

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cefepim/Enmetazobactam (EXBLIFEP®)

Advanz Pharma Germany GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 12.06.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	9
2.4 Referenzliste für Modul 2	9

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Wirkmechanismus von Enmetazobactam und Tazobactam im Vergleich; nach: (Papp-Wallace et al. 2019; Morrissey et al. 2019)	7
---	---

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AmpC	Ampicillin-C-Betalaktamasen
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BLI	Betalaktamase-Inhibitoren
CTX-M	Active on cefotaxime (erstmalig in München isoliert)
cUTI	Complicated urinary tract infection (Komplizierte Harnwegsinfektion)
EPAR	European Public Assessment Report
ESBL	Extended-Spectrum-Betalaktamase
HAP	Hospital-acquired Pneumonia (Im Krankenhaus erworbene Pneumonie)
OXA	Active on oxacillin
PZN	Pharmazentralnummer
SHV	Sulfhydryl reagent variable
SmPC	Summary of product characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
TEM	Benannt nach dem ersten Patienten Temoneira
VAP	Ventilator-associated pneumonia (Beatmungsassoziierte Pneumonie)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Cefepim/Enmetazobactam
Handelsname:	EXBLIFEP®
ATC-Code:	J01DE51

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19147214	EU/1/24/1794/001	2 g Cefepim 0,5 g Enmetazobactam	10 Durchstechflaschen

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

EXBLIFEP ist eine Fixdosis-Kombination aus Cefepim 2 g und Enmetazobactam 0,5 g zur intravenösen Verabreichung.

Cefepim

Cefepim ist das einzige in Deutschland zugelassene Cephalosporin der 4. Generation. Es weist ein breites Spektrum bakterizider Aktivität gegen gramnegative und grampositive Erreger auf und ist für die Behandlung schwerer und sehr schwerer Infektionen zugelassen, wie komplizierte Harnwegsinfektionen, Pneumonien, intraabdominelle Infektionen oder Neutropenien (Panmedica August 2020; Stragen Pharma GmbH September 2020; MIP Pharma GmbH November 2018).

Cefepim entfaltet seine bakterizide Wirkung durch Hemmung der Peptidoglykan-Zellwandsynthese infolge der Bindung an und Hemmung von Penicillin-bindenden Proteinen (European Medicines Agency März 2024).

Wie Cephalosporine der 3. Generation ist Cefepim einerseits gegen gramnegative Bakterien wirksam und zeigt andererseits eine dem Ceftazidim (Cephalosporin der Gruppe 3b) vergleichbare Pseudomonas-Wirksamkeit. Darüber hinaus weist es eine den Cephalosporinen der Gruppe 3a vergleichbare Staphylokokken-Aktivität auf (Bodmann 2019).

Jedoch verleihen die seit den 1980er Jahren in ihrer Anzahl zunehmenden Varianten der *Extended-Spectrum*-Betalaktamasen (ESBL) den Bakterien eine Resistenz gegen Cephalosporine der 3. und 4. Generation, von der auch Cefepim betroffen ist (Witte and Mielke 2003). Als Strategie gegen die zunehmende Cephalosporinresistenz hat sich die Kombination von Betalaktam-Antibiotika mit Betalaktamase-Inhibitoren (BLI; Clavulansäure, Tazobactam, Sulbactam), die selbst kaum antibiotische Effekte vermitteln, bewährt (Holzgrabe 2023).

BLI-resistente Bakterien machen jedoch die Entwicklung neuer BLI und Kombinationen notwendig, wie der in diesem Dossier dargestellten Wirkstoffkombination Cefepim/Enmetazobactam.

Enmetazobactam

Enmetazobactam ist ein neuartiger Betalaktamase-Inhibitor, der in seiner Struktur dem Tazobactam ähnelt.

Durch die zusätzliche Methylgruppe wird jedoch eine andere Art von Wechselwirkungen ermöglicht: Molekulardynamik-Simulationen deuten darauf hin, dass Enmetazobactam im aktiven Zentrum von CTX-M-15 (*active on cefotaxime*; erstmals in München isoliert) mehr Wasserstoffbrückenbindungen ausbildet als Tazobactam, wodurch der Abbau von Enmetazobactam stärker als der Abbau von Tazobactam behindert wird und dies in Folge zu einer erhöhten Schutzwirkung von Enmetazobactam im Vergleich zu Tazobactam führt (Papp-Wallace et al. 2019).

Es besitzt daher eine starke Aktivität gegen ein breites Spektrum von ESBL (Belley et al. 2021; Dortet 2023; Morrissey et al. 2019; Bou 2024).

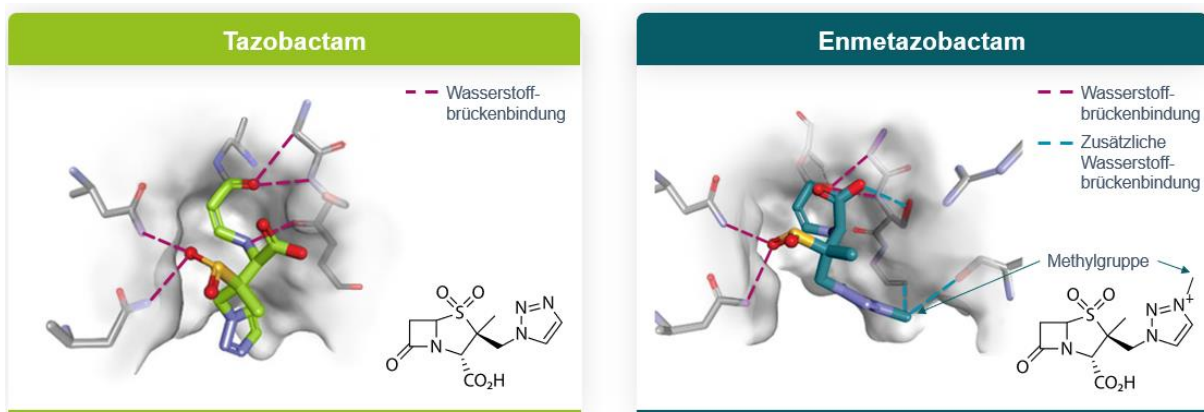


Abbildung 1: Wirkmechanismus von Enmetazobactam und Tazobactam im Vergleich; nach: (Papp-Wallace et al. 2019; Morrissey et al. 2019)

Cefepim/Enmetazobactam

Cefepim wurde aufgrund seines antibakteriellen Spektrums (einschließlich einer guten antipseudomonischen Aktivität), der vermutlich erhöhten Porinpenetranz und der intrinsischen Resistenz gegen die Hydrolyse durch Ampicillin-C-Betalaktamasen (AmpC) und OXA-48-like Enzyme (Oxacillin) als Partner für Enmetazobactam ausgewählt (Shapiro 2022).

Enmetazobactam schützt Cefepim vor dem Abbau durch Serin-Betalaktamasen wie die Varianten Temoneira (TEM), *sulphydryl reagent variable* (SHV) und CTX-M (Papp-Wallace et al. 2019).

Die Kombination Cefepim/Enmetazobactam ist *in vitro* gegen ESBL- und AmpC-produzierende *Enterobacterales* sowie *Pseudomonas aeruginosa* aktiv und zeigt eine gute Wirkung gegen Klasse-D-Carbapenemase produzierende Erreger (insbesondere OXA-48 produzierende *Enterobacterales*) (European Medicines Agency März 2024).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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 Patienten mit Bakteriämie, die im Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird.</p> <p>Die offiziellen Leitlinien zum sachgemäßen Gebrauch von Antibiotika sind zu berücksichtigen.</p>	nein	21.03.2024	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Den Angaben in Tabelle 2-3 liegt die aktuell gültige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (*Summary of product characteristics* [SmPC]) zu Cefepim/Enmetazobactam zugrunde (European Medicines Agency März 2024).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben zum Arzneimittel und dem Anwendungsgebiet wurden aus der aktuell gültigen Fachinformation sowie dem *European Public Assessment Report* (EPAR) zu Cefepim/Enmetazobactam entnommen.

Die Beschreibung des Wirkmechanismus erfolgte unter Verwendung firmeninterner Quellen und entsprechender Fachpublikationen sowie anhand öffentlich verfügbarer Literatur, die mittels einer Recherche im Internet identifiziert worden waren.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

1. Belley A, Morrissey I, Hawser S, Kothari N, Knechtle P. Third-generation cephalosporin resistance in clinical isolates of Enterobacterales collected between 2016–2018 from USA and Europe: genotypic analysis of β -lactamases and comparative in vitro activity of cefepime/enmetazobactam. *J Glob Antimicrob Resist.* 2021;25:93–101. doi:10.1016/j.jgar.2021.02.031.
2. Bodmann K-F. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018. 2019. <https://www.p-e-g.org/files/content/Service/Empfehlungen-Leitlinien/PEG-S2k-Leitlinie-Update-2018.pdf>. Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
3. Bou G. Activity of cefepime/enmetazobactam against clinical isolates of carbapenem-resistant OXA-48- producing Enterobacterales (submitted to ESCMID 2024). 2024.
4. Dortet L. Evaluation of cefepime-enmetazobactam susceptibility on carbapenem resistant Enterobacterales - short report EMT-001-CRE (personal communication). 2023.
5. European Medicines Agency. EXBLIFEP: EPAR - Product information. März 2024. https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/exblifep-epar-product-information_de.pdf. Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
6. Holzgrabe U. Stille Pandemie: Strategien gegen resistente Bakterien. 2023. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/strategien-gegen-resistente-bakterien-140492/seite/alle/?cHash=c3b1022551cfecf5ea570b8195f643b1>. Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
7. MIP Pharma GmbH. Gebrauchsinformation Cefepim-MIP 2 g. November 2018. <https://www.apomio.de/uploads/package-inserts/product/64741.pdf>. Zuletzt geprüft am 10.06.2024.
8. Morrissey I, Magnet S, Hawser S, Shapiro S, Knechtle P. In Vitro Activity of Cefepime-Enmetazobactam against Gram-Negative Isolates Collected from U.S. and European Hospitals during 2014-2015. *Antimicrob Agents Chemother* 2019. doi:10.1128/AAC.00514-19.
9. Panmedica. Fachinformation Cefepim PANPHARMA 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung. August 2020. <https://www.fachinfo.de>. Zuletzt geprüft am 29.05.2024.
10. Papp-Wallace KM, Bethel CR, Caillon J, Barnes MD, Potel G, Bajaksouzian S, et al. Beyond Piperacillin-Tazobactam: Cefepime and AAI101 as a Potent β -Lactam- β -Lactamase Inhibitor Combination. *Antimicrob Agents Chemother* 2019. doi:10.1128/AAC.00105-19.
11. Shapiro S. Cefepime/Enmetazobactam Is a Clinically Effective Combination Targeting Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacterales. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(5):e0029822. doi:10.1128/aac.00298-22.
12. Stragen Pharma GmbH. Fachinformation Cefepim Stragen 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung. September 2020. <https://www.fachinfo.de>. Zuletzt geprüft am 10.06.2024.

13. Witte W, Mielke M. β -Laktamasen mit breitem Wirkungsspektrum.
Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2003;46(10):881–
90. doi:10.1007/s00103-003-0693-3.