierte Lösung in der Durchstechflasche sollte sofort weiterverdünnt werden. Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 6 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und anschließend 2 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Die European Medicines Agency (EMA) hat keine Risiken identifiziert, die besondere Risikomanagementmaßnahmen erfordern. Daten zur Sicherheit der Anwendung bei schwangeren oder stillenden Frauen liegen derzeit nicht vor.