

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Aztreonam/Avibactam (Emblaveo®)

PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des
Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 27.08.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	15
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Tatsächliches Einsatzgebiet von ATM-AVI als Reserveantibiotikum.	16
Abbildung 2: Zielpopulation (tatsächliches Einsatzgebiet) von ATM-AVI, eigene Abbildung.....	18

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
4MRGN	Multiresistente(r) gramnegative(r) Erreger mit Resistenz gegen 4 Antibiotikagruppen
ABS	Antibiotic Stewardship
AmpC	Ampicillinase C
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATM	Aztreonam
ATM-AVI	Aztreonam-Avibactam
AVI	Avibactam
AWG	Anwendungsgebiet
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel
cIAI	Komplizierte intraabdominelle Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection)
CLABSI	Gefäßkatheter-assoziierte Blutstrominfektion (Central Line-associated Bloodstream Infection)
CRE	Carbapenem-resistente Enterobacterales
cUTI	Komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection)
E. coli	Escherichia coli
EMA	European Medicines Agency
ESBL	Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAP	Nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia)
K. pneumoniae	Klebsiella pneumoniae
KPC	Klebsiella-pneumoniae-Carbapenemase
LTO	Begrenzte Behandlungsoptionen (Limited Treatment Options)
MBL	Metallo-Beta-Lactamase
MRE	Multiresistenter bakterieller Krankheitserreger
NDM	New Delhi Metallo-Beta-Lactamase
OXA	Oxacillinase
PZN	Pharmazentralnummer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RKI	Robert Koch-Institut
<i>S. maltophilia</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
sp./spp.	Spezies
VAP	Beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia)
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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:	PFIZER PHARMA GmbH
Anschrift:	Friedrichstraße 110 10117 Berlin Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pfizer Europe MA EEIG
Anschrift:	Boulevard de la Plaine 17 1050 Brüssel Belgien

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:	Aztreonam/Avibactam
Handelsname:	Emblaveo®
ATC-Code:	J01DF51
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	Avibactam: 41513 Avibactam Natrium: 41514 Aztreonam: 22675
Pharmazentralnummer (PZN)	19222855
ICD-10-GM-Code	U81.40! (Escherichia coli mit Multiresistenz 4MRGN) U81.41! (Klebsiella pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN) U81.42! (Klebsiella oxytoca mit Multiresistenz 4MRGN) U81.43! (Sonstige Klebsiellen mit Multiresistenz 4MRGN) U81.44! (Enterobacter-cloacae-Komplex mit Multiresistenz 4MRGN) U81.45! (Citrobacter-freundii-Komplex mit Multiresistenz 4MRGN) U81.46! (Serratia marcescens mit Multiresistenz 4MRGN) U81.47! (Proteus mirabilis mit Multiresistenz 4MRGN) U81.48! (Sonstige Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Alpha-ID	I120318 (Escherichia coli mit Multiresistenz 4MRGN) I120319 (Klebsiella pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN) I120320 (Klebsiella oxytoca mit Multiresistenz 4MRGN) - (Sonstige Klebsiellen mit Multiresistenz 4MRGN) I120321 (Enterobacter-cloacae-Komplex mit Multiresistenz 4MRGN) I120322 (Citrobacter-freundii-Komplex mit Multiresistenz 4MRGN) I120323 (Serratia marcescens mit Multiresistenz 4MRGN) I120324 (Proteus mirabilis mit Multiresistenz 4MRGN) - (Sonstige Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN)
-----------------	---

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
Emblaveo ist bei erwachsenen Patienten zur Behandlung der folgenden Infektionen indiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1): [...] Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.		
Emblaveo ist auch für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen indiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). ^b	22.04.2024	A
Komplizierte intraabdominelle Infektionen (cIAI)	22.04.2024	B
Komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis	22.04.2024	C
Nosokomiale Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP)	22.04.2024	D
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Anwendungsgebiet A ist die ausschlaggebende Indikation für den Reservestatus von ATM-AVI und entspricht dem tatsächlichen Anwendungsgebiet von ATM-AVI.</p> <p>cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection); cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection); HAP: nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); VAP: beatmungsassozierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia).</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 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
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	--

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	
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen eines Reserveantibiotikums nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.		
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. 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.		

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

Aztreonam-Avibactam (ATM-AVI) wurde gemäß dem Bescheid des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 04.04.2024 basierend auf dem Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Abs. 1c Sozialgesetzbuch (SGB) V von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V freigestellt. Der Zusatznutzen von ATM-AVI gilt gemäß Kapitel 5 § 12a der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA als belegt; Nachweise gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) 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)

Mit dem Bescheid vom 04.04.2024 hat der G-BA den Status von ATM-AVI als Reserveantibiotikum entsprechend § 35a Absatz 1c SGB V bestätigt. Gemäß den gesetzlichen Vorgaben gilt damit der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind nicht zu bewerten.

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	Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen (LTO)	Ja. Nach SGB V §35a Absatz 1c gilt der Zusatznutzen eines von der Nutzenbewertung freigestellten Reserveantibiotikums als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten.
B	cIAI	
C	cUTI	
D	HAP/VAP	
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection); cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAP: nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); LTO: begrenzte Behandlungsoptionen (Limited Treatment Options); SGB: Sozialgesetzbuch; VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia)</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 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)

Mit dem Bescheid vom 04.04.2024 hat der G-BA den Status von ATM-AVI als Reserveantibiotikum entsprechend § 35a Absatz 1c SGB V bestätigt. Gemäß den gesetzlichen Vorgaben gilt damit der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind nicht zu bewerten.

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)

Laut Zulassung ist ATM-AVI „bei erwachsenen Patienten zur Behandlung der folgenden Infektionen indiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- Komplizierte intraabdominelle Infektionen (cIAI)
- Nosokomiale Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP)
- Komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis

Emblaveo ist auch für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen indiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.“

Während sich die Anwendungsgebiete (AWG) cIAI, cUTI und HAP/VAP auf Infektionen definierter Organsysteme (Gastrointestinaltrakt, Urogenital- oder respiratorisches System) beziehen, enthält AWG A „Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen“ keine Einschränkung auf bestimmte Organsysteme. Dieses AWG überschneidet sich daher mit den AWG B (cIAI), C (cUTI) und D (HAP/VAP) (Abbildung 1). Voraussetzung für den Einsatz von ATM-AVI ist das Vorliegen von begrenzten Behandlungsoptionen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

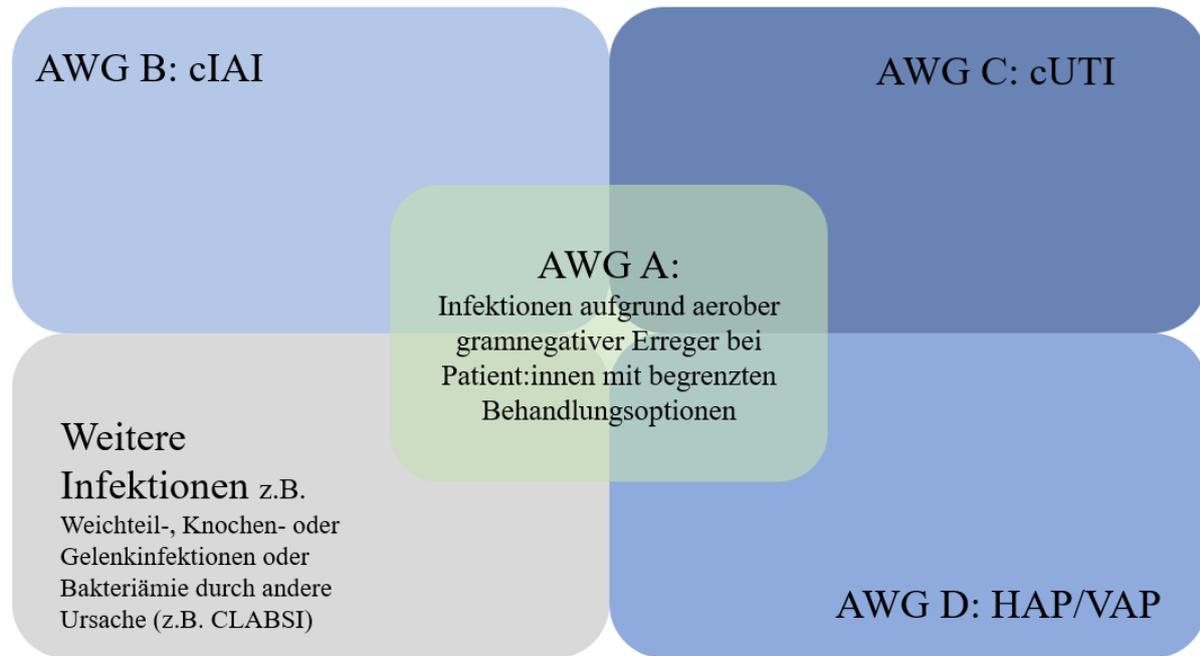


Abbildung 1: Tatsächliches Einsatzgebiet von ATM-AVI als Reserveantibiotikum.

Das tatsächliche Einsatzgebiet (grün) von ATM-AVI enthält keine Einschränkung auf bestimmte Organsysteme oder Infektionsfoki und überlappt daher mit den weiteren zugelassenen Anwendungsgebieten von ATM-AVI. Blau/grün: Anwendungsgebiete von ATM-AVI entsprechend Fachinformation. Grau: Infektionen, die nicht explizit in der Fachinformation erwähnt werden und zugleich im Anwendungsgebiet von ATM-AVI liegen, wenn sie durch aerobe gramnegative Erreger hervorgerufen werden und bei Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen auftreten. Prinzipiell sind auch Mehrfachinfektionen in den AWG B, C und D möglich.

cIAI: komplizierte intraabdominale Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection); CLABSI: Gefäßkatheter-assoziierte Blutstrominfektion (Central Line-associated Bloodstream Infection); cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection); HAP: nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia)

Mit dem Bescheid vom 04.04.2024 hat der G-BA den Status von ATM-AVI als Reserveantibiotikum entsprechend § 35a Absatz 1c SGB V bestätigt. Um ein Reserveantibiotikum handelt es sich dabei, wenn das Antibiotikum auch bei der Behandlung von schwerwiegenden Infektionen wirksam ist, die durch multiresistente Bakterien verursacht wurden und für die alternative Therapiemöglichkeiten nur eingeschränkt verfügbar sind. Zudem muss der Einsatz des Antibiotikums einer strengen Indikationsstellung unterliegen – es muss im Einzelfall immer überprüft werden, ob ein Antibiotikum ohne Reservestatus zur Behandlung in Frage kommt.

Zur Einstufung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c SGB V hat das Robert Koch-Institut (RKI), zusammen mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel (BfArM), eine nicht abschließende Liste von multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern (MRE) erstellt (Erregerliste) und Kriterien entwickelt (Kriterienliste). Auf Grundlage dieser RKI-Liste erhalten Antibiotika den Reservestatus vom G-BA in Deutschland ohne zusätzliche klinische Studiennachweise zugesprochen, die eine Zulassung für eine pathogenspezifische Indikation gemäß European Medicines Agency (EMA)-Leitlinie CPMP/EWP/558/95 Rev. 3 für die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlung von Infektionen mit MRE (entsprechend Einstufung Erregerliste des RKI) bei Patient:innen mit begrenzten Therapieoptionen und eine strenge Indikationsstellung in der Fachinformation nachweisen. All diese Voraussetzungen sind für ATM-AVI gemäß des entsprechenden Reserveantibiotika-Bescheids erfüllt. Damit ist durch den G-BA-Bescheid zum Reservestatus offiziell für Deutschland bestätigt, dass ATM-AVI nur in diesen begrenzten Behandlungssituationen mit aeroben, gramnegativen, multiresistenten Erregern eingesetzt wird, die ein Reserveantibiotikum bedürfen. Der Zusatznutzen gilt gemäß § 35a Abs. 1c SGB V als belegt.

Die Behandlungsoptionen von Patient:innen mit Infektionen, die durch aerobe gramnegative Erreger verursacht werden, können in der Praxis begrenzt sein. Der Verdacht auf bzw. das bestätigte Vorliegen (Erregernachweis) einer Infektion mit multiresistenten, insbesondere Carbapenem-resistenten Erregern, limitiert die vorhandenen Behandlungsoptionen extrem. Aufgrund des Inhibitionsspektrums von AVI gegenüber Beta-Lactamasen (inklusive Carbapenemasen aber keine Metallo-Beta-Lactamasen [MBL]) und der Stabilität von ATM gegenüber MBL ist ATM-AVI auch für den Einsatz gegen MBL-bildende Carbapenem-resistente Enterobacterales (CRE) geeignet und stellt eine der wenigen verfügbaren Therapieoptionen bei diesen Infektionen dar.

Im Zusammenspiel mehrerer Faktoren, wie den Ergebnissen der mikrobiologischen Empfindlichkeitsbestimmung und anderen patientenindividuellen Aspekten (Abbildung 2), kann ATM-AVI im individuellen Fall die einzige potentiell wirksame Therapieoption darstellen. In seiner Rolle als Reserveantibiotikum wird ATM-AVI entsprechend den Grundsätzen des Antibiotic Stewardship (ABS) in all seinen AWG nur gezielt eingesetzt, nämlich bei Verdacht auf, bzw. bei bestätigtem Vorliegen (Erregernachweis) einer Infektion durch CRE. ATM-AVI wird daher in der klinischen Praxis nicht bei denjenigen cIAI, cUTI oder HAP/VAP eingesetzt, für die keine begrenzten Behandlungsoptionen bestehen und die daher keinen Einsatz von ATM-AVI als Reserveantibiotikum erforderlich machen.

Aufgrund der zugelassenen Indikationen und seiner Stellung als Reserveantibiotikum definiert sich für ATM-AVI folgende **Zielpopulation im tatsächlichen Einsatzgebiet**:

- AWG A: Behandlung von Infektionen aufgrund aerober, gramnegativer Erreger bei erwachsenen Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen, *die den Einsatz von ATM-AVI als Reserveantibiotikum erfordern*.
- AWG B: Behandlung von cIAI aufgrund aerober, gramnegativer Erreger bei erwachsenen Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen, *die den Einsatz von ATM-AVI als Reserveantibiotikum erfordern*
- AWG C: Behandlung von cUTI aufgrund aerober, gramnegativer Erreger bei erwachsenen Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen, *die den Einsatz von ATM-AVI als Reserveantibiotikum erfordern*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- AWG D: Behandlung von HAP/VAP aufgrund aerober, gramnegativer Erreger bei erwachsenen Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen, die den Einsatz von ATM-AVI als Reserveantibiotikum erfordern

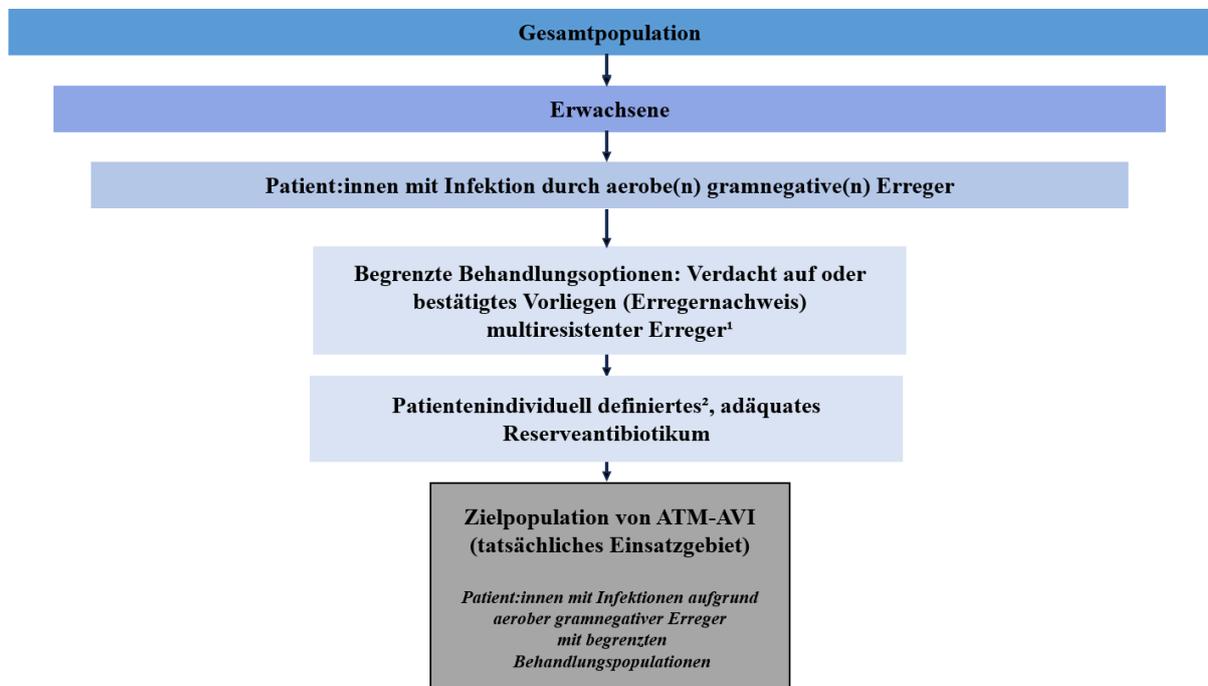


Abbildung 2: Zielpopulation (tatsächliches Einsatzgebiet) von ATM-AVI, eigene Abbildung

¹Grundergründlich können darüber hinaus auch individuelle Patientencharakteristika wie Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen zu begrenzten Behandlungsoptionen führen.

²Unter Berücksichtigung des lokalen Erregerspektrums, des (lokalen) Resistenzprofils, des Risikos für Infektionen mit multiresistenten Erregern gemäß dem allgemein anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und der Erregersensibilität (bei Vorliegen des Antibiogramms).

ATM-AVI: Aztreonam-Avibactam.

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)

Dringender Bedarf an Reserveantibiotika gegen Infektionen durch multiresistente gramnegative Erreger

Der weltweite Anstieg von Antibiotikaresistenzen ist eine der größten gesundheitlichen Bedrohungen unserer Zeit und eine globale gesellschaftliche Herausforderung. Durch resistente Erreger droht ein Großteil der Behandlungsmöglichkeiten für komplizierte Infektionen wirkungslos zu werden. Insbesondere für Intensivpatient:innen sind Infektionen mit resistenten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gramnegativen Erregern sehr kritisch, da diese infolge schwerer Grunderkrankungen oder größerer invasiver Eingriffe geschwächt sind. Infektionen können daher nur teilweise durch verbesserte krankenhaushygienische Maßnahmen vermieden werden.

Die derzeit bedrohlichste Entwicklung stellt die weltweite Ausbreitung von Carbapenemasen bei gramnegativen Bakterien dar. Die Behandlungsmöglichkeiten sind gerade bei Infektionen mit CRE stark eingeschränkt und bei MBL-Produzenten (New Delhi Metallo-Beta-Lactamase [NDM]) und *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*) noch stärker limitiert, sodass ein dringender Bedarf an wirksamen Therapiemöglichkeiten mit einem günstigen Sicherheitsprofil besteht. Die Raten initialen Therapieversagens bei Infektionen mit MRGN-Erregern sind hoch (cIAI bis zu 36,4 %; cUTI bis zu 27,3 % und HAP/VAP bis zu 31,0 %) und resultieren in einer erhöhten Mortalität und Morbidität. Die Datenlage lässt in Zukunft einen weiteren Anstieg der Häufigkeit von MRGN-Erregern befürchten, sodass neben dem sorgsamem und sachgerechten Einsatz von Antibiotika zur Vermeidung einer Resistenzbegünstigung die Entwicklung neuer Therapiealternativen höchste Priorität hat.

Auch wenn in Deutschland die absolute Prävalenz von CRE derzeit (noch) gering ist, bedeuten Infektionen mit CRE für die betroffenen Patient:innen ein erhebliches Risiko, in deren Folge zu versterben, sodass ein schneller Einsatz adäquater Therapieoptionen essentiell für den Therapieerfolg und die Patientensicherheit ist.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch ATM-AVI

ATM-AVI ist ein Kombinationspräparat aus dem Beta-Lactam-Antibiotikum ATM und dem Nicht-Beta-Lactam-Beta-Lactamase-Inhibitor AVI.

ATM ist ein Beta-Lactam-Antibiotikum aus der Gruppe der Monobactame. Es wirkt inhibierend auf die Biosynthese der bakteriellen Zellwand, was zur Zellyse und zum Tod der Bakterien führt. ATM ist wirksam bei aeroben, gramnegativen Erregern wie *S. maltophilia*, *Escherichia coli* (*E. coli*) und *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*). Das Wirkspektrum vom ATM umfasst somit Erreger mit hoher klinischer Relevanz, unter anderem bei cIAI, HAP/VAP, cUTI sowie Blutstrominfektionen. Die Fähigkeit von Enterobacterales zur Ausbildung verschiedener Resistenzmechanismen, insbesondere in Form des enzymatischen Abbaus des Wirkstoffs durch Extended-Spektrum Beta-Lactamasen (ESBL) und Carbapenemasen, kann für den Einsatz von ATM als Monosubstanz problematisch sein, da viele Beta-Lactamasen in der Lage sind, ATM zu zerstören. Eine Besonderheit stellt die Stabilität ATMs gegenüber einer Untergruppe der Carbapenemasen – den MBL - dar, die wiederum in der Lage sind, fast alle anderen therapeutisch eingesetzten Beta-Lactame zu zerstören. Da MBL-bildende Erreger jedoch in der Regel zusätzlich weitere Resistenzmechanismen ausbilden, gegenüber denen ATM nicht stabil ist, ist ein Einsatz von ATM allein auch bei MBL-bildenden Erregern nicht möglich. ATM ist aktuell als Monosubstanz zugelassen, sollte aber auf Grund der beschriebenen Resistenzmechanismen nur in Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor verabreicht werden.

AVI ist ein bekannter, potenter Nicht-Beta-Lactam-Beta-Lactamase-Inhibitor. Es inhibiert sowohl Beta-Lactamasen der Ambler-Klassifizierung A und C als auch einige Enzyme der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Klasse D, einschließlich ESBLs, einiger Serin-Carbapenemasen (u.a. *Klebsiella pneumoniae*-Carbapenemasen [KPC] und Oxacillinasen [OXA]-48) sowie auch Ampicillinase (Amp) C-Enzyme. AVI inhibiert somit die häufigsten in Deutschland nachgewiesenen Carbapenemasen, mit Ausnahme von Enzymen der Klasse B (MBL).

Die Kombination ATM-AVI ist eine wirksame Behandlungsoption gegen gramnegative multiresistente Bakterien, einschließlich solcher, die MBLs und andere BLs produzieren und ermöglicht somit die Behandlung von Infektionen, für die es bisher nur begrenzte oder überhaupt keine Behandlungsmöglichkeiten gibt.

Mehrere in-vitro Studien belegen die mikrobiologische Wirksamkeit von ATM-AVI gegen klinisch relevante CRE (*K. pneumoniae* und *E. coli*) sowie *S. maltophilia* einschließlich MBL-produzierender Isolate. In-vivo wurde die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von ATM-AVI in den beiden randomisierten kontrollierten Phase-III Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) ASSEMBLE und REVISIT gezeigt.

In der nicht abschließenden Liste von multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern zur Einordnung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum des RKI sind unter anderem folgende Erreger aufgeführt:

- *E. coli*, Carbapenem-resistent
- *Klebsiella* spp., Carbapenem-resistent
- *S. maltophilia*

Das Wirkspektrum von ATM-AVI richtet sich somit explizit gegen mindestens 3 der multiresistenten gramnegativen Erreger, die entsprechend RKI zur Einordnung von ATM-AVI als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 SGB V entscheidend sind.

ATM-AVI ist somit eine wirksame und sichere Therapie zur Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsoptionen, insbesondere bei CRE, und hilft, den dringenden Bedarf an einer antibiotischen Therapieoption in diesen Fällen zu decken.

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	Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen (LTO)	2.170
Darin enthaltene weitere, teilweise überlappende Anwendungsgebiete		
B	cIAI	363 – 589 ^b
C	cUTI	705 – 1.073 ^b
D	HAP/VAP	455 – 828 ^b
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Populationen der AWG B bis D überlappen zum Teil unter anderem aufgrund von Mehrfachinfektionen und sind vollumfänglich in der Zielpopulation des AWG A (Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen) enthalten.</p> <p>cIAI: komplizierte intraabdominale Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection); cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection); HAP: nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); LTO: begrenzte Behandlungsoptionen (Limited Treatment Options); VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia).</p>		

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen (LTO)	Erwachsene Patient:innen mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen	Gemäß den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1c SGB V) gilt für Reserveantibiotika der Zusatznutzen als belegt. ^b	2.170
Darin enthaltene weitere, teilweise überlappende Anwendungsgebiete				
B	cIAI	Erwachsene Patient:innen mit cIAI aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen	Gemäß den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1c SGB V) gilt für Reserveantibiotika der Zusatznutzen als belegt. ^b	363 – 589 ^c
C	cUTI	Erwachsene Patient:innen mit cUTI aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen	Gemäß den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1c SGB V) gilt für Reserveantibiotika der Zusatznutzen als belegt. ^b	705 – 1.073 ^c
D	HAP/VAP	Erwachsene Patient:innen mit HAP/VAP aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen	Gemäß den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1c SGB V) gilt für Reserveantibiotika der Zusatznutzen als belegt. ^b	455 – 828 ^c
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Nach Sozialgesetzbuch (SGB) V §35a Absatz 1c gilt der Zusatznutzen eines von der Nutzenbewertung freigestellten Reserveantibiotikums als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten.</p> <p>c: Die Populationen der AWG B bis D überlappen zum Teil unter anderem aufgrund von Mehrfachinfektionen und sind vollumfänglich in der Zielpopulation des AWG A (Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen) enthalten.</p> <p>cIAI: komplizierte intraabdominale Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection); cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAP: nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); LTO: begrenzte Behandlungsoptionen (Limited Treatment Options); VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia).</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 ^{b,c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<u>Tatsächliches Einsatzgebiet:</u>	
	Erwachsene Patient:innen mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen	4.935,53 €-13.396,43 €
B	<u>Tatsächliches Einsatzgebiet:</u>	
	Erwachsene Patient:innen mit cIAI aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen	4.935,53 €-13.396,43 €
C	<u>Tatsächliches Einsatzgebiet:</u>	
	Erwachsene Patient:innen mit cUTI aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen	4.935,53 €-13.396,43 €
D	<u>Tatsächliches Einsatzgebiet:</u>	
	Erwachsene Patient:innen mit HAP/VAP aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen	6.815,73 €-13.396,43 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Ausgehend von einem Behandlungszyklus pro Jahr und auf Grundlage des Klinik-Einkaufspreises inklusive 19 % Mehrwertsteuer.</p> <p>c: Die Durchstechflaschen sind zum einmaligen Gebrauch gedacht und es kann deshalb pro Gabe zu Verwurf kommen. Da es sich um eine stationäre Behandlung handelt, wird angenommen, dass die noch ungeöffneten Durchstechflaschen einer angebrochenen Packung weiterverwendet werden können und an dieser Stelle kein Verwurf entsteht.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen eines Reserveantibiotikums nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.				
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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)

Mit dem Bescheid vom 04.04.2024 hat der G-BA den Status von ATM-AVI als Reserveantibiotikum entsprechend § 35a Absatz 1c SGB V bestätigt.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen (Abschnitt 4.1. der Fachinformation). Demnach soll ATM-AVI entsprechend Leitlinien als Reserveantibiotikum nur restriktiv verordnet werden.

Es wird empfohlen, Emblaveo für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen nur nach Rücksprache mit einem Arzt mit entsprechender Erfahrung in der Behandlung von Infektionskrankheiten anzuwenden. (Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Im AWG A „Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Erwachsenen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen“ ist die tatbestandliche Voraussetzung, dass der Einsatz des Antibiotikums einer strengen Indikationsstellung unterliegt, dadurch erfüllt, dass gemäß den Feststellungen der Fachinformation die Zulassung auf Patient:innen mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten beschränkt ist. Die Zulassung für eine pathogenspezifische Indikation (gemäß CPMP/EWP/558/95 Rev. 3) für die Behandlung von Infektionen mit MRE (entsprechend Einstufung Erregerliste des RKI) bei Patient:innen mit begrenzten Therapieoptionen ist für ATM-AVI gegeben. Dementsprechend ist über den Text in der Fachinformation die strenge Indikationsstellung geregelt. Die Einstufung als Reserveantibiotikum wird nicht indikationsbezogen, sondern erregerspezifisch vorgenommen. Daher bezieht sich der Beschluss des G-BA über den Reservestatus eines Arzneimittels auf das Arzneimittel und dessen Einsatz insgesamt.

Entsprechend den Anforderungen aus den Abschnitten 4.1 und 4.2 der Fachinformation unterliegt ATM-AVI einer strengen Indikationsstellung. Bei einer Therapieentscheidung wird daher entsprechend geprüft, ob eine Behandlung mit ATM-AVI in Betracht kommt. In seiner Rolle als Reserveantibiotikum wird ATM-AVI entsprechend den Grundsätzen des ABS in all seinen AWG nur gezielt eingesetzt - bei Verdacht auf, bzw. bei bestätigtem Vorliegen einer Infektion durch multiresistente aerobe gramnegative, insbesondere Carbapenem-resistente Erreger. ATM-AVI darf nicht angewendet werden, sofern der Erreger eine Sensibilität

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gegenüber anderen Antibiotika (ohne Reservestatus) aufweist, es sei denn, andere Antibiotika können nicht angewendet werden, beispielsweise wegen Kontraindikationen oder zu erwartender schwerer Komplikationen.

ATM-AVI ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile sowie bei schweren Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen jegliche andere Gruppe von Beta-Lactam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Cephalosporine oder Carbapeneme).

ATM-AVI sollte während der Schwangerschaft nur bei eindeutiger Indikation angewendet werden und wenn der Nutzen für die Mutter das Risiko für das Kind überwiegt. Aztreonam wird in Konzentrationen in die Muttermilch ausgeschieden, die unter 1 % der gleichzeitig bei der Mutter festgestellten Serumspiegel liegen. Es ist nicht bekannt, ob Avibactam in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit ATM-AVI verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit ATM-AVI zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen.