

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Aztreonam/Avibactam (Emblaveo®)

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

Modul 3D

*Nosokomiale Pneumonien (HAP) einschließlich
beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP) bei
erwachsenen Patienten*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 27.08.2024

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	34
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	37
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	44
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	45
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	46
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	47
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	58
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	58
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	61
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	63
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	64
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	67
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	68
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	70
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	71
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	72
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	72
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	78
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	79
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	80
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	81
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	82
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	83
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	84
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	85

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Resistenzmechanismen verschiedener MRGN-Erreger.....	24
Tabelle 3-2: Multiresistenzen ausgewählter Erreger 2022 in Deutschland.....	25
Tabelle 3-3: Erregerspektrum bei nosokomialer Pneumonie (KISS 2017 - 2021)	28
Tabelle 3-4: Fallzahlen der Nebendiagnosen ICD-10 Codes U81.4! aus dem InEK-Datenportal	39
Tabelle 3-5: Fallzahlen der Nebendiagnosen ICD-10 Codes U81.4! mit Nebendiagnosen Z22.3, Z22.8 oder Z22.9 aus dem InEK-Datenportal	40
Tabelle 3-6: Fallzahlen der Nebendiagnosen ICD-10 Codes U81.4! ohne Carrier-Fälle	40
Tabelle 3-7: Übersicht Patienten- und Fallzahlen ≥ 18 Jahre in der DADB und BM-DB für das Jahr 2019 für die AWG „LTO“ und „HAP/VAP“	41
Tabelle 3-8: Gewichtungsfaktoren für die Einzel-Indikationen im Verhältnis zur Indikation LTO.....	41
Tabelle 3-9: Fallzahlen für das AWG HAP/VAP	42
Tabelle 3-10: Patientenzahlen für das AWG HAP/VAP	42
Tabelle 3-11: Beobachtete und geschätzte Entwicklung der Anzahl von Patient:innen ≥ 18 Jahre mit HAP/VAP durch 4MRGN- Erreger: lineare Extrapolation bis ins Jahr 2029.....	43
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation	44
Tabelle 3-13: Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	45
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	66
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	67
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	68

Tabelle 3-22: Empfohlene intravenöse Dosierung nach Art der Infektion bei erwachsenen Patienten mit CrCl _a > 50 ml/min	73
Tabelle 3-23: Empfohlene Dosierung für Patienten mit einer geschätzten CrCl ≤ 50 ml/min	74
Tabelle 3-24: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Information	80
Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken für die Kombination CAZ/AVI in fester Dosierung	81
Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	84

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Tatsächliches Einsatzgebiet von ATM-AVI als Reserveantibiotikum.	14
Abbildung 2: Therapieempfehlungen gemäß IDSA-Guidance bei Infektionen durch Carbapenem-resistenten Enterobacterales. Eigene Darstellung nach [52].....	31
Abbildung 3: Zielpopulation (tatsächliches Einsatzgebiet) von ATM-AVI	33
Abbildung 4: Übersicht Ableitung der Zielpopulation in der Indikation HAP/VAP mit begrenzten Behandlungsoptionen	38

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3MRGN	Multiresistente(r) gramnegative(r) Erreger mit Resistenz gegen 3 Antibiotikagruppen
4MRGN	Multiresistente(r) gramnegative(r) Erreger mit Resistenz gegen 4 Antibiotikagruppen
ABS	Antibiotic Stewardship
AmpC	Ampicillinase C
AMR	Globale antimikrobielle Resistenz
ARDS	Akutes Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome)
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
ATM	Aztreonam
ATM-AVI	Aztreonam-Avibactam
AVI	Avibactam
AVS	Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance
ARVIA	ARS und AVS – Integrierte Analyse
AWG	Anwendungsgebiet
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel
BM-DB	Krankenhaus-Benchmarking-Datenbank
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CAZ	Ceftazidim
CAZ-AVI	Ceftazidim-Avibactam
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
cIAI	Komplizierte intraabdominelle Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection)
CLCRRT	CRRT-Clearance
COVID-19	Coronavirus-Erkrankung 2019 (Coronavirus Disease 2019)
CrCL	Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance)
CRE	Carbapenem-resistente Enterobacterales
CRRT	Continuous Renal Replacement Therapy
cUTI	Komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection)

Abkürzung	Bedeutung
DADB	Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DGP	Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
DRG	Diagnosebezogenen Fallgruppen
E. coli	Escherichia coli
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EEA	Europäische Wirtschaftsraum (European Economic Area)
E. faecalis	Enterococcus faecalis
E. faecium	Enterococcus faecium
EML	WHO Model List of Essential Medicines
EPAR	European Public Assessment Report
ESBL	Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen
EU	Europäische Union
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
EURD-Liste	European Union reference dates list
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-DRG	Diagnosebezogene Fallgruppen (German Diagnosis Related Group)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-FGK	Gesetz für einen fairen Kassenwettbewerb in der gesetzlichen Krankenversicherung
HAP	Nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia)
IAI	Intra-abdominelle Infektionen
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases), Revision 10
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IMP	Imipenemase
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
INV	Invasiv beatmete Patient:innen

Abkürzung	Bedeutung
IU	International Unit
i.v.	intravenös
K. pneumoniae	Klebsiella pneumoniae
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
KPC	Klebsiella-pneumoniae-Carbapenemase
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
LTO	Begrenzte Behandlungsoptionen (Limited Treatment Options)
MAH	Marketing authorisation holder
MBL	Metallo-Beta-Lactamase
MDR	Multi-Drug Resistant
MRE	Multiresistenter bakterieller Krankheitserreger
MRGN-Erreger	Multiresistente(r) gramnegative(r) Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
NDM	New Delhi Metallo-Beta-Lactamase
NIV	Nicht invasiv beatmete Patient:innen
NRZ	Nationales Referenzzentrum
NUB	Neue Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden
OAT	Organo-Anion-Transporter
OXA	Oxacillinase
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
PDR	Pandrug Resistant
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft e. V.
PSUR	Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report)
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
S. aureus	Staphylococcus aureus
S. maltophilia	Stenotrophomonas maltophilia
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)

Abkürzung	Bedeutung
sp./spp.	Spezies
UTI	Harnwegsinfektion (Urinary Tract Infection)
VAP	Beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia)
VerfO	Verfahrensordnung
VIM	Verona-Integron-mediated Metallo-Beta-Lactamase
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
XDR	Extensively Drug Resistant
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen eines Reserveantibiotikums nach § 35a Absatz 1c Sozialgesetzbuch (SGB) V vorliegen [1].

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen eines Reserveantibiotikums nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen [1].

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen eines Reserveantibiotikums nach § 35a Absatz 1c Sozialgesetzbuch (SGB) V vorliegen [1].

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen eines Reserveantibiotikums nach § 35a Absatz 1c Sozialgesetzbuch (SGB) V vorliegen [1].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.2 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.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bescheid des Gemeinsamen Bundesausschusses über den Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen Reservestatus gemäß § 35a Absatz 1c SGB V für die Wirkstoffkombination Aztreonam/Avibactam. Stand: 04.04.2024. 2024.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Präambel zu den Indikationen von Aztreonam-Avibactam (ATM-AVI) und dem in diesem Modul 3D beschriebenen Anwendungsgebiet (AWG) HAP/VAP:

Laut Zulassung [1] 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 AWG cIAI, cUTI und HAP/VAP (Module 3B-D) auf Infektionen definierter Organsysteme (Gastrointestinaltrakt, Urogenital- oder respiratorisches System) beziehen, enthält das im Modul 3A „LTO“ dargestellte 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 Einsatzgebieten von ATM-AVI in den AWG B (cIAI), C (cUTI) und D (HAP/VAP) (siehe Abbildung 1). **Voraussetzung für den Einsatz von ATM-AVI des in Modul 3D dargestellten AWGs (HAP/VAP) ist das Vorliegen begrenzter Behandlungsoptionen, welche in Modul 3A „LTO“ näher beschrieben wird und durch das Vorliegen multiresistenter gramnegativer Erreger begründet ist.**

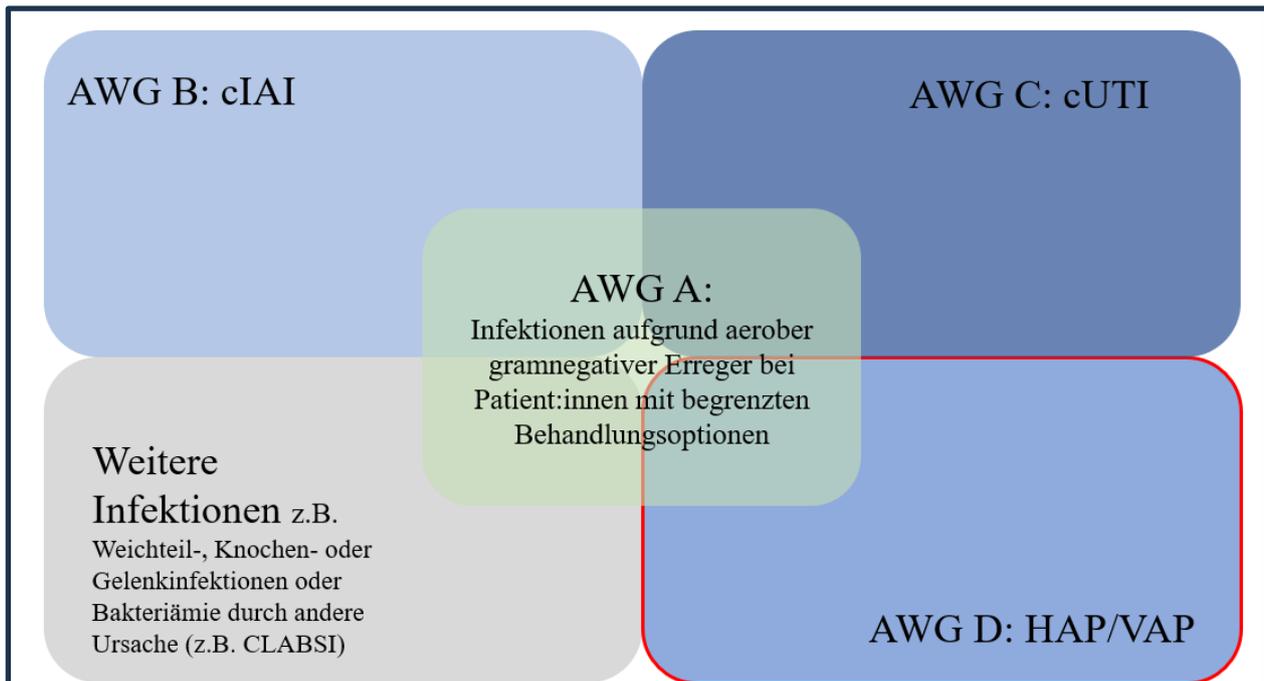


Abbildung 1: Tatsächliches Einsatzgebiet von ATM-AVI als Reserveantibiotikum.

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. Rot umrandet: Im vorliegenden Modul 3B dargestelltes Anwendungsgebiet. Prinzipiell sind auch Mehrfachinfektionen in den AWG B, C und D möglich.

Mit dem Bescheid vom 04.04.2024 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Status von ATM-AVI als Reserveantibiotikum entsprechend § 35a Absatz 1c SGB V bestätigt [2]. 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 [3]. Die Einstufung als Reserveantibiotikum wird nicht indikationsbezogen, sondern erregerspezifisch vorgenommen. Der Beschluss des G-BA über den Reservestatus eines Arzneimittels bezieht sich auf das Arzneimittel und dessen Einsatz insgesamt. Die Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V gilt für das Arzneimittel mit den im Zeitpunkt der Antragstellung zugelassenen und nachträglich erteilten neuen AWG im Sinne des § 2 Absatz 2 der G-BA Verfahrensordnung (VerfO) [4].

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) [5]. Die Erregerliste ist dabei die

Grundlage für die Anwendung der Kriterienliste zur Einstufung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum. Als Grundlage für die Erregerauswahl der nicht abschließenden Erregerliste verwendete das RKI unter anderem die „Pathogen Priority List“ der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation, WHO) [6]. Das Wirkspektrum von ATM-AVI umfasst unter anderem *Escherichia coli* (*E. coli*) (Carbapenem-resistent), *Klebsiella* Spezies (*spp.*) (Carbapenem-resistent) sowie *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*) und richtet sich damit explizit gegen Erreger, die entsprechend RKI-Erregerliste zur Einordnung von ATM-AVI als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs.1 SGB V entscheidend sind.

Auf Grundlage dieser RKI-Liste [5] erhalten solche 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/558/95Rev. 3 [7] für die „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 [2]. 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 damit gemäß § 35a Abs.1c SGB V als belegt. Begrenzte Behandlungsoptionen können bestehen, wenn eine Infektion durch multiresistente Erreger verursacht wird, die gegen die meisten Therapiealternativen von vornherein unempfindlich sind.

2017 veröffentlichte die WHO die erste globale Liste resistenter bakterieller Erreger, für welche ein dringender Bedarf an neuen Therapien besteht, welche im Mai 2024 aktualisiert wurde [6, 8]. Die Krankheitserreger werden darin in 3 Stufen priorisiert: kritisch, hoch und mittel. Die höchste Prioritätsstufe umfasst Enterobakterien (Carbapenem-resistent, Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation) sowie Rifampicin-resistente *Mycobacterium tuberculosis* und Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii*. ATM-AVI ist nach aktuellem Wissensstand gegen die erste dieser 3 Erregergruppen, darunter auch MBL-bildende Erreger, wirksam. ATM-AVI sollte daher bei Infektionen durch Carbapenem-resistente Enterobacterales (CRE) gezielt, bei Vorliegen definierter patientenindividueller Faktoren und Nachweis entsprechender Resistenzmechanismen eingesetzt werden, sowie bei Patient:innen, bei denen Alternativen versagt haben oder nicht vertragen wurden. Hier liegt das nach aktuellem Wissensstand geplante Einsatzgebiet von ATM-AVI in der klinischen Praxis. Eine Aufnahme von ATM-AVI in die entsprechenden EML/WHO-Listen wird deshalb von Pfizer angestrebt.

Der tatsächliche Einsatz von ATM-AVI kommt auch in diesem AWG „HAP/VAP“ dementsprechend ausschließlich bei Patient:innen mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen in Betracht, die ATM-AVI als Reserveantibiotikum bedürfen; dieses AWG ist in Modul 3A „Infektionen aufgrund

aerober Gram-negativer Erreger bei Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen“ umfassend dargestellt.

Grundsätzlich existieren bei der Therapie von Infektionen durch multiresistente gramnegative Erreger nur einige wenige Reservesubstanzen. Diese sind nicht miteinander austauschbar, sondern werden patientenindividuell, gemäß ihres Risikoprofils und nach Vorliegen eines entsprechenden Antibiogramms, eingesetzt. Im Zusammenspiel mit mehreren Faktoren von z. B. Resistenzmechanismen und anderen patientenindividuellen Aspekten kann ATM-AVI im individuellen Fall auch die einzige wirksame Therapieoption darstellen.

Im Folgenden werden die Erkrankung, bakterielle Infektionen, Multiresistenzentwicklung und das AWG HAP/VAP im Allgemeinen aus formellen Gründen beschrieben. Die ausführlichere Beschreibung zum tatsächlichen Einsatz von ATM-AVI als Reserveantibiotikum bei Infektionen mit multiresistenten, aeroben, gramnegativen Erregern mit begrenzten Behandlungsoptionen - auch bei HAP/VAP - erfolgt im Modul 3A „Begrenzte Behandlungsoptionen (Limited Treatment Options, LTO)“.

Allgemeine Beschreibung der Erkrankung

Bakterielle Infektionen

Bakterien sind einzellige, zellkernlose Mikroorganismen mit eigenem Stoffwechsel, die sich in der Regel außerhalb eines Wirtsorganismus vermehren können. Bestimmte Arten bilden unter anderem die natürliche physiologische Haut- und Darmflora des Menschen [9, 10]. Nur ein geringer Anteil aller Bakterienarten (etwa 1 %) ruft bei Menschen immer eine Erkrankung hervor (sogenannte obligat pathogene Erreger). Dazu gehören z. B. der Cholera-Erreger (*Vibrio cholerae*) oder der Erreger der Pest (*Yersinia pestis*) [10, 11].

Viel häufiger werden Infektionen von Bakterienarten verursacht, die in oder auf den meisten Menschen vorkommen, ohne Krankheiten auszulösen. Unter bestimmten Voraussetzungen (immunsupprimierende Therapie, schwere Grunderkrankung, Eindringen über Wunden) können Bakterien der physiologischen Flora Infektionen verursachen. Zu diesen sogenannten fakultativ pathogenen Erregern gehören beispielsweise Dickdarmbakterien wie Stämme von *E. coli*. Während einer Darmoperation oder einer Perforation des Darms können sie in die freie Bauchhöhle gelangen und zu schweren Infektionen führen (u. a. Peritonitis, Infektionen der unteren und oberen Harnwege, Wundinfektionen). Das Einschwemmen von Bakterien in die Blutbahn (Bakteriämie), z. B. bei Operationen und Traumen, kann zur Pneumonie und Meningitis führen, durch Endotoxinfreisetzung auch zum septischen Schock [9, 11]. *S. maltophilia* kommt im aquatischen Ökosystem vor. *S. maltophilia* kann insbesondere bei immunsupprimierten Patient:innen nosokomiale Infektionen verursachen, die aufgrund seiner häufig multiplen Resistenzen eine schwerwiegende Komplikation darstellen können. [12] Klebsiellen kommen in der Erde, im Wasser auf Pflanzen sowie im Verdauungstrakt und in den oberen Atemwegen bei Menschen vor. *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) zählt zu den häufigsten Erregern einer bakteriellen Sepsis und ist häufig für im Krankenhaus erworbene Lungenentzündungen verantwortlich. Wie *S. maltophilia*, weist *K. pneumoniae* oft multiple Resistenzen gegenüber Antibiotika auf [13].

Das Eindringen von Bakterien in einen Wirtsorganismus wird dann als Infektion bezeichnet, wenn die Vermehrung der Bakterien zu einer Reaktion des Wirtes führt [14]. Nur die wenigsten Infektionen führen zu einer erkennbaren Erkrankung, da die Bakterien durch das Immunsystem abgetötet werden und es nicht zu klinischen Symptomen kommt. Erst, wenn die pathogenen Eigenschaften des Bakteriums größer sind als die Abwehrkräfte des menschlichen Organismus, wird die Infektion manifest. Bei Vorliegen von Symptomen spricht man von einer Infektionskrankheit. Die typischen Entzündungszeichen sind Wärme, Rötung, Schwellung, Schmerz und eingeschränkte Funktion des betroffenen Organs [9]. Diese frühe Phase der Immunabwehr ist essentiell, denn eingedrungene Bakterien vermehren sich im Gewebe exponentiell, so dass das Immunsystem nicht mehr in der Lage ist, eine bakterielle Streuung in den Organismus zu verhindern, was ohne Therapie fast immer tödlich endet [15]. Das Ausmaß und die Dauer der Erkrankung werden von der Abwehrlage der betroffenen Person, der Pathogenität des Erregers und der Wirksamkeit der eingeleiteten Therapie mitbestimmt [9].

Unterschieden werden Bakterien unter anderem nach ihrem Gram-Status. Es gibt grampositive und gramnegative Bakterien. gramnegative Erreger unterscheiden sich von grampositiven

Erregern (hauptsächlich Kokken wie z. B. Staphylokokken, Streptokokken oder Listerien) grundsätzlich hinsichtlich ihres Zellwandaufbaus. Insbesondere weisen gramnegative Bakterien neben einem sogenannten periplasmatischen Spalt eine äußere Membran auf, welche die Zugänglichkeit zur aus Peptidoglykan bestehenden Zellwand beschränkt. Bei gramnegativen Erregern ist die Zellwand mit ca. 2 nm dünner als bei grampositiven Bakterien (15-80 nm), bei denen diese aus mehreren Murein-Schichten besteht. grampositive Bakterien erscheinen nach der Gram-Färbung blau, da das mehrschichtige Murein die Farbe zurückhält. Bei gramnegativen Erregern kann die Farbe wieder herausgewaschen werden, sodass sie rot erscheinen [16].

Die äußere Membran stellt eine wichtige Permeabilitätsbarriere dar. Dadurch ist die Entwicklung von Therapien gegen gramnegative Erreger im Vergleich zu grampositiven erschwert. Die aus Lipopolysacchariden bestehende äußere Zellwand gramnegativer Erreger lässt eine einfache Penetration der Antibiotika kaum zu. Dazu kommen bei gramnegativen Bakterien deutlich häufiger Effluxpumpen vor, die kleine Moleküle aktiv nach außen transportieren [16, 17].

Zu den gramnegativen, stäbchenförmigen Erregern mit Relevanz als Infektionserreger gehören Enterobacterales¹ oder Legionellen [16, 18]. Um einen Überblick über die Häufigkeit von im Krankenhaus erworbenen (nosokomialen) Infektionen und ihrer Erreger zu erhalten, wurde 2022 eine nationale Punkt-Prävalenzerhebung durch das Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für Surveillance von nosokomialen Infektionen durchgeführt. Hier waren unter den 10 häufigsten Erregern nosokomialer Infektionen mit *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis* und *Enterobacter cloacae* 5 gramnegative Erreger dokumentiert [19].

Häufige im Krankenhaus erworbene Infektionen

Seit 1995 werden Laboratorien mit entsprechender Expertise als NRZ zur Überwachung wichtiger Infektionserreger benannt und durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) für einen jeweils 3-jährigen Zeitraum berufen. Bei der Entscheidung, welche Referenzzentren berufen werden sollen, werden u. a. Überlegungen zur epidemiologischen Relevanz von Erregern sowie zur Resistenzsituation und zu Maßnahmen des Infektionsschutzes berücksichtigt [20]. In der nationalen Punkt-Prävalenzerhebung des NRZ für Surveillance von nosokomialen Infektionen von 2022 zählten zu den häufigsten dokumentierten Infektionen im Krankenhaus postoperative Wundinfektionen mit 23,5 %, Infektionen der unteren Atemwege (21,6 %), Harnwegsinfektionen (19,0 %) und primäre Sepsis (6,7 %). Die häufigsten

¹ Aus der Familie der Enterobacteriaceae wurden 2016 mehrere Gattungen herausgelöst und neu etablierten Familien zugeordnet. Die Enterobacteriaceae, Morganellaceae und weitere Familien wurden der neu etablierten Ordnung Enterobacterales zugeordnet. Das Taxon Enterobacterales schließt alle Mitglieder der Familie der Enterobacteriaceae inklusive der neu zugeordneten Vertreter ein. Das Taxon Enterobacteriaceae enthält nun nicht mehr Spezies wie z. B. die Gattungen Hafnia, Morganella, Proteus, Providencia, Serratia und Yersinia. Die Verwendung der Begriffe „Enterobacterales“ und „Enterobacteriaceae“ ist auch in offiziellen Quellen nicht immer taxonomisch korrekt und konsistent. Im vorliegenden Dossier wird der in der jeweiligen Quelle stehende Begriff verwendet, sodass sich im Folgenden auch die Bezeichnung Enterobacterales findet, obwohl vielleicht nur die Familie Enterobacteriaceae relevant wäre.

dokumentierten bakteriellen Erreger waren E. coli (14,7%), Staphylococcus aureus (13,3 %), Enterokokken (v. a. Enterococcus faecalis (6,6 %) und Enterococcus faecium (6,4 %) und K. pneumoniae (6,0 %) [19].

K. pneumoniae war der dritthäufigste Erreger bei Infektionen der unteren Atemwege (11,2 %) und bei Harnwegsinfektionen (9,5 %). E. coli war der häufigste Erreger bei Harnwegsinfektionen (33,6 %) sowie der zweithäufigste Erreger bei postoperativen Wundinfektionen (12,4 %). Bei Infektionen der unteren Atemwege (9,3 %) und bei einer primären Sepsis (7,7 %) war es der vierthäufigste Erreger. Daten zu S. maltophilia legt das NRZ nicht vor.

Für die Therapie von insbesondere schweren bakteriellen Infektionen sind Antibiotika unverzichtbar. Sie können das bakterielle Wachstum hemmen oder die Bakterien töten, ohne den Wirt zu schädigen [15]. Allerdings erschweren Antibiotika-resistente Bakterien, besonders im Krankenhausbereich, zunehmend die Behandlung einer bakteriellen Infektion.

Wirkmechanismen von Antibiotika und Hauptformen der bakteriellen Resistenz

Die verschiedenen Antibiotikaklassen unterscheiden sich in ihrem Wirkmechanismus hinsichtlich ihrer bakteriellen Zielstrukturen. Die häufigsten Angriffspunkte an bakteriellen Strukturen sind [21]:

- Eingriff in die bakterielle Zellwandsynthese,
- Inhibition bakterieller Proteinsynthese,
- Eingriff in die Nukleinsäuresynthese,
- Inhibition bakterieller Stoffwechselwege.

Für Mikroorganismen stellt der Erwerb von Resistenzeigenschaften eher einen Nachteil dar, da sie meist weniger virulent sind und sich langsamer replizieren als entsprechende sensible Organismen. Erst unter veränderten Bedingungen, wie z. B. unter antimikrobieller Therapie, bedeutet die Resistenz einen Selektionsvorteil [18]. Die klassischen Mechanismen der Antibiotikaresistenz von Bakterien lassen sich in 3 Kategorien zusammenfassen [18, 22, 23]:

- inaktivierende Enzyme, die das Antibiotikum unwirksam machen (z. B. enzymatischer Abbau durch Beta-Lactamasen),
- veränderte oder fehlende Zielstrukturen, die den Angriff des Antibiotikums unmöglich machen (z. B. Veränderung von Rezeptoren),
- veränderter Zugang zu Zielstrukturen (z. B. aktives Ausschleusen aus Zellen mittels Effluxpumpen oder erschwerte Aufnahme in die Zelle durch Verlust von Porinen in der äußeren Zellmembran).

Unterschieden wird zwischen der primären Resistenz, die ein Art- oder Gattungsmerkmal darstellt, und der erworbenen sekundären Resistenz, die auch der Multiresistenz zugrunde liegt [18]. Genetische Determinanten, die für eine Resistenz kodieren, können ein intrinsischer Teil des Bakterienchromosoms sein; häufig sind sie jedoch auf chromosomal und/oder extrachromosomal gelagerten mobilen genetischen Elementen lokalisiert (z. B. Resistenzplasmiden, Transposons, Insertionssequenzen, genomischen Inseln und Antibiotika-Resistenzkassetten), die für eine schnelle horizontale Ausbreitung von Resistenzen – auch zwischen Vertretern verschiedener Spezies – verantwortlich sind [22]. Phänotypbedingte Resistenzmechanismen wie die Bildung von Biofilmen oder das Eindringen der Erreger in Wirtszellen, können ebenfalls dazu führen, dass in-vitro empfindlich getestete Antibiotika nicht oder nur eingeschränkt wirken können [22].

Therapeutisches Vorgehen bei bakteriellen Infektionen im klinischen Alltag

Im klinischen Alltag ist die Auswahl einer geeigneten Antibiotikatherapie bei schwerwiegenden Infektionen durch eine hohe Komplexität gekennzeichnet und stellt immer wieder eine große Herausforderung dar. Eine patientenindividuelle antibiotische Therapie muss das lokale Erregerspektrum, das (lokale) Resistenzprofil, das Risiko für Infektionen mit multiresistenten Erregern gemäß allgemeinem anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und die Erregersensibilität (bei Vorliegen des Antibiogramms) berücksichtigen [22].

Grundsätzlich ist bei der Antibiotikatherapie von Infektionen zwischen einer gezielten Therapie und einer kalkulierten (auch empirisch genannt) Therapie zu unterscheiden [22].

Eine **gezielte Antibiotikatherapie** basiert immer auf mikrobiologischen Befunden, in der Regel in Form einer mikrobiologischen Empfindlichkeitsbestimmung (Antibiogramm), dessen Ergebnisse nach ca. 48 bis 72 Stunden vorliegen. Neuere Testmethoden wie automatisierte Mikrodilutionsverfahren, die innerhalb von 6 oder nach 18-24 Stunden Ergebnisse liefern können, sind aktuell in Deutschland nicht flächendeckend etabliert [24]. Die Probenentnahme für den mikrobiologischen Befund sollte nach Möglichkeit noch vor Einleitung einer antibiotischen Therapie erfolgen [25, 26]. Um eine geeignete empirische Therapie einleiten zu können, sind Kenntnisse über das typische Erregerspektrum der Infektion, die lokale sowie globale Resistenzsituation und patientenindividuelle Faktoren, wie bspw. die Krankenhaushistorie, von großer Bedeutung. Aus diesem Grund ist eine Kooperation zwischen der behandelnden Person und Mikrobiolog:innen bzw. Krankenhaushygieniker:innen unbedingt notwendig. Nach Erhalt des Ergebnisses folgen eine gemeinschaftliche fachärztliche Bewertung sowie die Abstimmung über eine rationale Therapie unter Berücksichtigung von Leitlinien, Kontraindikationen und Wechselwirkungen. Basierend auf der Anwendung von Antibiotic Stewardship (ABS)-Prinzipien sollte die Zusammenarbeit in der Entwicklung und Implementierung von lokalen Leitlinien zur Antibiotikaverordnung münden [22, 26, 27].

Unter einer **kalkulierten (empirischen) Therapie** versteht man die akute Behandlung mit einem Antibiotikum, bevor die Ergebnisse des Antibiogramms vorliegen. Sie erfolgt somit im klinischen Alltag vor der gezielten Antibiotikatherapie, bspw. bei kritisch erkrankten Patient:innen, bei denen eine Therapie unverzüglich gestartet werden muss. Dabei ist es äußerst wichtig, die Erreger-Epidemiologie und die krankenhauserintere Resistenzlage in die Therapieauswahl mit einzubeziehen [22]. Ziel einer kalkulierten Therapie ist es, das in einem gegebenen klinischen Infektionskontext angenommene Erregerspektrum bestmöglich mit der gewählten Substanz zu erfassen. Eine kalkulierte Therapie mit Breitspektrumantibiotika oder mit Antibiotikakombinationen ist regelhaft nicht nur angezeigt, sondern im Notfall geboten, um Schaden von Patient:innen abzuwenden, der durch den zu späten Beginn mit einer gezielten Therapie entstehen würde. Es ist schnell und adäquat zu therapieren, um die Überlebenschancen betroffener Patient:innen zu verbessern [28, 29], zum Beispiel bei lebensbedrohlichen Infektionen oder der Behandlung von abwehrgeschwächten Patient:innen. Die Therapie sollte nach Erhalt des Antibiogramms, jedoch spätestens nach 2 bis 3 Tagen erneut evaluiert werden. Gerade bei Verdacht auf durch MRE verursachte Infektionen ist es zwar wichtig, das angenommene Erregerspektrum initial weitgehend vollständig abzudecken, jedoch sollte, wenn der Verdacht auf MRE mittels Antibiogramms nicht bestätigt werden konnte, die Therapie zeitnah deeskaliert, d.h. auf ein Standardantibiotikum umgestellt werden [22].

Resistenzentwicklung bei bakteriellen Erregern

Der weltweite Anstieg von Antibiotika-Resistenzen ist aktuell eine der größten Herausforderungen für die globale Gesundheit. Die Entstehung von Antibiotikaresistenzen kann nicht verhindert, sondern höchstens verlangsamt werden [30]. In den zurückliegenden Jahrzehnten lag das Hauptaugenmerk im Bereich multiresistenter Erreger auf dem bekanntesten Vertreter, dem Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA). In den letzten Jahren haben dagegen multiresistente gramnegative Erreger (MRGN)-Erreger an Bedeutung gewonnen und stellen Kliniker:innen, z. B. bei Ausbildung von Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen (ESBL), Carbapenemasen, darunter auch Metallo-Beta-Lactamasen (MBL), zunehmend vor eine größere therapeutische Herausforderung als MRSA [18]. Dabei ist der Zusammenhang zwischen intensivem Antibiotikaeinsatz und ansteigenden bakteriellen Resistenzraten belegt [31].

Resistenz gramnegativer Erreger

Beta-Lactam-Antibiotika bilden die größte Gruppe unter den Antibiotika, das zunehmende Auftreten von Resistenzen erschwert jedoch den klinischen Einsatz. Bei gramnegativen Bakterien ist die Produktion von Beta-Lactamasen, die Beta-Lactam-Antibiotika irreversibel zerstören, der wichtigste Resistenzmechanismus [32]. Während bei grampositiven Bakterien Beta-Lactamasen in den Extrazellulärraum abgegeben werden, sezernieren gramnegative Bakterien die Enzyme in den periplasmatischen Raum zwischen Plasmamembran und äußerer Zellmembran, sodass hier hohe Konzentrationen an Beta-Lactamasen erreicht werden können. Daher werden bei gramnegativen Erregern, bei denen Beta-Lactame auf dem Weg zu ihren Zielstrukturen durch die äußere Membran diffundieren müssen, durch Beta-Lactamasen

angreifbar. Eine Verminderung dieser Kanäle durch Mutation kann die Wirkung weiter verstärken. Durch die verlangsamte Diffusion wird zusammen mit der hohen Enzymkonzentration im periplasmatischen Raum der Abbau des Antibiotikums und damit die Resistenz gesteigert [32].

Beta-Lactamasen weisen ein strukturell determiniertes Hydrolyseprofil auf, d. h. es wird ein unterschiedliches Spektrum von Beta-Lactam-Antibiotika inaktiviert. Klinisch besonders wichtig sind die ESBL, die in der Lage sind, Cephalosporine der 3. Generation zu inaktivieren. Diese auf Plasmiden kodierte β -Lactamasen werden zunehmend in klinischen *E. coli*- und *K. pneumoniae* -Isolaten gefunden und führen zu einer erheblichen Limitierung der therapeutischen Optionen.

Die bei Enterobacterales auftretenden Carbapenemasen sind, anders als ESBL, in der Lage, auch Carbapeneme wirksam zu hydrolysieren [33]. Carbapenemasen werden einer der drei Beta-Lactamase-Gruppen, den Ambler Klassen A, B und D, mit unterschiedlichen Hydrolyseaktivitäten und klinisch signifikanten Unterschieden zugeordnet. MBL unterscheiden sich strukturell stark von den anderen Beta-Lactamasen. Sie bilden die Ambler Klasse B und zählen aufgrund ihrer Fähigkeit, alle verfügbaren Beta-Lactame mit Ausnahme von Aztreonam und Cefiderocol zu hydrolysieren, zu den besonders kritischen Resistenzmutationen und schränken damit die Therapieoptionen gegen CRE weiter ein. Keiner der derzeit im klinischen Einsatz befindlichen Beta-Lactamase-Inhibitoren ermöglicht eine Inhibition aller drei Carbapenemase-Gruppen (A, B, D) (siehe Abbildung 2) [33-35].

Weitere international geläufige Bezeichnungen zur Beschreibung der Resistenz (z. B. Multi-Drug Resistant [MDR], Extensively Drug Resistant [XDR], Pandrug Resistant [PDR]) dienen häufig nur epidemiologischen Zwecken, da sie für den klinischen Alltag wenig praktikabel und nicht einheitlich definiert sind [18].

Multiresistenz

Der Begriff der Multiresistenz ist nicht einheitlich definiert [36]. Unter dieser Bezeichnung werden zusammengefasst:

- MRSA (grampositiv),
- Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE, grampositiv).
- MRGN-Erreger aus der Ordnung der Enterobacterales, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*.

Während Inzidenzen von Erregern wie MRSA in Deutschland seit Jahren rückläufig bzw. annähernd stabil sind, stellen insbesondere MRGN-Erreger auch global, eine wachsende Herausforderung dar [37, 38].

Die national und international gebräuchliche Nomenklatur multiresistenter gramnegativer Erreger ist vielfältig. Die Hygieneklassifizierung der Kommission für Krankenhaushygiene und

Infektionsprävention (KRINKO) gruppiert MRGN-Bakterien anhand ihrer Resistenz gegenüber 4 Antibiotikagruppen, die primär bei schweren Infektionen eingesetzt werden: Acylureidopenicilline, Cephalosporine der 3. und 4. Generation, Carbapeneme und Fluorchinolone. Es werden Bakterien mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen (3MRGN) und solche mit Resistenz gegen alle 4 Antibiotikagruppen bzw. mit Nachweis einer Carbapenemase (4MRGN) unterschieden. [39]. 4MRGN-Enterobakterien unterscheiden sich dabei von 3MRGN-Stämmen durch das zusätzliche Vorhandensein einer Carbapenemase [40]. International geläufig und so von der WHO verwendet, wird hingegen zwischen Drittgenerations-Cephalosporin-resistenten (3GCR) und CRE unterschieden.

Eine Carbapenemresistenz kann auf verschiedene Mechanismen zurückgeführt werden (siehe auch Tabelle 3-1) Bei einer Resistenz, die auf komplexen Änderungen der Zellwand in Kombination mit der Expression von verschiedenen Beta-Lactamasen beruht, ist insbesondere die Expression von Carbapenemasen klinisch relevant. Hierdurch werden Carbapeneme enzymatisch hydrolysiert. Häufig sind auch weitere Beta-Lactam-Antibiotika Substrate dieser Enzyme [18]. Die in Deutschland dominierenden Carbapenemasen bei Enterobacterales sind vor allem Oxacillinase (OXA)-48, gefolgt von New Delhi Metallo-Beta-Lactamase (NDM-1), Verona Integron-mediated Metallo-Beta-Lactamase (u. a. VIM-1), *K. pneumoniae*-Carbapenemase (KPC)-2 und NDM-5 [18, 40, 41]. Die häufigste Kombination aus verschiedenen Carbapenemasen, die für dasselbe Isolat nachgewiesen wurden, ist OXA-48 mit NDM-1.

Zeigt eine Bakterienspezies Resistenz gegenüber einer bestimmten Antibiotikaklasse, sind hierfür häufig mehrere unabhängige molekulare Mechanismen verantwortlich. Als klinisch besonders relevante Ursache für Resistenzen wird neben Mutationen in Topoisomerase-Genen (mit nachfolgender Resistenz gegenüber Chinolon-Antibiotika) vor allem die Expression von Beta-Lactamasen genannt [18, 39] (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Resistenzmechanismen verschiedener MRGN-Erreger

	Resistenzmechanismus
Phänotyp 4MRGN	
Enterobacterales (allgemein)	<ul style="list-style-type: none"> • Carbapenem-Resistenz aufgrund von: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kombination aus intrinsischen Beta-Lactamasen (z. B. der chromosomal-kodierten AmpC-Beta-Lactamase bei <i>Enterobacter</i> spp.) oder erworbenen Beta-Lactamasen wie ESBL oder plasmidkodierten AmpC-Beta-Lactamasen in Kombination mit einem Verlust äußerer Membranporine oder durch ○ Carbapenem-hydrolysierende Enzyme (Carbapenemasen) • Mehrere Mutationen in den Topoisomerase IV-Genen (<i>gyrA</i>, <i>parC</i>)
<i>K. pneumoniae</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Carbapenem-Resistenz aufgrund von zwei Mechanismen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Produktion verschiedener Arten von Beta-Lactamasen, die in der Lage sind Cephalosporine zu hydrolysieren, wie z. B. AmpC-Cephalosporinase oder ESBL, in Kombination mit einer verringerten Membranpermeabilität in der Zellwand ○ Produktion von Beta-Lactamasen, die in der Lage sind, die meisten Beta-Lactam-Antibiotika, einschließlich Carbapeneme, zu hydrolysieren.
<i>S. maltophilia</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Resistenz gegen Beta-Lactame (auch Carbapeneme) meist gegeben durch verschiedene Beta-Lactamasen • Molekulare Mechanismen verringern die Membranpermeabilität • Es wird davon ausgegangen, dass die Resistenzen nicht nur im klinischen Setting entstanden sind, sondern in der natürlichen Umgebung
<p>Quelle: nach [22, 39, 42, 43]</p> <p>3/4MRGN: multiresistenter gramnegativer Erreger mit Resistenz gegen 3/4 Antibiotikagruppen; AmpC: Ampicillinase C; <i>E. coli</i>: <i>Escheria coli</i>; ESBL: Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen; IMP: Imipenemase; <i>K. pneumoniae</i>: <i>Klebsiella pneumoniae</i>; <i>P. aeruginosa</i>: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>; spp. Spezies; Verona-Integron-mediated Metallo-Beta-Lactamase</p>	

Einen Überblick über die relative Häufigkeit verschiedener Antibiotika-resistenter Erregerisolate zeigt Tabelle 3-2. Die Tabelle stellt die 2022 an das European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) gemeldeten Daten dar [44].

In die zugrundeliegende Erhebung des European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), koordiniert durch das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), gingen auch Daten des RKIs aus Deutschland ein. Es wurden nur invasive Isolate getestet, die aus dem Blut oder der Zerebrospinalflüssigkeit stammen, um eine einheitliche Erhebung hinsichtlich des Entnahmeortes zu gewährleisten.

Tabelle 3-2: Multiresistenzen ausgewählter Erreger 2022 in Deutschland

Getestetes Antibiotikum	Anzahl der getesteten Isolate	Resistenz in Deutschland in %	2022 EU/EEA bevölkerungsgewichteter Mittelwert der Resistenz in %
E. coli			
Aminopenicilline	31.062	46,0	53,4 (32,5-68,6)
3. Generation Cephalosporine	31.666	9,4	14,3 (5,8-40,2)
Carbapeneme	31.662	0,0	0,2 (0,0-1,5)
Fluorochinolone	31.637	15,1	22,0 (9,9-46,4)
Aminoglykoside	29.945	5,2	9,7 (4,4-24,3)
Multiresistenz ^a	29.922	1,9	5,1 (1,5-14,2)
K. pneumoniae			
3. Generation Cephalosporine	6.923	10,3	32,7 (3,1-78,5)
Carbapeneme	6.923	1,0	10,9 (0,0-72,0)
Fluorochinolone	6.921	11,6	32,0 (5,7-78,7)
Aminoglykoside	6.610	4,3	22,5 (0,0-67,9)
Multiresistenz ^a	6.608	3,1	20,0 (0,0-66,2)
Quelle: nach [44] a: Fluorochinolone, 3. Generation Cephalosporine und Aminoglykoside. Daten zu <i>S. maltophilia</i> liegen nicht vor.			
EU: Europäische Union; EEA: Europäischer Wirtschaftsraum; E. coli: Escheria coli; K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae;			

Die mikrobielle Prävalenz von Multiresistenzen² liegt zwar unter 10 %, jedoch müssen diese Zahlen im Zusammenhang mit der Entwicklung des Erwerbs zusätzlicher Resistenzen im zeitlichen Verlauf betrachtet werden [44]. Auch bei noch vergleichsweise geringen Fallzahlen in Deutschland darf nicht vergessen werden, dass eine Infektion mit einem Carbapenem-resistenten Erreger für die betroffenen Patient:innen mit einer deutlichen Einschränkung der Therapieoptionen einhergeht und hier ein hoher therapeutischer Bedarf besteht. Insgesamt unterstreicht dies die Notwendigkeit, die Regeln des ABS konsequent einzuhalten.

Nach den allgemeinen Erklärungen zu bakteriellen Infektionen und zur Resistenzentwicklung folgt nun die Erklärung des eigentlichen AWG in diesem Modul.

² In der Quelle definiert als kombinierte Resistenz gegenüber Fluorochinolonen, 3. Generation Cephalosporinen und Aminoglykosiden bei *E. coli* und *K. pneumoniae*.

Therapie von HAP/VAP - formelles Anwendungsgebiet von ATM-AVI

Nosokomiale Pneumonie einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (HAP/VAP)

Bei kritisch kranken Patienten führt eine Intensivtherapie meist zu einer Veränderung der Kolonisationsflora des Mund- und Rachenraums. Die normale Flora wird dabei durch nosokomiale Erreger, wie grampositive Staphylokokken und verschiedene gramnegative Erreger, verdrängt [45].

Entstehung und Klassifizierung

Nosokomiale Infektionen sind schwerwiegende Komplikationen, die im zeitlichen Zusammenhang mit ambulanten oder stationären medizinischen Maßnahmen stehen, wie beispielsweise der Aufenthalt in einem Krankenhaus oder in einer Pflegeeinrichtung. Die hierzu zählende Diagnose HAP/VAP lässt sich über verschiedene International Classification of Diseases (ICD)-10 Codes erfassen (siehe Abschnitt 3.2.3).

Die HAP zählt zu den häufigsten nosokomialen Infektionen in Deutschland. Sie ist von besonderer Bedeutung, da sie den Aufenthalt auf Intensivstationen erheblich verlängern kann und mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist [46].

HAP sind mikrobielle Infektionen des Lungenparenchyms, die mit einem Krankenhausaufenthalt einhergehen – frühestens jedoch 48 Stunden nach der Einlieferung auftreten. Vorher wird davon ausgegangen, dass die Pneumonie außerhalb des Krankenhauses erworben wurde [27]. Es kann zwischen der frühen (early onset), innerhalb der ersten 4 Tage nach Krankenhausaufnahme entstehenden HAP, und der späten (late onset), frühestens ab 5 Tagen auftretenden HAP differenziert werden. Insbesondere die late onset HAP ist durch ein erhöhtes Risiko für die Beteiligung multiresistenter Erreger gekennzeichnet.

Eine HAP kann sich sowohl bei spontan atmenden Patienten als auch bei Patienten, die invasiv beatmet werden, entwickeln; letztere wird als VAP bezeichnet. Im National Healthcare Safety Network (NHSN) und Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) wird eine HAP als VAP definiert, wenn vor der Pneumonie mindestens für 3 Kalendertage eine maschinelle Beatmung (unterschiedliche Druckniveaus in In- und Expiration) über einen Endotrachealtubus oder ein Tracheostoma stattgefunden hat. Mindestens ein Drittel aller HAP sind VAP, was mit einem veränderten Erregerspektrum einhergeht.

Symptomatik und Diagnose

Die anfänglichen Anzeichen einer HAP sind durch ein unspezifisches Krankheitsgefühl und Schwäche gekennzeichnet. Im weiteren Verlauf treten Fieber, Leukozytose, Husten (anfänglich trocken, dann purulent), Dyspnoe sowie atemabhängige Thoraxschmerzen auf [27]. Jedes einzelne dieser Symptome kann jedoch auch fehlen. Die aufgrund der HAP verursachte Störung des Gasaustauschs führt zu einem Sauerstoffmangel im Blut (Hypoxämie) und einem Anstieg von Kohlendioxid (Hyperkapnie). Bei Patienten mit schwerer Infektion äußert sich dies in schneller und flacher Atmung (Tachypnoe). Weitere Symptome können Schüttelfrost, feinblasige Rasselgeräusche oder neu aufgetretene oder zunehmende Verwirrtheit sein [27].

Als bildgebendes Verfahren sollte die Thoraxuntersuchung mittels Röntgen in 2 Ebenen oder per Computertomographie (CT) erfolgen. Zur Diagnosesicherung bzw. Differentialdiagnose kann darüber hinaus eine Thoraxsonographie durchgeführt werden [27].

Die bereits therapierelevante Verdachtsdiagnose wird anhand eines durch bildgebende Verfahren identifizierten Infiltrats in Kombination mit 2 von 3 weiteren Merkmalen gestellt:

- Leukozyten > 10.000 oder $< 4.000/\mu\text{l}$,
- Fieber $> 38,3$ °C,
- purulentes Sekret.

Vor Einleitung einer antibiotischen Therapie sollte mittels nicht-invasiver (Katheter bzw. Auffangbehälter) oder invasiver (Bronchoskopie) Methoden respiratorisches Untersuchungsmaterial gewonnen werden. Die daraus resultierenden Ergebnisse dienen jedoch nur als Orientierung und können nicht zur alleinigen Diagnose einer HAP herangezogen werden [25].

In der aktuellen S3-Leitlinie wurden Handlungsempfehlungen zur Diagnostik und Therapie der HAP anhand des Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)-Systems entwickelt. Neben der Evidenzqualität werden hier auch Nutzen und Risiko bzw. Aufwand der empfohlenen Behandlung mit einbezogen [25].

Für die Beurteilung eines Therapieerfolges wird eine Reevaluierung der:s Patient:in 48-72 Stunden nach Beginn der Therapie vorgenommen. Hierzu gehört eine Überprüfung der initialen Verdachtsdiagnose, eine Verlaufsbeurteilung, der Ergebnisse der initialen Diagnostik, welche Laborparameter, die mikrobiologische Diagnostik und ggf. die Bildgebung im Verlauf beinhaltet. [25].

Mikrobiologie

HAP sind durch ein breites Erregerspektrum geprägt. Verlässliche Daten zum Erregerspektrum der nosokomialen Pneumonie in Deutschland liefert unter anderem, wie folgend dargestellt, das KISS des NRZ für Surveillance von nosokomialen Infektionen.

Tabelle 3-3: Erregerspektrum bei nosokomialer Pneumonie (KISS 2017 - 2021)

Erregerspektrum bei Atemwegsinfektionen nicht invasiv beatmeter (NIV) Patienten	Erregerspektrum bei Atemwegsinfektionen invasiv beatmeter (INV) Patienten
Bakterien 55,7 % 45,2 % gramnegativ, 15,8 % grampositiv 3MRGN 3 %, 4MRGN 0,8 %	Bakterien 79,2 % 65,5 % gramnegativ, 22 % grampositiv 3MRGN 5,1 %, 4MRGN 1,6 %
Bakterien 55,7 % - <i>S. aureus</i> 11,4 % (davon 2,5 % MRSA) - <i>K. pneumoniae</i> 8,5 % (davon 0,6 % 3MRGN) - <i>E. coli</i> 10,5 % (davon 0,8 % 3MRGN) - <i>P. aeruginosa</i> 7,8 % (davon 0,8 % 4MRGN) - <i>E. cloacae</i> 3,6 % (davon 0,5 % 3MRGN)	Bakterien 79,2 % - <i>S. aureus</i> 17,1 % (davon 2,4 % MRSA) - <i>K. pneumoniae</i> 11,7 % (davon 1,1 % 3MRGN) - <i>E. coli</i> 13,6 % (davon 1,5 % 3MRGN) - <i>P. aeruginosa</i> 13,3 % (davon 1 % 4MRGN) - <i>E. cloacae</i> 4,9 % (davon 0,2 % 3MRGN)
Pilze 5,6 %	Pilze 5,3 %
Viren 1,2 %	Viren 0,3 %
Quelle: [27]	

Bei nicht invasiv beatmeten (NIV) Patient:innen waren *Klebsiella pneumoniae* mit 8,5 % (davon 0,6 % 3MRGN) sowie *E. coli* mit 10,5 % (davon 0,8 % 3MRGN) unter den häufigsten nachgewiesene Erregern. Bei invasiv beatmeten Patient:innen (INV) waren *Klebsiella pneumoniae* mit 11,7 % (davon 1,1 % 3MRGN) und *E. coli* mit 13,6 % (davon 1,5 % 3MRGN) unter den häufigsten nachgewiesene Erregern. Insgesamt lag der Anteil an 4MRGN bei 0,8 % für NIV und 1,6 % bei INV [27].

Das Erregerspektrum und die Verteilung laut KISS stehen im Einklang mit den Ergebnissen der SENTRY-Studie aus westeuropäischen Krankenhäusern und den Ergebnissen des ECDC Surveillance Reports 2016 [47, 48].

MRGN-Erreger müssen bei der Therapie nosokomialer Pneumonien berücksichtigt werden, da ihre Inzidenz und Bedeutung in den letzten Jahren stark gestiegen ist und sie eine erhebliche Herausforderung in der Therapie von HAP und VAP darstellen (siehe Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen“) [25, 49, 50]. Generell variiert das Vorkommen spezifischer multiresistenter Erreger je nach Krankenhaus, Patientenpopulation, Antibiotika-Exposition und von einem Zeitraum zum anderen, wobei *P. aeruginosa* in Deutschland den am häufigsten vorkommenden multiresistenten gramnegativen Erreger bei HAP und VAP darstellt [51]. Pilze und Viren kommen bei immunkompetenten Patienten nur selten vor und spielen somit eine untergeordnete Rolle [25].

Therapierelevante Risikofaktoren für eine HAP durch MRE sind folgend aufgeführt. Diese sind von zentraler Bedeutung für die kalkulierte Antibiotikatherapie.

- Antimikrobielle Therapie (>24h) in den letzten 30 Tagen

- Hospitalisierung ≥ 5 Tage vor Krankheitsbeginn
- Kolonisation durch gramnegative MRE oder MRSA (Eine nachgewiesene Kolonisation führt nicht zwangsläufig in jedem Fall zu einer Infektion durch dies Erreger)
- Septischer Schock
- Akutes Atemnotsyndrom (ARDS)
- Hämodialyse
- Medizinische Versorgung in einem Hochprävalenzland für gramnegative MRE bzw. MRSA innerhalb der letzten 12 Monate

Von den genannten Risikofaktoren für MRE bei der HAP und VAP wurde eine vorausgegangene intravenöse antimikrobielle Therapie innerhalb der letzten 30 Tage vor Pneumoniebeginn als wichtigster Faktor identifiziert [25]. Als Risikofaktoren für Infektionen durch Carbapenem-resistente gramnegative Erreger wie *P. aeruginosa*, *A. baumannii* sowie *K. pneumoniae* und andere Enterobacterales wurden in einem systematischen Review eine entsprechende Kolonisation im Respirationstrakt, aber auch im Rektum, eine vorherige Antibiotikatherapie, insbesondere eine Carbapenem-Therapie sowie ein (längerer) Aufenthalt auf einer Intensivstation identifiziert.

Eine frühzeitig auftretende HAP (innerhalb der ersten 4 Tage des Krankenhausaufenthaltes) hat in der Regel eine bessere Prognose und ist eher durch eine Beteiligung antibiotikaempfindlicher Bakterien geprägt. Später auftretende HAP (nach 5 oder mehr Tagen) hingegen werden häufiger durch multiresistente Erreger verursacht und gehen mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität der Patienten einher [51].

Therapie der HAP/VAP mit begrenzten Behandlungsoptionen - tatsächliches Anwendungsgebiet von ATM-AVI

Eine Studie im Notfallzentrum zeigt, dass verzögerte Verabreichung von Antibiotika bei Infektionsverdacht die Wahrscheinlichkeit eines septischen Schocks erhöht. Während für ambulant erworbene Pneumonien ein solcher Zusammenhang belegt ist, fehlen entsprechende Daten für nosokomiale Pneumonien. Bei schwerer Sepsis oder septischem Schock verschlechtern Verzögerungen das Behandlungsergebnis, auch wenn nur in 10 % der Fälle die Lunge betroffen ist. Daher wird bei Verdacht auf nosokomiale Pneumonie eine sofortige kalkulierte antibiotische Therapie bei septischem Schock empfohlen. Bei Patient:innen ohne septischen Schock ist die Datenlage weniger klar, doch die Diagnoseunsicherheiten erfordern oft eine rasche Entscheidung für oder gegen eine Antibiotikatherapie. Dabei ist es entscheidend, die Diagnose gründlich zu überprüfen, um unnötige Antibiotikagaben zu vermeiden. [25]. Für das Management und die initiale, kalkulierte antimikrobielle Therapie der nosokomialen Pneumonie soll laut den Autor:innen der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für

Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) zwischen Patient:innen mit und ohne Risikofaktoren für multiresistente Erreger und *Pseudomonas aeruginosa* unterschieden werden. Das Erregerspektrum und die Resistenzsituation der jeweiligen Station/Einrichtung solle in Abständen von 6-12 Monaten erhoben und dargestellt, sowie diese Daten für Entscheidungen zur kalkulierten Antibiotikatherapie herangezogen werden [25].

Voraussetzung für den Einsatz von ATM-AVI des im Modul 3D dargestellten AWGs (HAP/VAP) ist das Vorliegen begrenzter Behandlungsoptionen. ATM-AVI wird in der klinischen Praxis nicht bei denjenigen HAP/VAP eingesetzt, für die keine begrenzten Behandlungsoptionen bei multiresistenten gramnegativen Erregern bestehen. Im Folgenden wird daher nur auf HAP/VAP verursacht durch multiresistente gramnegative Erreger eingegangen, für die begrenzte Behandlungsoptionen bestehen und die somit im tatsächlichen AWG von ATM-AVI liegen. Für die empirische Therapie und generelle Therapieempfehlungen sei auf die S3-Leitlinie der DGP verwiesen [25].

In der 2024 aktualisierten S3-Leitlinie der DGP werden zum ersten Mal explizit auch die Reserveantibiotika aufgeführt, die durch den G-BA als solche eingestuft wurden. Es muss im Einzelfall immer überprüft werden, ob wirklich nur einer der als Reserveantibiotika eingestuften Wirkstoffe infrage kommt [25]. Zur gezielten Therapie bei Infektionen durch gegenüber einer oder mehrerer der im Folgenden genannten Reserveantibiotika empfindlich getesteten Enterobacterales, bei denen andere Antibiotika nicht wirken, werden Cefiderocol, Ceftazidim-Avibactam (CAZ-AVI) (ggf. in Kombination mit Aztreonam), Imipenem/Cilastatin/ Relebactam oder Meropenem/ Vaborbactam empfohlen; allerdings wird Meropenem/Vaborbactam aktuell nicht in Deutschland vermarktet. Sie zeigen Wirksamkeit bei CRE und ihre AWG überlappen daher prinzipiell mit dem Anwendungsgebiet von ATM-AVI.

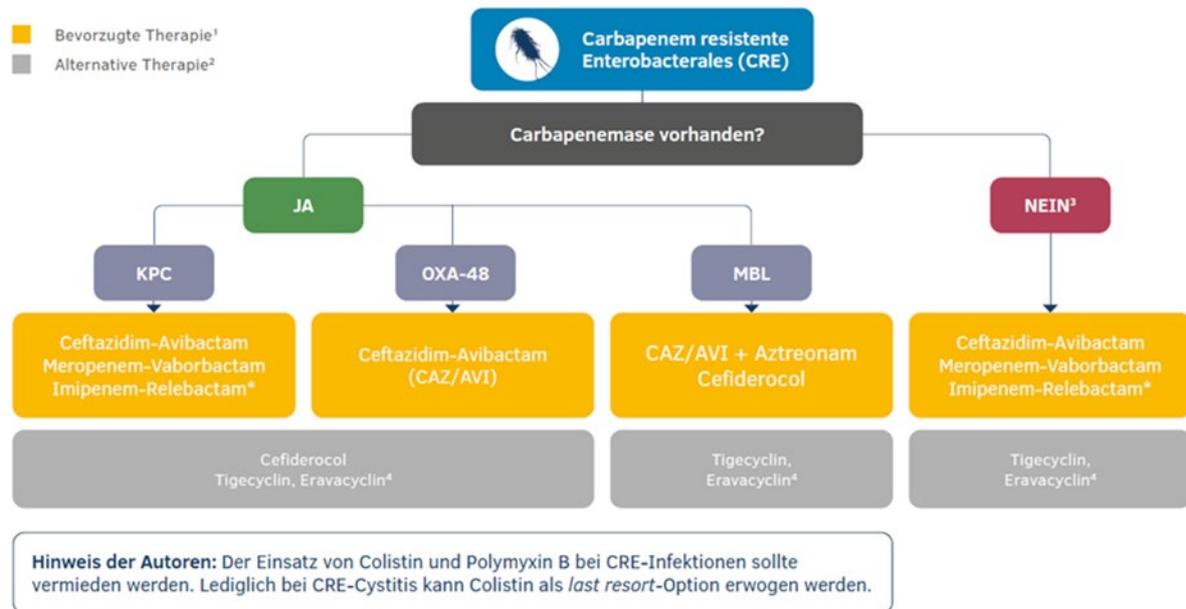


Abbildung 2: Therapieempfehlungen gemäß IDSA-Guidance bei Infektionen durch Carbapenem-resistenten Enterobacteriales. Eigene Darstellung nach [52]

1. Therapieempfehlungen gemäß IDSA-Guidance unter der Annahme, dass die genannten Wirkstoffe in-vitro empfindlich getestet wurden. 2. Alternativtherapie, sofern bevorzugte Therapie(n) nicht verfügbar sind oder nicht vertragen wurden 3. Infektionen außerhalb der Harnwege, Erreger Resistent ggü. Meropenem und Ertapenem UND Carbapenemase-Nachweis negativ oder nicht durchgeführt

4. Tigecyclin und Eravacyclin nicht als Monotherapie bei UTI oder Blutstrominfektionen

* Imipenem in fixer Kombination mit Cilastatin

Meropenem/ Vaborbactam wird aktuell nicht in Deutschland vermarktet (Stand August 2024)

MBL: Metallo-Beta-Lactamasen, IAI: intra-abdominelle Infektionen

Die in Abbildung 2 genannten Antibiotika zeigen eine Auswahl an potenziellen Optionen, die allerdings nicht in jedem Fall bei Nachweis von CRE geeignet sind; maßgeblich sind hier die Ergebnisse der mikrobiologischen Empfindlichkeitsbestimmung sowie patientenindividuelle Faktoren (Infektionstyp, Kontraindikationen etc.). Die Empfehlungen spiegeln wider, dass der jeweilige individuelle Resistenzmechanismus ausschlaggebend für die weitere Therapieentscheidung ist.

Die Empfehlungen der DGP basieren auf den Empfehlungen der Infectious Diseases Society of America (IDSA) (siehe Abbildung 2) und demonstrieren zudem, dass die verfügbaren Therapieoptionen bei CRE sehr eingeschränkt und insbesondere bei MBL-Bildnern extrem limitiert sind. Aktuell werden von den Autor:innen hier lediglich ATM in Kombination mit Ceftazidim-Avibactam (aufgrund der zum Zeitpunkt der Erstellung noch ausstehenden Zulassung von ATM-AVI) und Cefiderocol zur Therapie empfohlen [25, 52]. Da CAZ-AVI dreimal täglich infundiert wird, während für ATM eine viermal tägliche Gabe empfohlen wird, ist die gleichzeitige Gabe der drei Wirkstoffe im klinischen Alltag herausfordernd, was möglicherweise die potentiell synergistische Wirkung einschränken kann. Es ist daher zu erwarten, dass mit Markteinführung von ATM-AVI diese Fixkombination anstelle einer

Kombination von CAZ-AVI mit ATM in den betreffenden Therapiekonstellationen empfohlen werden wird.

Bei Nachweis einer Infektion mit *S. maltophilia* soll bei in-vitro-Empfindlichkeit Trimethoprim-Sulfamethoxazol, alternativ Levofloxacin oder Moxifloxacin, eingesetzt werden. Bei Resistenz gegenüber Trimethoprim-Sulfamethoxazol soll eine ergänzende Empfindlichkeitsprüfung auf weitere Therapieoptionen nach Rücksprache mit einem Mikrobiologen/ Infektiologen erfolgen [25].

Es muss aufgrund patientenindividueller Faktoren unter Berücksichtigung des lokalen Erregerspektrums, des (lokalen) Resistenzprofils und damit einhergehend des Risikos für Infektionen mit multiresistenten Erregern gemäß allgemein anerkanntem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und der Erregersensibilität (bei Vorliegen des Antibiogramms) entschieden werden, welcher der genannten Wirkstoffe im konkreten Fall zum Einsatz kommen kann.

Zielpopulation von ATM-AVI

Die Behandlungsmöglichkeiten von HAP/VAP sind stark eingeschränkt, wenn die Infektion durch multiresistente, insbesondere Carbapenem-resistente Erreger verursacht wird (siehe auch Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen“).

Aufgrund des Inhibitionsspektrums von Avibactam gegenüber Beta-Lactamasen (inklusive Carbapenemasen aber keine MBL) und der Stabilität von Aztreonam gegenüber MBL ist ATM-AVI auch für den Einsatz gegen MBL-bildende CRE geeignet und stellt eine der wenigen verfügbaren Therapieoptionen bei diesen Infektionen dar. Aktuell steht hier neben dem neu zugelassenen ATM-AVI nur Cefiderocol zur Verfügung. Colistin, Tigecyclin, Eravacyclin, Fosfomycin und bestimmte Aminoglykoside zeigen zwar in-vitro Aktivität gegenüber MBL-Bildnern, weisen aber erhebliche Nebenwirkungen und/oder andere klinische Limitierungen auf, was ihren Einsatz bei diesen lebensbedrohenden Infektionen erheblich einschränkt [53].

Im Zusammenspiel mehrerer Faktoren, wie den Ergebnissen der mikrobiologischen Empfindlichkeitsbestimmung und anderen patientenindividuellen Aspekten (Abbildung 3), kann ATM-AVI im individuellen Fall auch die einzige potentiell wirksame Therapieoption darstellen. In seiner Rolle als Reserveantibiotikum wird ATM-AVI entsprechend den Grundsätzen des 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 HAP/VAP eingesetzt, für die keine begrenzten Behandlungsoptionen bestehen und die daher keinen Einsatz von ATM-AVI als Reserveantibiotikum erforderlich machen [2, 27, 54].

Aufgrund seiner Stellung als Reserveantibiotikum definiert sich das tatsächliche Einsatzgebiet von ATM-AVI im AWG D (HAP/VAP), wie folgt (Abbildung 3):

- **Erwachsene mit HAP/VAP mit begrenzten Behandlungsoptionen bei aeroben gramnegativen Erregern, die den Einsatz von ATM-AVI als Reserveantibiotikum erfordern.**

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen [1].

Das tatsächliche Einsatzgebiet liegt in AWG A und wird entsprechend in Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen“ dargestellt.

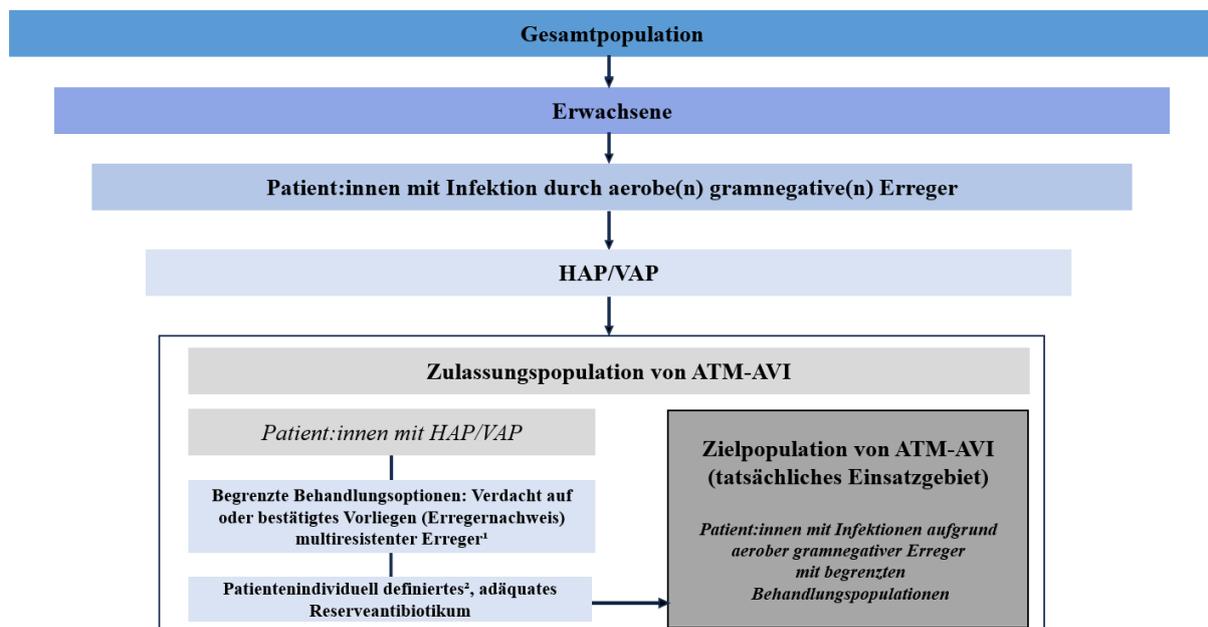


Abbildung 3: Zielpopulation (tatsächliches Einsatzgebiet) von ATM-AVI

¹Grundsätzlich können darüber hinaus zu begrenzten Behandlungsoptionen auch individuelle Patientencharakteristika wie Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen 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; HAP: nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Ein Versagen der initialen Antibiotikatherapie führt zu weiteren Therapielinien und trägt möglicherweise zu einem verlängerten Aufenthalt im Krankenhaus sowie einer hohen Mortalitätsrate bei [55]. In der internationalen, retrospektiven Kohorten-Studie RECOMMEND wurden die Behandlungsmuster und Ergebnisse der initialen Antibiotikatherapie von Pneumonie-Patienten in 26 Krankenhäusern in Brasilien, Frankreich, Italien, Russland und Spanien untersucht (Zeitraum: Juli 2013-Juni 2014). Die Kohorte der Pneumonie-Patienten umfasste 196 Patienten mit HAP, 142 Patienten mit VAP sowie 113 Patienten mit healthcare-assoziiertes Pneumonie [55]. Bei 72,5 % dieser Patienten (n=327) wurde ein Versagen der initialen Therapie berichtet, wobei die Rate bei Patienten mit Monotherapie und Patienten, die eine Kombinationstherapie erhalten hatten, vergleichbar war. Ein Versagen der initialen Antibiotikatherapie war häufiger bei Patienten mit Nachweis multiresistenter Erreger (82,5 %) im Vergleich zu Patienten ohne multiresistente Erreger (71,4 %). Faktoren, die statistisch signifikant mit dem Versagen einer initialen Antibiotikatherapie assoziiert waren, waren: das Land, in dem die Behandlung stattfand, sowie der Nachweis multiresistenter Erreger bei dem behandelten Patienten [55].

Dringender Bedarf an Reserveantibiotika gegen Infektionen durch multiresistente gramnegative Erreger

Untersuchungen zu VAP und HAP betonen das erhöhte Risiko von Infektionen mit MRE bei Patient:innen, die zuvor Antibiotikatherapien erhalten haben. Trouillet et al. fanden heraus, dass 57 % der VAP-Patienten mit potenziell resistenten Bakterien infiziert waren, am höchsten war die Besiedelungsrate bei Patient:innen mit vorheriger Antibiotikagabe [56]. In einer anderen Untersuchung konnte bestätigt werden, dass das MRE-Risiko besonders hoch ist, wenn Patient:innen vor der Pneumonie mit zwei unterschiedlichen Antibiotikaklassen behandelt wurden [57]. Eine Metaanalyse unterstützte diese Ergebnisse und zeigte, dass die Gabe von Breitspektrum-Antibiotika das höchste Risiko für MRE-assoziierte VAP darstellt [25, 58]. Für nicht-beatmete Patient:innen mit HAP liegen weniger Daten vor. Seligman et al. untersuchten Risikopatient:innen und fanden, dass 42 % der 140 nicht-beatmeten Patienten mit MRE infiziert waren, wobei MRSA (64 %) am häufigsten vorkam [59]. Eine Antibiotikatherapie mit Breitspektrum-Antibiotika innerhalb von zehn Tagen vor der Pneumonie war der einzige signifikante Risikofaktor für MRE. Es konnte gezeigt werden, dass 61,5 % der Patient:innen, die vor Beginn der Pneumonie intravenös Antibiotika erhalten hatten, mit potenziell resistenten Bakterien infiziert waren, im Vergleich zu 17,8 % bei Patient:innen ohne vorherige Antibiotikatherapie [60]. Einige Studien weisen darauf hin, dass der Schweregrad der Erkrankung, etwa bei septischem Schock, akuter Organdysfunktion oder ARDS, univariat mit

MRE bei VAP assoziiert ist [56, 57]. Daher wird aus prognostischen Gründen empfohlen, bei Patient:innen mit Sepsis-assoziiierter Organdysfunktion eine Initialtherapie gegen potenzielle MRE durchzuführen. Eine bestehende MRE-Kolonisation oder eine hohe lokale MRE-Rate sind ebenfalls bedeutende Risikofaktoren. Es konnte gezeigt werden, dass 5-25 % der Intensivpatient:innen mit ESBL-positiven Enterobacteriales kolonisiert sind und 5-20 % dieser Patient:innen eine ESBL-bedingte Pneumonie entwickeln [61]. Goulenok et al. zeigten, dass etwa 10 % der Patient:innen mit bekannter ESBL-Kolonisation eine Infektion entwickeln [62]. Razazi et al. berichteten, dass 10-27 % der MRE-Träger auf Intensivstationen eine Infektion entwickelten, wobei 13 % der ESBL-Träger eine Pneumonie entwickelten, jedoch nur die Hälfte davon durch ESBL-Bildner verursacht wurde [63]. Ein hoher SAPS-II-Score bei Aufnahme und Kolonisation mit Enterobacteriales (außer E. coli) wurden als Risikofaktoren für ESBL-Pneumonien identifiziert.

Die oben aufgeführten hohen Raten an MRE und v.a. auch an ESBL-bildenden Enterobacteriales verdeutlichen den großen Bedarf an Therapiemöglichkeiten.

Eine ausführliche Beschreibung des therapeutischen Bedarfs bei Infektionen mit CRE erfolgt in Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen“.

In der Indikation HAP/VAP besteht ein hoher therapeutischer Bedarf zur Behandlung von Patienten mit multiresistenten gramnegativen, insbesondere Carbapenem-resistenten Erregern. Hier liegt das tatsächliche Einsatzgebiet von ATM-AVI, welches in Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen“ dargestellt ist. ATM-AVI sollte als Reserveantibiotikum insbesondere gegen CRE zum Einsatz kommen. Das Wirkspektrum von ATM-AVI umfasst multiresistente Enterobacteriales sowie *S. maltophilia* und richtet sich damit explizit gegen Erreger, die entsprechend RKI-Erregerliste zur Einordnung als Reserveantibiotikum entscheidend sind. Dementsprechend wurde ATM-AVI vom G-BA als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 SGB V anerkannt [64].

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch ATM-AVI

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

Aztreonam ist ein Beta-Lactam-Antibiotikum aus der Gruppe der Monobactame und das einzige zugelassene Monobactam in der Europäischen Union (EU), das allerdings nicht zur intravenösen Anwendung in Deutschland vermarktet wird. Es wirkt inhibierend auf die Biosynthese der bakteriellen Zellwand, was zur Zellyse und zum Tod der Bakterien führt [65]. ATM ist wirksam bei aeroben, gramnegativen Erregern wie *S. maltophilia*, *Escherichia coli* und *K. pneumoniae*. Das Wirkspektrum vom ATM umfasst somit Erreger mit hoher klinischer Relevanz/Häufigkeit, unter anderem bei cIAI, HAP/VAP, cUTI sowie Blutstrominfektionen [22, 66]. Die Fähigkeit von Enterobacteriales zur Ausbildung verschiedener Resistenzmechanismen, insbesondere in Form des enzymatischen Abbaus des Wirkstoffs durch 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 ATM gegenüber einer Untergruppe der Carbapenemase – 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 [66, 67].

Avibactam 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 Klasse D, einschließlich ESBLs, einiger Serin-Carbapenemase (u.a. KPC und OXA-48) sowie auch Ampicillinase (Amp) C-Enzyme. AVI inhibiert somit die häufigsten in Deutschland nachgewiesenen Carbapenemase, 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 Beta-Lactamasen produzieren und ermöglicht somit die Behandlung von HAP/VAP für die es bisher nur begrenzte oder überhaupt keine Behandlungsmöglichkeiten gibt

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

ATM-AVI ist u. a. zugelassen zur Behandlung einer HAP/VAP bei erwachsenen Patient:innen. Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

Voraussetzung für den Einsatz von ATM-AVI des in Modul 3D dargestellten AWGs (HAP/VAP) ist das Vorliegen begrenzter Behandlungsoptionen (LTO).

Zur Epidemiologie von HAP/VAP-Infektionen mit begrenzten Behandlungsoptionen liegen für Deutschland keine aussagekräftigen publizierten Untersuchungen vor. Daten aus unterschiedlichen öffentlichen Quellen zu klinischen Infektionen geben nur bedingt Aufschluss über Prävalenz und Inzidenz im Sinne von Patienten- und Fallzahlen in absoluter Höhe für Infektionen durchmulti-resistente Erreger, bei denen ATM-AVI zukünftig eingesetzt werden könnte. Es existiert in Deutschland kein vollständiges, verbindliches Register für Patient:innen mit allen Arten von bakteriellen Infektionen, die durch nicht-resistente oder (multi-) resistente Erreger verursacht werden. Vorhandene Datensammlungen vor allem zur Resistenzsurveillance liefern nur indirekt eine Möglichkeit der Abschätzung der absoluten Patienten- und Fallzahlen pro Jahr. In manchen Datensammlungen wird die Dokumentation und Hochrechnung dadurch erschwert, dass es für Reserveantibiotikabehandlungen weder Kodierungen für Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) oder Zusatzentgelte, noch verbindliche Eingabe von ATC-Codes im Krankenhaus im Rahmen der deutschen Diagnosebezogenen Fallgruppen (DRG)-Abrechnungssysteme gibt. Erst seit Anfang 2024 gibt es Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Kodierungen für alle vom G-BA klassifizierten Reserveantibiotika. So genannte Nebendiagnosecodes gemäß der KRINKO/EUCAST Klassifizierung [68] zu multiresistenten Erregern (U81.xxx Codes zu multiresistenten Erregern; mit ! Ausrufezeichen) sind im deutschen Abrechnungssystem verpflichtend anzugeben und können mit wenigen Einschränkungen daher grundsätzlich für die Ermittlung von Fallzahlen mit multiresistenten Erregern verwendet werden. Sie müssen jedoch mit den ICD-10 Kodierungen zu klinischen Diagnosen von tatsächlich behandelbaren Infektionen verknüpft werden, um die Patienten- und Fallzahl abzuschätzen. Dies ist nicht in allen Datenbanken möglich.

Um die Zahl der betroffenen Patient:innen mit HAP/VAP-Infektionen verursacht durch multiresistente, aerobe gramnegative Erreger besser abzuschätzen, wurde ein zweistufiges

Verfahren angewandt. Zum einen wurden die Fallzahlen für das AWG A („Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsoptionen“, Limited Treatment Options [LTO]) aus dem InEK-Datenportal extrahiert (s. Modul 3 A). Da im InEK-Datenportal nicht mehr als zwei Nebendiagnosen kodiert werden können, wurden in einem zweiten Schritt, diese Ergebnisse mit einem Faktor gewichtet, der in einem vorangegangenen Verfahren das Verhältnis der Patienten- bzw. Fallzahlen zwischen dem AWG „LTO“ und dem AWG „HAP/VAP mit multiresistenten, aeroben gramnegativen Erregern“ beschreibt [69]. Die so ermittelten Patienten- bzw. Fallzahlen stellen eine Überschlagsrechnung dar, die aus Sicht von Pfizer im vorliegenden AWG ausreichend ist, zumal in der Praxis ausschließlich das AWG „LTO“ das tatsächliche Einsatzgebiet von ATM-AVI darstellt. Das Vorgehen zur Berechnung der Patienten- bzw. Fallzahlen ist in Abbildung 4 dargestellt.

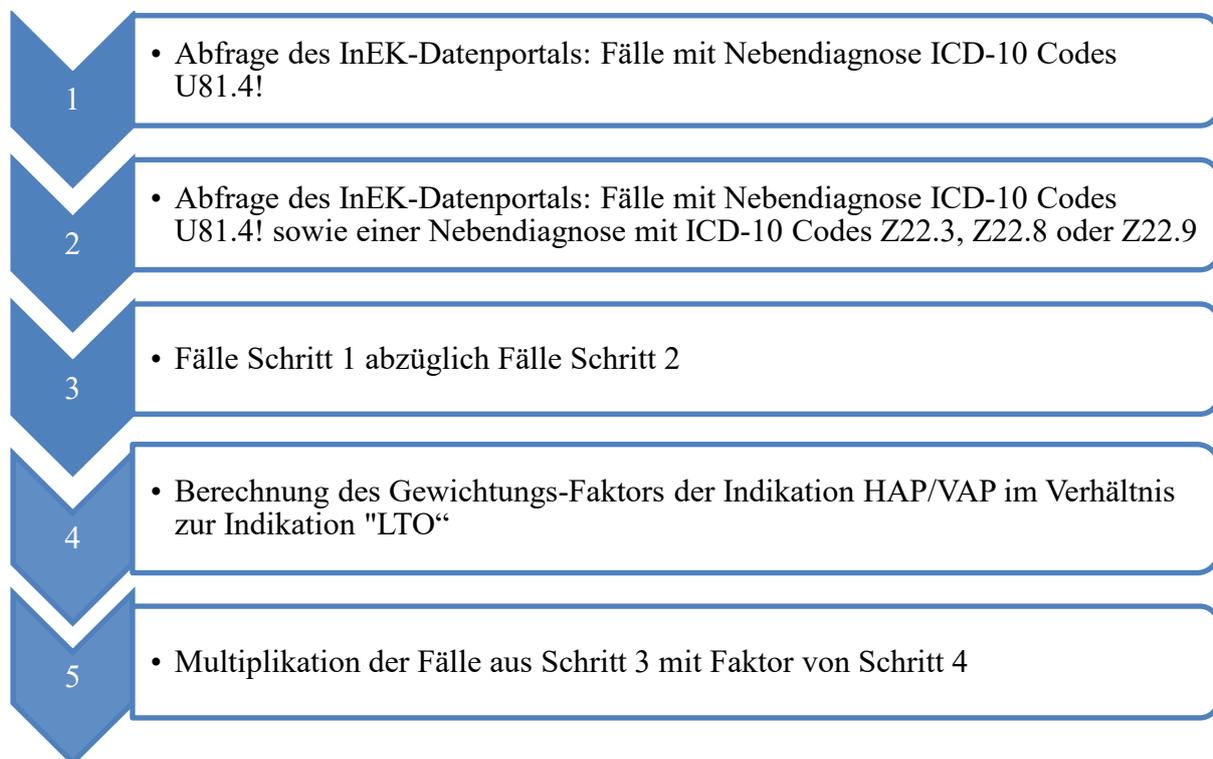


Abbildung 4: Übersicht Ableitung der Zielpopulation in der Indikation HAP/VAP mit begrenzten Behandlungsoptionen

HAP: nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases), Revision 10; InEK: Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus; LTO: Begrenzte Behandlungsoptionen (Limited Treatment Options); VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia)

Schritt 1: Abfrage des InEK-Datenportals zu Fallzahlen mit Nebendiagnosen ICD-10 Codes U81.4!

In der nachfolgenden Tabelle 3-4 sind die Fallzahlen aus dem InEK-Datenportal dargestellt, die über die Nebendiagnosen der ICD-10 Codes U81.4! (Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN) kategorisiert sind. Die ICD-10 Codes der Gruppe U sind als Nebendiagnose hinterlegt, da sie im InEK-Datenportal nicht als Hauptdiagnose eingegeben werden.

Tabelle 3-4: Fallzahlen der Nebendiagnosen ICD-10 Codes U81.4! aus dem InEK-Datenportal

	2019	2020	2021	2022	2023
Fallzahlen \geq 18 Jahre	5.245	4.643	4.461	5.508	6.669
ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases), Revision 10; InEK: Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus Quelle: InEK-Datenportal Unterjährige Datenlieferung DRG Januar bis Dezember 2023 [70], Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023 [71], Datenlieferung DRG 2021 gruppiert nach 2022 [72], Datenlieferung DRG 2020 gruppiert nach 2021 [73], Datenlieferung DRG 2019 gruppiert nach 2020 [74]					

Schritt 2: Abfrage des InEK-Datenportals zu Fallzahlen mit Nebendiagnosen ICD-10 Codes U81.4! sowie Z22.3, Z22.4 und Z22.9.

In der nachfolgenden Tabelle 3-5 sind die Fallzahlen aus dem InEK-Datenportal dargestellt, die über die Nebendiagnosen der ICD-10 Codes U81.4! (Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN) sowie die ICD-10 Codes Z22.3 (Keimträger anderer näher bezeichneter bakterieller Krankheiten; Keimträger bakterieller Krankheit durch Meningokokken, Staphylokokken oder Streptokokken), Z22.8 (Keimträger sonstiger Infektionskrankheiten) oder Z22.9 (Keimträger von Infektionskrankheit, nicht näher bezeichnet) kategorisiert sind. Das entspricht der Anzahl von Fällen, die Träger des entsprechenden Erregers sind, ohne dass dabei eine behandlungsbedürftige Infektion vorliegt (Carrier Fälle). Dabei muss beachtet werden, dass die abgefragten Z-Codes nicht zwangsläufig den abgefragten U-Codes und somit den 4MRGN-Erregern zuzuordnen sind, sondern theoretisch auch einem anderen (nicht explizit abgefragten aber dennoch im individuellen Fall zusätzlich kodierten) ICD-10 Code zugeordnet werden können. Somit ist die Anzahl der Carrier-Fälle in Tabelle 3-5 möglicherweise überschätzt. Darüber hinaus werden die ICD-10 Codes im InEK-Datenportal gemeinhin zeitnah nach der Behandlung der Patient:innen eingetragen. Es kann demnach nicht ausgeschlossen werden, dass bei Patient:innen, die bei Aufnahme im Krankenhaus als Carrier klassifiziert wurde, der Erreger im weiteren Verlauf doch noch zu einer behandlungsbedürftigen Infektion geführt hat. Die ursprüngliche Codierung der Z-Codes könnte erhalten bleiben und somit ebenfalls zu einer Überschätzung der Carrier-Fälle und somit zu einer Unterschätzung der Fallzahlen in diesem Rechenschritt führen.

Tabelle 3-5: Fallzahlen der Nebendiagnosen ICD-10 Codes U81.4! mit Nebendiagnosen Z22.3, Z22.8 oder Z22.9 aus dem InEK-Datenportal

	2019	2020	2021	2022	2023
Fallzahlen \geq 18 Jahre	3.042	2.746	2.668	3.396	3.904
ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases), Revision 10; InEK: Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus Quelle: InEK-Datenportal Unterjährige Datenlieferung DRG Januar bis Dezember 2023 [75], Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023 [76], Datenlieferung DRG 2021 gruppiert nach 2022 [77], Datenlieferung DRG 2020 gruppiert nach 2021 [78], Datenlieferung DRG 2019 gruppiert nach 2020 [79]					

Schritt 3: Fälle ohne Carrier

Im dritten Schritt werden die Fälle aus Schritt 2 von den Fällen aus Schritt 1 abgezogen. Das Ergebnis ist in Tabelle 3-6 dargestellt. Die um die Carrier-Fälle bereinigte Anzahl an Fällen mit Infektionen durch 4MRGN Enterobacteriales liegt in den letzten Jahren zwischen $n = 1.793$ (im Jahr 2021) und $n = 2.765$ (im Jahr 2023). Wie oben erwähnt ist aufgrund des Modus der Abfrage der Z-Codes im InEK-Datenportal eine Überschätzung der Fallzahlen aus Schritt 2 möglich, was eine Unterschätzung der Fallzahlen im Schritt 3 zur Folge hätte.

Tabelle 3-6: Fallzahlen der Nebendiagnosen ICD-10 Codes U81.4! ohne Carrier-Fälle

	2019	2020	2021	2022	2023
Fallzahlen \geq 18 Jahre	2.203	1.897	1.793	2.112	2.765
ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases), Revision 10 Quelle: InEK Datenportal Unterjährige Datenlieferung DRG Januar bis Dezember 2023 [70, 75], Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023 [71, 76], Datenlieferung DRG 2021 gruppiert nach 2022 [72, 77], Datenlieferung DRG 2020 gruppiert nach 2021 [73, 78], Datenlieferung DRG 2019 gruppiert nach 2020 [74, 79]					

Schritt 4: Berechnung des Gewichtungsfaktors der Indikation HAP/VAP im Verhältnis zur Indikation "LTO".

Um die Anzahl an Fällen für das vorliegende AWG HAP/VAP zu erhalten, wird die errechnete Anzahl an Fällen mit begrenzten Behandlungsoptionen mit einem Faktor multipliziert, der in einem früheren Verfahren das Verhältnis der beiden Patientengruppen wiedergibt. Dazu wird das Dossier von CAZ-AVI bei erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen ab einem Alter von 3 Monaten zugrunde gelegt [69, 80-82]. Dort wurden die Patientenzahlen für die verschiedenen AWG mithilfe einer eigenen Studie basierend auf mehreren Datenbanken hergeleitet. Für eine detaillierte Beschreibung der Methodik sei an dieser Stelle auf das Dossier von 2022 verwiesen. Die zugrundeliegenden Datenbanken waren die BM-DB (Krankenhaus-Bechnmarking-Datenbank) sowie die DADB (Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung). In beiden Datenbanken wurde die Anzahl der Patient:innen in allen AWG (u.a. „LTO“ sowie HAP/VAP) berechnet, die entsprechenden Fallzahlen sind in Tabelle 3-7 dargestellt.

Tabelle 3-7: Übersicht Patienten- und Fallzahlen ≥ 18 Jahre in der DADB und BM-DB für das Jahr 2019 für die AWG „LTO“ und „HAP/VAP“

Indikation	Fälle GKV-Population	
	DADB	BM-DB
4MRGN Infektionsgruppe mit begrenzten Behandlungsoptionen (LTO): Gesamt ohne Kolonisationen	4.899	8.830
HAP/VAP	1.702	1.685

4MRGN: Multiresistente(r) gramnegative(r) Erreger mit Resistenz gegen 4 Antibiotikagruppen; BM-DB: Krankenhaus-Benchmarking-Datenbank; DADB: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; HAP: nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); LTO: Begrenzte Behandlungsoptionen (Limited Treatment Options); VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia)

Quelle: [83, 84]

Aus den Zahlen der Tabelle 3-7 wird ein Gewichtungsfaktor berechnet, der das Verhältnis zwischen den Fallzahlen in der Indikation HAP/VAP und den Fällen im gesamten AWG „LTO“ (gesamt ohne Kolonisation) wiedergibt. Dieser beträgt für die Datenbank DADB 34,74 % ($1.702/4.899$), und für die Datenbank BM-DB 19,08 % ($1.685/8.830$) (s. Tabelle 3-8). Mit diesen Faktoren werden im Anschluss die Fallzahlen aus dem InEK-Datenportal für das AWG „LTO“ multipliziert, um so eine Abschätzung für die Fallzahlen für das vorliegende AWG zu erhalten.

Tabelle 3-8: Gewichtungsfaktoren für die Einzel-Indikationen im Verhältnis zur Indikation LTO

Indikation	Gewichtungsfaktor	
	DADB	BM-DB
HAP/VAP	34,74 %	19,08 %

BM-DB: Krankenhaus-Benchmarking-Datenbank; DADB: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; HAP: nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia)

Quelle: [84]

Schritt 5: Multiplikation der Fälle aus dem InEK-Datenportal mit dem Gewichtungsfaktor für die Indikation HAP/VAP

Durch die Multiplikation der Fallzahlen aus dem InEK-Datenportal aus Schritt 3 mit dem Gewichtungsfaktor für das AWG HAP/VAP aus Schritt 4 ergeben sich Fallzahlen von 528 – 961 Patient:innen für das Jahr 2023 (s. Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Fallzahlen für das AWG HAP/VAP

Fallzahlen	2019	2020	2021	2022	2023
Minimum ($\hat{=}$ Anzahl Fälle Alter \geq 18 Jahre)	420	362	342	403	528
Maximum ($\hat{=}$ Anzahl Fälle Alter \geq 18 Jahre)	765	659	623	734	961
AWG: Anwendungsgebiet; HAP: nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia)					

Die Fallzahlen in Tabelle 3-9 bilden die absolute Anzahl an möglichen Patient:innen im vorliegenden AWG ab. Es muss jedoch beachtet werden, dass die Herleitung nicht direkt über krankheitsspezifische epidemiologische Daten erfolgte, sondern über den oben beschriebenen Multiplikations-Faktor, der das Verhältnis der Fallzahlen des vorliegenden AWG mit den Fallzahlen der AWG „LTO“ beschreibt. Dieser Faktor basiert auf den Fallzahlen des Dossiers von CAZ-AVI. Wie dort im Detail beschrieben wird, ist davon auszugehen, dass pro Jahr mehr Fälle mit den entsprechenden Infektionen behandelt werden als es Patient:innen gibt. Das liegt daran, dass ein:e Patient:in mehrere Infektionen pro Jahr haben kann. Aus dem Verhältnis von Fallzahlen zu Patientenzahlen in der DADB errechnet sich eine durchschnittliche Anzahl von ca. 1,02 Infektionsepisoden mit daraus folgender Hospitalisierung pro Patient:in und Jahr (s. Tabelle 3-10)

Tabelle 3-10: Patientenzahlen für das AWG HAP/VAP

Fallzahlen	2019	2020	2021	2022	2023
Minimum ($\hat{=}$ Anzahl Patient:innen Alter \geq 18 Jahre)	412	355	335	395	517
Maximum ($\hat{=}$ Anzahl Patient:innen Alter \geq 18 Jahre)	750	646	611	719	942
AWG: Anwendungsgebiet; HAP: nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia)					

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Patientenzahlen in den Jahren 2019 bis 2023 und Prognose bis 2029

Für die Abschätzung der Entwicklung der Patientenzahlen, wurde anhand der Anzahl der Patient:innen aus Tabelle 3-10 der Jahre 2019, 2022 und 2023, die Anzahl der Patient:innen mit HAP/VAP und 4MRGN-Erregern linear bis ins Jahr 2029 extrapoliert (Tabelle 3-11). Bedingt durch die COVID-19-Pandemie kam es in den Jahren 2020 und 2021 zu einem Rückgang der Nachweiszahl an 4MRGN. Dies lag vor allem an der Einstellung nahezu aller Reiseaktivitäten, was zu einem deutlich geringeren Eintrag von 4MRGN führte und in niedrigeren Einsenderaten

an das NRZ resultierte. Gleichzeitig waren die Labore mit der Covid-Testung stark ausgelastet, so dass davon ausgegangen wird, dass von den in Kliniken nachgewiesenen 4MRGN-Erregern weniger als sonst an das NRZ geschickt wurde. Aufgrund dieser Unsicherheiten wurden die Jahre 2020 und 2021 bei der Extrapolation der Patientenzahlen nicht berücksichtigt.

Tabelle 3-11: Beobachtete und geschätzte Entwicklung der Anzahl von Patient:innen ≥ 18 Jahre mit HAP/VAP durch 4MRGN- Erreger: lineare Extrapolation bis ins Jahr 2029

Jahr	Gesamtpopulation ^{2,4}		GKV-Population ⁵	
	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum
2019	412	750	362	660
2020 ¹	(355)	(646)	(312)	(568)
2021 ¹	(335)	(611)	(295)	(537)
2022	395	719	347	632
2023	517	942	455	828
2024	491	896	431	788
2025	510	931	448	818
2026	529	965	465	848
2027	547	1.000	481	879
2028	566	1.034	498	909
2029	585	1.068	514	939

grau unterlegt: lineare Extrapolation der ermittelten Patientenzahlen aus den Jahren 2019, 2022 und 2023.
¹ Die Patientenzahlen aus den Jahren 2020 und 2021 wurden aufgrund der stark gesunkenen Patientenzahlen durch die COVID-19 Pandemie bei der Extrapolation nicht berücksichtigt
² ≥ 18 Jahre
³ ohne Keimträger (Codes Z22.3, Z22.8 oder Z22.9)
⁴ errechnet aus einem Fall/Patienten-Verhältnis von 1,02
⁵ Anzahl GKV-Patienten im Jahr 2023: Jahresdurchschnitt der GKV-Versicherten von 2023 (74.256.932)/Durchschnittliche Bevölkerung von 2023 (84.514.086) = 87,9 %
4MRGN: Multiresistente(r) gramnegative(r) Erreger mit Resistenz gegen 4 Antibiotikagruppen;
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAP: nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia);
VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia)
Quelle: [84]

Die lineare Extrapolation der Patientenzahlen (auf Basis der Jahre 2019, 2022 und 2023) bis ins Jahr 2029 in Tabelle 3-11 ergab folgende Gleichungen, wobei y die Anzahl der Fälle und x das Jahr bezeichnet:

$$\text{Minimum: } y = 18,907x - 37.777 \quad (R^2 = 0,35)$$

$$\text{Maximum: } y = 34,426x - 68.782 \quad (R^2 = 0,35)$$

Nach einem Abfall der Patientenzahlen im Jahr 2020 und 2021, zeigt sich ab 2022 wieder ein Anstieg der Anzahl von Patient:innen mit HAP/VAP durch 4MRGN- Erreger. Die Gründe für den beobachteten Anstieg sind unklar und eine rein rechnerische Extrapolation der Patientenzahlen in die Zukunft, wie in Tabelle 3-11 dargestellt, ist daher mit großen Unsicherheiten behaftet und repräsentiert sehr wahrscheinlich nicht die tatsächliche Situation. Eine Prognose für alle ATM-AVI-relevanten 4MRGN Fälle und eine Diskussion möglicher Einflussfaktoren auf die zukünftige Entwicklung ist in Modul 3A „LTO“ Abschnitt 3.2.3 enthalten.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
ATM-AVI	517 – 942	455 – 828
<p>Diese Patientengruppe ist teilweise auch in den Zielpopulationen der AWG B (cIAI) und C (cUTI) und vollumfänglich in der Zielpopulation des AWG A (Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen) enthalten. ATM-AVI wird in jeder Indikation gemäß einer strengen Indikationsstellung und ABS-Regeln nur für Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen bei multiresistenten, aeroben gramnegativen Erregern zurückgehalten, die den Einsatz eines Reserveantibiotikums ATM-AVI bedürfen.</p> <p>ATM-AVI: Aztreonam-Avibactam; GKV: gesetzliche Krankenversicherung.</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation wurde entsprechend der im Abschnitt 3.2.3 dargestellten Methodik ermittelt. Dargestellt ist der letzte verfügbare gesicherte Wert für das Jahr 2023.

Um die Anzahl an GKV-Patient:innen zu erhalten wurde wurden die aktuellen Angaben des BMG herangezogen (74.256.932) und durch die durchschnittliche Bevölkerung von 2023 geteilt (84.514.086) [85, 86]. Somit wird von einem Anteil von 87,9 % Versicherten in der GKV ausgegangen, dessen Gültigkeit auch für die Jahre nach 2023 angenommen wird.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patient:innen in der GKV
ATM-AVI	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.	455 – 828
<p>Diese Patientengruppe ist teilweise auch in den Zielpopulationen der AWG B (cIAI) und C (cUTI) und vollumfänglich in der Zielpopulation des AWG A (Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen) enthalten. ATM-AVI wird in jeder Indikation gemäß einer strengen Indikationsstellung und ABS-Regeln nur für Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen bei multiresistenten, aeroben gramnegativen Erregern zurückgehalten, die den Einsatz eines Reserveantibiotikums ATM-AVI bedürfen.</p> <p>ATM-AVI: Aztreonam-Avibactam; GKV: gesetzliche Krankenversicherung.</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Der Zusatznutzen von ATM-AVI ergibt sich aus seiner antimikrobiellen Wirksamkeit und seinem Status als Reserveantibiotikum. Diese sind in erster Linie durch den Krankheitserreger definiert und in allen Patientengruppen der Zielpopulation unabhängig von Parametern wie Infektionsort oder Patientencharakteristika gleichermaßen vorhanden. Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht deshalb über die ganze Zielpopulation. Nach SGB V §35a Absatz 1c gilt der Zusatznutzen eines vom G-BA von der Nutzenbewertung freigestellten Reserveantibiotikums als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten [87].

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Angaben zur Erkrankung sowie zum therapeutischen Bedarf sind Leitlinien und ausgewählter Sekundärliteratur sowie den dort zitierten Quellen entnommen.

Zur Bestimmung der Fall- und Patientenzahlen sowie Ableitung der GKV-Zielpopulation wurde auf eine Herleitung mithilfe eines Multiplikations-Faktors zurückgegriffen, der das Verhältnis der Fall- bzw. Patientenzahlen zwischen den AWG des Dossiers von CAZ-AVI bei erwachsenen Patient:innen widerspiegelt. Damit wurden die Fallzahlen des InEK-Datenportals für das AWG „LTO“ multipliziert, um eine Abschätzung der Patientenzahlen des jeweiligen AWG zu erhalten. Die Fallzahlen des Dossiers von CAZ-AVI basiert auf einer eigens durchgeführten Studie mit Schwerpunkt auf Krankenhausaufenthalten. Anhand zweier Routinedatenbanken, der DADB (repräsentativer Pool der GKV-Versicherten in Deutschland) und der BM-DB (repräsentativer Pool der Krankenhauspatienten), wurden die Fälle mit cIAI, cUTI und HAP/VAP in Zusammenhang mit cIAI, cUTI, HAP/VAP sowie begrenzten Behandlungsoptionen für die Jahre 2017-2019 analysiert.

Alle für die Bestimmung der Inzidenz notwendigen Berechnungen wurden mithilfe von Microsoft Excel durchgeführt. Die entsprechende Excel-Datei ist dem Dossier zur besseren Nachvollziehbarkeit der Berechnungen beigelegt [84].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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.

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Emblaveo® 1,5 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 04.2024. URL: <https://www.pfizerpro.de/files/Emblaveo-15g05g-Pulver-fuer-ein-Konzentrat-zur-Herstellung-einer-Infusionslsung.pdf> [Zugriff: 16.07.2024]. 2024.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bescheid des Gemeinsamen Bundesausschusses über den Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen Reservestatus gemäß § 35a Absatz 1c SGB V für die Wirkstoffkombination Aztreonam/Avibactam. Stand: 04.04.2024. 2024.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Pressemitteilung. Frühe Nutzenbewertung: Freistellung von Reserveantibiotika geregelt [online]. Stand: 01.04.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/34-215-947/13_2021-04-01_VerfO_Reserveantibiotika.pdf [Zugriff: 25.02.2024]. 2021.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung: Änderung des fünften Kapitels – Verfahren zur Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise

nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) wegen Reservestatus – Reserveantibiotikum [online]. Stand: 01.04.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7430/2021-04-01_VerfO_Reserveantibiotikum_TrG.pdf [Zugriff: 25.02.2024]. 2021.

5. Robert Koch-Institut (RKI). Freistellung von Reserveantibiotika von der Nutzenbewertung nach § 35A SGB V. Nicht abschließende Liste von multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern und Kriterien zur Einordnung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum nach § 35A Absatz 1 SGB V. Version 2 [online]. Stand: 01.02.2024. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/Abt3/FG37/Einstufung_als_Reserveantibiotikum.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 25.02.2024]. 2024.

6. World Health Organization (WHO). WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. [online]. Stand: 17.05.2024. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376776/9789240093461-eng.pdf?sequence=1> [Zugriff: 17.07.2024]. 2024.

7. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections, CPMP/EWP/558/95 Rev 3 [online]. Stand: 19.05.2022. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-revision-3_en.pdf [Zugriff: 17.07.2024]. 2022.

8. World Health Organization (WHO). Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis [online]. Stand: 04.09.2017. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-EMP-IAU-2017.12> [Zugriff: 17.07.2024]. 2017.

9. Dülligen, M., Kirov, A., Unverricht, H. Hygiene und medizinische Mikrobiologie. 7. vollständig überarbeitete Auflage. Lehrbuch für Pflegeberufe. Schattauer. 2016.

10. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA). Infektionskrankheiten, Erregerarten, Bakterien [online]. URL: <https://www.infektionsschutz.de/infektionskrankheiten/erregerarten/bakterien/> [Zugriff: 17.07.2024]. 2024.

11. Piper, W. Infektionskrankheiten. Innere Medizin. Springer Berlin Heidelberg. 2013: 841-951.

12. Robert Koch-Institut (RKI). Infektions- und Krankenhaushygiene: *Stenotrophomonas* spp. 2018.
13. Robert Koch-Institut (RKI). Infektionsschutz: *Klebsiella pneumoniae* [online]. Stand: 16.11.2017. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/nosokomiale_Erreger/K_pneumoniae.html [Zugriff: 17.07.2024]. 2017.
14. Robert Koch Institut (RKI). Infektionsschutz und Infektionsepidemiologie. Fachwörter - Definitionen - Interpretationen [online]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Service/Publicationen/Fachwoerterbuch_Infektionsschutz.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 17.07.2024]. 2015.
15. Fauler, J. Wirkmechanismen von Antibiotika und bakterielle Resistenz. Prävention und Gesundheitsförderung 2014; 9(3): 159-165.
16. Kayser, F. H., Böttger, E. C. Allgemeine Bakteriologie. Medizinische Mikrobiologie. Georg Thieme Verlag. 2005: 162-184.
17. Li, X. Z., Plesiat, P., Nikaido, H. The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. Clin Microbiol Rev 2015; 28(2): 337-418.
18. Hagel, S., Stallmach, A., Keller, P., Pletz, M. Multiresistente Erreger. Zentralbl Chir 2015; 140(4): 417-25.
19. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von noskomialen Infektionen (NRZ). Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu noskomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung 2022, Abschlussbericht [online]. URL: https://www.nrz-hygiene.de/files/Projekte/PPS%202022/PPS_2022_Abschlussbericht_Final_Upload.pdf [Zugriff: 17.07.2024]. 2023.
20. Robert Koch Institut (RKI). Nationale Referenzzentren und Konsiliarlabore [online]. Stand: Oktober 2023 URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/NRZ/nrz_liste.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 17.07.2024]. 2023.
21. Tenover, F. C. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. Am J Med 2006; 119(6 Suppl 1): S3-10; discussion S62-70.

22. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG). S2k Leitlinie - Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. Update 2018. 2. Aktualisierte Version, erstellt am 25. Juli 2019 [online]. Stand: 25.07.2019. URL: <https://www.p-e-g.org/files/content/Service/Empfehlungen-Leitlinien/PEG-S2k-Leitlinie-Update-2018.pdf> [Zugriff: 17.07.2024]. 2019.
23. Lübbert, C. Antibiotika und der Gastrointestinaltrakt. Gastroenterologie up2date 2015; 11(03): 161-182.
24. MERLIN Gesellschaft für mikrobiologische Diagnostika mbH. MICRONAUT Resistenzbestimmung (AST) [online]. URL: <https://www.merlin-diagnostika.de/de/produkte/resistenzbestimmung-ast/index.html> [Zugriff: 17.07.2024]. 2024.
25. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP). S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie. Langversion 3.0 [online]. Stand: 01.03.2024. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-0131_S3_Epidemiologie-Diagnostik-Therapie-erwachsener-Patienten-nosokomiale-Pneumonie_2024-03.pdf [Zugriff: 07.05.2024]. 2024.
26. Robert Koch-Institut (RKI). Grundsätze der Antibiotika-Therapie [online]. Stand: 08.01.2020. URL: <https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ART/Links/Grundsätze-der-Therapie.html> [Zugriff: 17.07.2024]. 2020.
27. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI). S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF Registernummer 092/001 – update 2018 [online]. Stand: 31.01.2019. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/092-0011_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02-abgelaufen.pdf [Zugriff: 17.07.2024]. 2019.
28. Falcone, M., Bassetti, M., Tiseo, G., Giordano, C., Nencini, E. et al. Time to appropriate antibiotic therapy is a predictor of outcome in patients with bloodstream infection caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. Crit Care 2020; 24(1): 29.
29. Kumar, A., Roberts, D., Wood, K. E., Light, B., Parrillo, J. E. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 2006; 34(6): 1589-96.
30. Robert Koch-Institut (RKI). Grundwissen Antibiotikaresistenz. Stand: 09.05.2019 [online]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Grundwissen/Grundwissen_inhalt.html [Zugriff: 17.07.2024]. 2019.

31. Kern, W. V. Rationale Antibiotikaverordnung in der Humanmedizin. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2018; 61(5): 580-588.
32. Hooper, D. C. Bakterielle Resistenzen gegen Antibiotika. In: Suttorp, N., Möckel, M., Siegmund, B., Dietel, M., editors.: Harrisons Innere Medizin. 20. Auflage, deutsche Ausgabe. ABW Wissenschaftsverlag GmbH. 2020.
33. Nordmann, P., Naas, T., Poirel, L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Emerg Infect Dis 2011; 17(10): 1791-8.
34. Nordmann, P. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: overview of a major public health challenge. Med Mal Infect 2014; 44(2): 51-6.
35. Poirel, L., Dortet, L., Bernabeu, S., Nordmann, P. Genetic features of blaNDM-1-positive Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55(11): 5403-7.
36. Gastmeier, P., Geffers, C., Herrmann, M., Lemmen, S., Salzberger, B. et al. [Nosocomial infections and infections with multidrug-resistant pathogens - frequency and mortality]. Dtsch Med Wochenschr 2016; 141(6): 421-6.
37. Antao, E. M., Wagner-Ahlf, C. [Antibiotic resistance: A challenge for society]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2018; 61(5): 499-506.
38. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin 40/2021. Häufigkeit, Eigenschaften und Verbreitung von MRSA in Deutschland [online]. Stand: 07.10.2021. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/40_21.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 17.07.2024]. 2021.
39. Robert Koch-Institut (RKI) Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Bundesgesundheitsbl 2012; 55: 1311-1354.
40. Fritzenwanker, M., Imirzalioglu, C., Herold, S., Wagenlehner, F. M., Zimmer, K.-P. et al. Therapieoptionen bei Carbapenem-resistenten gramnegativen Erregern. Dtsch Arztebl International 2018; 115(20-21): 345-52.
41. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin - 27/2023. NRZ-Bericht 2022: Gramnegative Krankenhauserreger [online]. Stand: 06.07.2023. URL:

https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/27_23.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 05.03.2024]. 2023.

42. Brooke, J. S. New strategies against *Stenotrophomonas maltophilia*: a serious worldwide intrinsically drug-resistant opportunistic pathogen. *Expert Review of Anti-infective Therapy* 2014; 12(1): 1-4.

43. Reyes, J., Aguilar, A. C., Caicedo, A. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*: Microbiology Key Points for Clinical Practice. *Int J Gen Med* 2019; 12: 437-446.

44. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report for 2022. Country summaries - antimicrobial resistance in the EU/EEA 2022 [online]. Stand: 17.11.2023. URL: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Country_profiles_2022_2023_2.pdf [Zugriff: 17.07.2024]. 2023.

45. Ewig, S., Torres, A., El-Ebiary, M., Fábregas, N., Hernández, C. et al. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(1): 188-98.

46. Robert Koch-Institut (RKI). Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Nosokomiale Infektionen - Heft 8 [online]. Stand: 06.2002. URL: https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3157/26TzxAg9BtuM_65.pdf?sequence=1&isAllowed=y [Zugriff: 17.07.2024]. 2002.

47. Sader, H. S., Streit, J. M., Carvalhaes, C. G., Huband, M. D., Shortridge, D. et al. Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from respiratory samples of patients hospitalized with pneumonia in Western Europe, Eastern Europe and the USA: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2016-19). *JAC Antimicrob Resist* 2021; 3(3): dlab117.

48. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Annual Epidemiological Report for 2016. Healthcare-associated infections in intensive care units [online]. Stand: 05.2018. URL: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2016-HAI_0.pdf [Zugriff: 05.06.2024]. 2018.

49. Bodmann, K. F., Huber, K. Nosokomiale Pneumonie (HAP) und Beatmungspneumonie (VAP) 2019.

50. Bradley, J. S. Considerations unique to pediatrics for clinical trial design in hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010; 51 Suppl 1: S136-43.
51. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(4): 388-416.
52. Tamma PD, Heil EL, Justo JL, Mathers AJ, Satlin MJ et al. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections [online]. URL: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/> [Zugriff: 17.07.2024]. 2024.
53. Sader, H. S., Castanheira, M., Kimbrough, J. H., Kantro, V., Mendes, R. E. Aztreonam/avibactam activity against a large collection of carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) collected in hospitals from Europe, Asia and Latin America (2019–21). *JAC-Antimicrobial Resistance* 2023; 5(2).
54. Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e. V. (ADKA), Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e. V. (DGHM), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V. (DGI), Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene e. V. (DGKH), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e. V. (DGPI) et al. [Organisational and staff requirements for antimicrobial stewardship activities in hospitals: Position paper of the Commission on Anti-Infectives, Resistance and Therapy (Commission ART) at the Robert Koch Institute, with advice from professional associations]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2020; 63(6): 749-760.
55. Ryan, K., Karve, S., Peeters, P., Baelen, E., Potter, D. et al. The impact of initial antibiotic treatment failure: Real-world insights in healthcare-associated or nosocomial pneumonia. *J Infect* 2018; 77(1): 9-17.
56. Trouillet, J. L., Chastre, J., Vuagnat, A., Joly-Guillou, M. L., Combaux, D. et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(2): 531-9.
57. Depuydt, P. O., Vandijck, D. M., Bekaert, M. A., Decruyenaere, J. M., Blot, S. I. et al. Determinants and impact of multidrug antibiotic resistance in pathogens causing ventilator-associated-pneumonia. *Crit Care* 2008; 12(6): R142.

58. Giantsou, E., Liratzopoulos, N., Efraimidou, E., Panopoulou, M., Alepopoulou, E. et al. Both early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia are caused mainly by potentially multiresistant bacteria. *Intensive Care Med* 2005; 31(11): 1488-94.
59. Seligman, R., Ramos-Lima, L. F., Oliveira Vdo, A., Sanvicente, C., Sartori, J. et al. Risk factors for infection with multidrug-resistant bacteria in non-ventilated patients with hospital-acquired pneumonia. *J Bras Pneumol* 2013; 39(3): 339-48.
60. Leroy, O., Giradie, P., Yazdanpanah, Y., Georges, H., Alfandari, S. et al. Hospital-acquired pneumonia: microbiological data and potential adequacy of antimicrobial regimens. *European Respiratory Journal* 2002; 20(2): 432.
61. Pilmis, B., Zahar, J. R. Ventilator-associated pneumonia related to ESBL-producing gram negative bacilli. *Ann Transl Med* 2018; 6(21): 424.
62. Goulenok, T., Ferroni, A., Bille, E., Lécuyer, H., Join-Lambert, O. et al. Risk factors for developing ESBL E. coli: can clinicians predict infection in patients with prior colonization? *J Hosp Infect* 2013; 84(4): 294-9.
63. Razazi, K., Derde, L. P., Verachten, M., Legrand, P., Lesprit, P. et al. Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2012; 38(11): 1769-78.
64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Ceftazidim/Avibactam [online]. Stand: 20.01.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8184/2022-01-20_AM-RL_Freistellung_Ceftazidim-Avibactam_R-001_TrG.pdf [Zugriff: 17.07.2024]. 2022.
65. Gilead Sciences Ireland UC. Cayston[®] 75 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler: Fachinformation [online]. Stand: 02.2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011965> [Zugriff: 17.07.2024]. 2023.
66. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation KEIMAX[®] 200 mg Kapseln, KEIMAX[®] 400 mg Kapseln [online]. Stand: 08.2013 [Zugriff: 18.01.2023]. 2013.
67. Pfizer. Investigator's Brochure. PF-07612577. Version 2.0. Stand: Juli 2022. 2022.

68. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin 9/2019. Ergänzung zur Empfehlung der KRINKO „Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen“ (2012) im Zusammenhang mit der von EUCAST neu definierten Kategorie „I“ bei der Antibiotika-Resistenzbestimmung: Konsequenzen für die Definition von MRGN [online]. Stand: 28.02.2019. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/09_19.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 17.07.2024]. 2019.

69. PFIZER PHARMA GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta®) - Modul 3A [online]. Stand: 22.04.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5754/2022_04_22_Modul3A_Ceftazidim_Avibactam.pdf [Zugriff: 05.07.2024]. 2022.

70. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). Abfrage im InEK Datenbrowser – Nebendiagnosen U81.40-U81.48 – Altersklasse ≥ 18 Jahre. Unterjährige Datenlieferung DRG Januar bis Dezember 2023 [online]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/> [Zugriff: 20.02.2024]. 2023.

71. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). Abfrage im InEK Datenbrowser – Nebendiagnosen U81.40-U81.48. Altersklasse ≥ 18 Jahre. Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023 [online]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/> [Zugriff: 20.02.2024]. 2022.

72. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). Abfrage im InEK Datenbrowser – Nebendiagnosen U81.40-U81.48. Altersklasse ≥ 18 Jahre. Datenlieferung DRG 2021 gruppiert nach 2022 [online]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/> [Zugriff: 20.02.2024]. 2021.

73. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). Abfrage im InEK Datenbrowser – Nebendiagnosen U81.40-U81.48. Altersklasse ≥ 18 Jahre. Datenlieferung DRG 2020 gruppiert nach 2021 [online]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/> [Zugriff: 20.02.2024]. 2020.

74. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). Abfrage im InEK Datenbrowser – Nebendiagnosen U81.40-U81.48. Altersklasse ≥ 18 Jahre. Datenlieferung DRG 2019 gruppiert nach 2020 [online]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/> [Zugriff: 26.04.2024]. 2019.

75. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). Abfrage im InEK Datenbrowser – Nebendiagnosen U81.40-U81.48 – weitere Nebendiagnosen Z.22.3, Z22.8, Z22.9. Altersklasse ≥ 18 Jahre. Unterjährige Datenlieferung DRG Januar bis Dezember 2023 [online]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/> [Zugriff: 20.02.2024]. 2023.

76. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). Abfrage im InEK Datenbrowser – Nebendiagnosen U81.40-U81.48 – weitere Nebendiagnosen Z.22.3, Z22.8, Z22.9. Altersklasse ≥ 18 Jahre. Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023 [online]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/> [Zugriff: 20.02.2024]. 2022.

77. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). Abfrage im InEK Datenbrowser – Nebendiagnosen U81.40-U81.48 – weitere Nebendiagnosen Z.22.3, Z22.8, Z22.9. Altersklasse ≥ 18 Jahre. Datenlieferung DRG 2021 gruppiert nach 2022 [online]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/> [Zugriff: 20.02.2024]. 2021.

78. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). Abfrage im InEK Datenbrowser – Nebendiagnosen U81.40-U81.48 – weitere Nebendiagnosen Z.22.3, Z22.8, Z22.9. Altersklasse ≥ 18 Jahre. Datenlieferung DRG 2020 gruppiert nach 2021 [online]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/> [Zugriff: 20.02.2024]. 2020.

79. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). Abfrage im InEK Datenbrowser – Nebendiagnosen U81.40-U81.48 – weitere Nebendiagnosen Z.22.3, Z22.8, Z22.9. Altersklasse ≥ 18 Jahre. Datenlieferung DRG 2019 gruppiert nach 2020 [online]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/> [Zugriff: 20.02.2024]. 2019.

80. PFIZER PHARMA GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta[®]) - Modul 3B [online]. Stand: 22.04.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5755/2022_04_22_Modul3B_Ceftazidim_Avibactam.pdf [Zugriff: 05.07.2024]. 2022.

81. PFIZER PHARMA GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta[®]) - Modul 3C [online]. Stand: 22.04.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5756/2022_04_22_Modul3C_Ceftazidim_Avibactam.pdf [Zugriff: 05.07.2024]. 2022.

82. PFIZER PHARMA GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta[®]) - Modul 3D [online]. Stand: 22.04.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5757/2022_04_22_Modul3D_Ceftazidim_Avibactam.pdf [Zugriff: 05.07.2024]. 2022.

83. PFIZER PHARMA GmbH. Epidemiologie - Ergebnistabellen zur Berechnung aller Anwendungsgebiete und Populationen. 2024.

84. PFIZER PHARMA GmbH. Beschreibung des epidemiologischen Modells zu Emblaveo. 2024.

85. Statistisches Bundesamt (Destatis). Datenbankabfrage. Durchschnittliche Bevölkerung 2023: Deutschland, Jahre, Nationalität, Geschlecht. Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=table&code=12411-0040&bypass=true&levelindex=1&levelid=1619682438765#abreadcrumb> [Zugriff: 02.07.2024]. 2024.

86. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2023. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) [online]. Stand: 07.05.2024. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf [Zugriff: 02.07.2024]. 2024.

87. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetz für einen fairen Kassenwettbewerb in der gesetzlichen Krankenversicherung (Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz - GKV-FGK) [online]. Stand: 22.03.2020. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/gesetze-und-verordnungen/detail/fairer-kassenwettbewerb-gesetz-gkv-fkg.html> [Zugriff: 17.07.2024]. 2020.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-21 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-14 bis 3-21 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Formelle Darstellung</i>				
ATM-AVI	Erwachsene Patient:innen mit HAP/VAP	Infusion alle 6 Std.	1	7- 14 Tage ^a
<i>Tatsächliches Einsatzgebiet</i>				
ATM-AVI	Erwachsene Patient:innen mit HAP/VAP aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen	Infusion alle 6 Std.	1	7- 14 Tage ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.				
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				
a: Die Dauer der Behandlung ist abhängig vom Schweregrad der Infektion, dem Pathogen/ den Pathogenen und dem klinischen und bakteriologischen Befund des Patient:innen. Basierend auf den Behandlungsdauern bei der Behandlung von cIAI und cUTI mit begrenzten Behandlungsoptionen wird hier gemäß Fachinformation eine Spanne von 5 bis maximal 14 Tagen angenommen, bei HAP/VAP mit begrenzten Behandlungsoptionen eine Spanne von 7 bis maximal 14 Tagen [1].				
ATM-AVI: Aztreonam-Avibactam; SGB: Sozialgesetzbuch.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

ATM-AVI steht als Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zur Verfügung. Die Infusionslösung (100 ml) wird kontinuierlich über 3 Stunden intravenös verabreicht. Die Behandlung sollte alle 6 Stunden wiederholt werden. Gemäß Fachinformation ist die Behandlungsdauer und -anzahl abhängig vom Schweregrad der Infektion, dem Pathogen bzw. der Pathogene und dem klinischen Befund der:s Patient:in. Wie in Tabelle 3-14 dargestellt existieren für den Einsatz von ATM-AVI zur Behandlung von cIAI zwei mögliche Behandlungssituationen. In seiner Rolle als Reserveantibiotikum wird ATM-AVI im Versorgungsalltag entsprechend den Grundsätzen des ABS nur bei Vorliegen von begrenzten Behandlungsoptionen eingesetzt - bei Verdacht auf, bzw. bei bestätigtem Vorliegen einer

Infektion durch aerobe gramnegative, insbesondere Carbapenem-resistente Erreger. Der Einsatz von ATM-AVI ohne begrenzte Behandlungsoptionen wird lediglich aus Gründen der formellen Vollständigkeit aufgeführt.

Behandlungsdauer für HAP/VAP ohne begrenzte Behandlungsoptionen (formelle Darstellung):

Gemäß Fachinformation beträgt die Behandlungsdauer 7 bis 14 Tage [1]

Behandlungsdauer für das tatsächliche Einsatzgebiet:

Basierend auf den Behandlungsdauern bei der Behandlung von cIAI und cUTI mit begrenzten Behandlungsoptionen wird hier gemäß Fachinformation eine Spanne von 5 bis maximal 14 Tagen angenommen, bei HAP/VAP mit begrenzten Behandlungsoptionen eine Spanne von 7 bis maximal 14 Tagen [1].

Es wird empfohlen, ATM-AVI für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei erwachsenen Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen nur nach Rücksprache mit einem Arzt mit entsprechender Erfahrung in der Behandlung von Infektionskrankheiten anzuwenden [1].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
<i>Formelle Darstellung</i>			
ATM-AVI	Erwachsene Patient:innen mit HAP/VAP	Infusion alle 6 Std.	7- 14 Tage
<i>Tatsächliches Einsatzgebiet^a</i>			
ATM-AVI	Erwachsene Patient:innen mit HAP/VAP aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen	Infusion alle 6 Std.	7- 14 Tage ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.			
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Siehe auch Modul 3A „Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsoptionen“.</p> <p>b: Die Dauer der Behandlung ist abhängig vom Schweregrad der Infektion, dem Pathogen/ den Pathogenen und dem klinischen und bakteriologischen Befund der Patient:innen. Basierend auf den Behandlungsdauern bei der Behandlung von cIAI, cUTI und HAP/VAP mit begrenzten Behandlungsoptionen wird hier eine Spanne von 7 bis maximal 14 Tagen angelegt [1].</p> <p>ATM-AVI: Aztreonam-Avibactam; cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection); cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection); HAP: nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia);</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient:in (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Formelle Darstellung</i>				
ATM-AVI	Erwachsene Patient:innen mit HAP/VAP	7-14 Tage	Initialdosis: 2,0g/0,67 g Erhaltungsdosis: 1,5g/0,5g	Initialdosis: 2 Durchstechflaschen á 1,5g/0,5g ^{a,b} Erhaltungsdosis: 27 Durchstechflaschen á 1,5g/0,5g bis 55 Durchstechflaschen á 1,5g/0,5g bis ^b
<i>Tatsächliches Einsatzgebiet</i>				
ATM-AVI	Erwachsene Patient:innen mit HAP/VAP aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen	7-14 Tage	Initialdosis: 2,0g/0,67 g Erhaltungsdosis: 1,5g/0,5g	Initialdosis: 2 Durchstechflaschen á 1,5g/0,5g ^{a,b} Erhaltungsdosis: 27 Durchstechflaschen á 1,5g/0,5g bis 55 Durchstechflaschen á 1,5g/0,5g bis ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.				
<p>.a: Berücksichtigung von Verwurf, da jede Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch gedacht ist. b: Verbrauch Durchstechflaschen c: Siehe auch Modul 3A „Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsoptionen“. ATM-AVI: Aztreonam-Avibactam, SGB: Sozialgesetzbuch;</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Formelle Darstellung

ATM-AVI wird gemäß Fachinformation für die Behandlung von HAP/VAP bei erwachsenen Patient:innen mit einer einmaligen Initialdosierung von 2 g Aztreonam und 0,67 g Avibactam als dreistündige Infusion gestartet und anschließend 7 – 14 Tage alle 6 Stunden als Infusion von 1,5g Aztreonam und 0,5 g Avibactam verabreicht [1]. Daraus ergibt sich an Tag 1 ein Verbrauch von 5 Durchstechflaschen (2 Durchstechflaschen für die Initialdosis gefolgt von 3 weiteren Durchstechflaschen über Tag 1 für die Erhaltungsdosis) sowie ein Verbrauch von jeweils 4 Durchstechflaschen pro Tag für die Erhaltungsdosis an allen anderen Tagen. Dies entspricht bei einer Behandlungsdauer von 7 bis 14 Tagen einem Gesamtverbrauch von 29 bis 57 Durchstechflaschen.

Tatsächliches Einsatzgebiet

ATM-AVI wird gemäß Fachinformation für die Behandlung von HAP/VAP aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei erwachsenen Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen mit einer einmaligen Initialdosierung von 2 g Aztreonam und 0,67 g Avibactam als dreistündige Infusion gestartet und anschließend 7 – 14 Tage alle 6 Stunden als Infusion von 1,5g Aztreonam und 0,5 g Avibactam verabreicht [1]. Daraus ergibt sich an Tag 1 ein Verbrauch von 5 Durchstechflaschen (2 Durchstechflaschen für die Initialdosis gefolgt von 3 weiteren Durchstechflaschen über Tag 1 für die Erhaltungsdosis) sowie ein Verbrauch von jeweils 4 Durchstechflaschen pro Tag für die Erhaltungsdosis an allen anderen Tagen. Dies entspricht bei einer Behandlungsdauer von 7 bis 14 Tagen einem Gesamtverbrauch von 29 bis 57 Durchstechflaschen.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel		
ATM-AVI	2.350,25 € ^a Emblaveo Pulver 1,5g/0,5g (10 Durchstechflaschen) PZN: 19222855	2.350,25 € ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.		
Stand: August 2024		
a: Klinik-Einkaufspreis inklusive 19 % Mehrwertsteuer.		
ATM-AVI: Aztreonam-Avibactam; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch;		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

ATM-AVI ist ausschließlich im Rahmen einer stationären Behandlung vorgesehen und wird daher nur über Krankenhausapotheken und krankenhausbefördernde Apotheken vertrieben. Der Einkaufspreis einer Packung mit 10 Durchstechflaschen à 1,5g/0,5g ATM-AVI für Kliniken beträgt inklusive 19 % Mehrwertsteuer 2.350,25 €.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie

dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Formelle Darstellung				
ATM-AVI	Erwachsene Patient:innen mit HAP/VAP	Keine	-	-
Tatsächliches Einsatzgebiet^a				
ATM-AVI	Erwachsene Patient:innen mit HAP/VAP aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen	Keine	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.				
a: Siehe auch Modul 3A „Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsoptionen“. ATM-AVI: Aztreonam-Avibactam; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im 3.3.1 angegeben) heran.

In der Fachinformation von ATM-AVI wird keine regelhafte Anwendung von zusätzlichen Behandlungen im Zusammenhang mit der Therapie von ATM-AVI beschrieben. Somit fallen in der Regel keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. Allerdings sind bei vermuteter

oder bestätigter Beteiligung von grampositiven Erregern oder von gramnegativen Erregern, für die keine Wirksamkeit von ATM-AVI zu erwarten ist, am Infektionsprozess entsprechende Kombinationstherapien anzuwenden. Insoweit zusätzliche Leistungen der GKV im Rahmen des zu bewertenden Arzneimittels ATM-AVI notwendig sind, werden diese als Bestandteil der Fallpauschalen nach den entsprechenden aG-DRG von den behandelnden Kliniken erbracht und von den Krankenkassen erstattet. Leistungen der Krankenhäuser werden damit - weitestgehend unabhängig vom patientenindividuellen Leistungsrahmen - pauschal vergütet. Zusätzliche Ausgaben fallen für die Krankenkassen nur an, wenn für dieses Arzneimittel eine zusätzliche Vergütung rechtlich möglich ist. Dies setzt voraus, dass für das Arzneimittel einem NUB-Antrag stattgegeben oder ein Zusatzentgelt auf Bundesebene oder auf Krankenhausebene vereinbart wird. Dies ist bei ATM-AVI nicht der Fall. Folglich werden die zusätzlich anfallenden Leistungen bei der Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel ATM-AVI in der Klinik im Rahmen der entsprechenden aG-DRG abgerechnet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend.	-
GKV: gesetzliche Krankenversicherung.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient:in pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
<i>Formelle Darstellung</i>			
ATM-AVI	Erwachsene Patient:innen mit HAP/VAP	Keine	0,00 €
<i>Tatsächliches Einsatzgebiet^a</i>			
ATM-AVI	Erwachsene Patient:innen mit HAP/VAP aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen	Keine	0,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.			
a: Siehe auch Modul 3A „Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsoptionen“.			
ATM-AVI: Aztreonam-Avibactam; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr in € ^{a,b}	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient:in pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro ^{a,b}
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Formelle Darstellung</i>					
ATM-AVI	Erwachsene Patient:innen mit HAP/VAP	6.815,73 €-13.396,43 €	0,00 €	0,00 €	6.815,73 €-13.396,43 €
<i>Tatsächliches Einsatzgebiet</i>					
ATM-AVI	Erwachsene Patient:innen mit HAP/VAP aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen	6.815,73 €-13.396,43 €	0,00 €	0,00 €	6.815,73 €-13.396,43 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.					
<p>a: Ausgehend von einem Behandlungszyklus pro Jahr und auf Grundlage des Klinik-Einkaufspreises inklusive 19 % Mehrwertsteuer</p> <p>b: Die Durchstechflaschen sind zum einmaligen Gebrauch gedacht [1] 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> <p>c: Siehe auch Modul 3A „Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsoptionen“.</p> <p>ATM-AVI: Aztreonam-Avibactam GKV: gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch.</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser

Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

ATM-AVI erfüllt die Kriterien des RKI und des BfArM zur Anerkennung des Reservestatus und wurde vom G-BA als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V anerkannt [2]. Damit ist durch den G-BA-Bescheid zum Reservestatus offiziell für Deutschland bestätigt, dass ATM-AVI in der klinischen Praxis nur für die begrenzte Behandlungssituation mit aeroben, gramnegativen, multiresistenten Erregern eingesetzt werden soll, die das Reserveantibiotikum ATM-AVI bedürfen. Entsprechend dieser Einstufung sowie unter Berücksichtigung geltender Leitlinien, wird ATM-AVI in der klinischen Praxis nur streng restriktiv und im Rahmen von ABS-Programmen eingesetzt. Dies fordert auch die deutsch-österreichische S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotikaawendungen im Krankenhaus“, in der Strategien und Aktivitäten im Rahmen der Anwendung von ABS-Programmen beschrieben werden (siehe hierzu auch Abschnitte 3.4.5) [3].

ATM-AVI als Reserveantibiotikum für komplizierte Infektionen ist für die stationäre Therapie vorgesehen. ATM-AVI wird daher ausschließlich als Klinikpackung und nur über Krankenhausapotheken oder krankenhausbefördernde Apotheken vertrieben.

Medizinische Gründe für die Nicht-Behandlung von Patient:innen mit ATM-AVI sind durch die Kontraindikationen gegeben. Diese sind Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile, sowie vorausgegangene schwere Überempfindlichkeitsreaktion (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen jegliche andere Art von Beta-Lactam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Monobactame oder Carbapeneme) [1].

In der pivotalen Studie REVISIT, in der Patient:innen mit Infektionen aufgrund multiresistenter Erreger enthalten waren, brachen 3,6 % der Patient:innen unter einer Therapie mit ATM-AVI die Therapie ab [4]. Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Therapie mit ATM-AVI im Versorgungsalltag existieren jedoch nicht, sodass hierzu keine Angaben gemacht werden können [1].

Daten zu Patientenpräferenzen unter einer Therapie mit ATM-AVI im Versorgungsalltag liegen nicht vor.

ATM-AVI wird als Reserveantibiotikum nur im Ausnahmefall, d. h. bei Verdacht auf oder bestätigtem Vorliegen einer HAP/VAP, verursacht durch multiresistente Erreger, eingesetzt, für die ATM-AVI eine Wirksamkeit zeigt. Bei Vorliegen bestimmter Faktoren gemäß einer patientenindividuellen Therapie können eventuell auch andere antibiotische Therapien statt ATM-AVI eingesetzt werden. Die Anwendung soll streng kontrolliert und im Rahmen von ABS-Programmen zur Erhaltung seiner Wirksamkeit und der Vermeidung von Resistenzentwicklung, überwacht werden (siehe Abschnitt 3.2) [5, 6].

Daher kommt ATM-AVI nur bei einem Teil der Zulassungspopulation zum Einsatz, d. h. nur bei einem Teil der Erwachsenen mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Durch Therapieabbrüche und Kontraindikationen werden keine wesentlichen Änderungen in den Jahrestherapiekosten bezüglich der erwarteten Versorgungsanteile erwartet. Nur ein Teil der Patient:innen mit HAP/VAP wird tatsächlich mit ATM-AVI behandelt, nämlich nur Patienten mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger, deren Behandlungsoptionen begrenzt sind und die daher auf die Behandlung mit einem Reserveantibiotikum angewiesen sind. Zudem müssen bei einer patientenindividuellen Therapie eventuell auch andere antibiotische Therapien eingesetzt werden, so dass ATM-AVI nur bei einem Teil der Patienten mit HAP/VAP durch Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen eingesetzt wird.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben aus diesem Abschnitt beruhen auf der Fachinformation zu ATM-AVI. Die Kosten für Abschnitt 3.3.3 wurden gemäß Herstellerangaben gelistet.

Die Berechnung der Kosten kann der beigelegten Datei entnommen werden [7].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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.

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Emblaveo® 1,5 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 04.2024. URL: <https://www.pfizerpro.de/files/Emblaveo-15g05g-Pulver-fuer-ein-Konzentrat-zur-Herstellung-einer-Infusionslsung.pdf> [Zugriff: 16.07.2024]. 2024.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bescheid des Gemeinsamen Bundesausschusses über den Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen Reservestatus gemäß § 35a Absatz 1c SGB V für die Wirkstoffkombination Aztreonam/Avibactam. Stand: 04.04.2024. 2024.

3. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI). S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF Registernummer 092/001 – update 2018 [online]. Stand: 31.01.2019. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/092-0011_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02-abgelaufen.pdf [Zugriff: 17.07.2024]. 2019.

4. Pfizer. A Phase 3 Prospective, Randomized, Multicenter, Open-Label, Central Assessor Blinded, Parallel Group, Comparative Study to Determine the Efficacy, Safety and Tolerability of Aztreonam Avibactam (ATM-AVI) ± Metronidazole (MTZ) Versus Meropenem ± Colistin (MER ± COL) for the Treatment of Serious Infections due to Gram Negative Bacteria, Including Metallo β -Lactamase (MBL) Producing Multidrug Resistant Pathogens, for Which There are Limited or no Treatment Options. Study Number: C3601002 (D4910C00004); Final Full Clinical Study Report. Stand: 30.06.2023. 2023.

5. World Health Organization (WHO). The selection and use of essential medicines (2023). Report of the WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, 2023 (including the 23rd WHO Model List of Essential Medicines and the 9th WHO Model List of Essential Medicines for Children) [online]. Stand: 22.04.2024. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240089266> [Zugriff: 17.07.2024]. 2024.

6. World Health Organization (WHO). WHO Model List of Essential Medicines - 23st List [online]. Stand: 26.07.2023. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02> [Zugriff: 17.07.2024]. 2023.

7. PFIZER PHARMA GmbH. Berechnung der Kosten für Emblaveo. 2024.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Abschnitte zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von ATM-AVI entnommen [1].

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Es wird empfohlen, Emblaveo für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen nur nach Rücksprache mit einem Arzt mit entsprechender Erfahrung in der Behandlung von Infektionskrankheiten anzuwenden.

Dosierung

Dosierung bei Erwachsenen mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance (CrCl) > 50 ml/min

Tabelle 3-22 zeigt die empfohlene intravenöse Dosis bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) >50 ml/min. Auf eine einmalige Aufsättigungsdosis folgen Erhaltungsdosen, die mit dem nächsten Dosierungsintervall beginnen.

Tabelle 3-22: Empfohlene intravenöse Dosierung nach Art der Infektion bei erwachsenen Patienten mit CrCl_a > 50 ml/min

Art der Infektion	Dosis Aztreonam/ Avibactam		Infusionsdauer	Dosierungsintervall	Dauer der Behandlung
	Aufsättigung	Erhaltung			
cIAI ^b	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 Stunden	Alle 6 Stunden	5 – 10 Tage
HAP, einschließlich VAP	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 Stunden	Alle 6 Stunden	7 – 14 Tage
cUTI, einschließlich Pyelonephritis	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 Stunden	Alle 6 Stunden	5 – 10 Tage
Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 Stunden	Alle 6 Stunden	Die Dauer hängt vom Infektionsort ab und kann bis zu 14 Tage fortgesetzt werden

^a Mittels Cockcroft-Gault-Formel berechnet.
^b Anzuwenden in Kombination mit Metronidazol, wenn erwiesen ist oder vermutet wird, dass anaerobe Erreger am Infektionsprozess beteiligt sind.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (geschätzte CrCl > 50 bis ≤ 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Tabelle 3-23 zeigt die empfohlenen Dosisanpassungen für Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min. Auf eine einmalige Aufsättigungsdosis folgen Erhaltungsdosen, die mit dem nächsten Dosierungsintervall beginnen.

Tabelle 3-23: Empfohlene Dosierung für Patienten mit einer geschätzten CrCl \leq 50 ml/min

Geschätzte CrCl (ml/min) ^a	Dosis Aztreonam/ Avibactam ^b		Infusionsdauer	Dosierungsintervall
	Aufsättigung	Erhaltung		
> 30 bis \leq 50	2 g/0,67 g	0,75 g/0,25 g	3 Stunden	Alle 6 Stunden
> 15 bis \leq 30	1,35 g/0,45 g	0,675 g/0,225 g	3 Stunden	Alle 8 Stunden
\leq 15 ml/min, unter intermittierender Hämodialyse ^{c,d}	1 g/0,33 g	0,675 g/0,225 g	3 Stunden	Alle 12 Stunden

^a Mittels Cockcroft-Gault-Formel berechnet.
^b Die Dosierungsempfehlungen basieren auf pharmakokinetischer Modellierung und Simulation.
^c Sowohl Aztreonam als auch Avibactam werden durch Hämodialyse entfernt. An Hämodialyse-Tagen sollte Emblaveo nach Beendigung der Hämodialyse verabreicht werden.
^d Aztreonam/ Avibactam sollte nicht bei Patienten mit einer CrCl \leq 15 ml/min angewendet werden, es sei denn, es wird eine Hämodialyse oder eine andere Form der Nierenersatztherapie eingeleitet.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird eine engmaschige Überwachung der geschätzten Kreatinin-Clearance empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um Empfehlungen zur Dosisanpassung für Patienten zu geben, die sich einer anderen Nierenersatztherapie als einer Hämodialyse unterziehen (z. B. kontinuierliche venovenöse Hämofiltration oder Peritonealdialyse). Patienten, die eine kontinuierliche Nierenersatztherapie (Continuous Renal Replacement Therapy, CRRT) erhalten, benötigen eine höhere Dosis als Patienten unter Hämodialyse. Bei Patienten, die eine kontinuierliche Nierenersatztherapie erhalten, sollte die Dosis in Abhängigkeit von der CRRT-Clearance (CLCRRT in ml/min) angepasst werden.

Leberfunktionseinschränkung

Bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Emblaveo bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung. Emblaveo wird als intravenöse Infusion über 3 Stunden verabreicht. Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen jegliche andere Gruppe von Beta-Lactam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Cephalosporine oder Carbapeneme).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)***Überempfindlichkeitsreaktionen***

Vor Therapiebeginn sollte festgestellt werden, ob der Patient Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Aztreonam oder andere Beta-Lactam-Antibiotika in der Anamnese aufweist. Emblaveo ist kontraindiziert bei Patienten, bei denen in der Anamnese schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auf Beta-Lactam-Antibiotika aufgetreten sind (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Zudem sollte Aztreonam/Avibactam bei Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen jeglicher Art gegen andere Beta-Lactam-Antibiotika in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden. Im Falle des Auftretens von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Behandlung mit Emblaveo unverzüglich beendet werden und es sind geeignete Notfallmaßnahmen einzuleiten.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird während der Behandlung mit Emblaveo eine engmaschige Überwachung empfohlen. Aztreonam und Avibactam werden vorwiegend über die Nieren ausgeschieden, daher sollte die Dosis entsprechend dem Grad der Nierenfunktionsstörung reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Nach der Anwendung von Aztreonam wurden bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung und im Zusammenhang mit einer Beta-Lactam-Überdosierung gelegentlich neurologische Folgeerkrankungen (z. B. Enzephalopathie, Verwirrtheit, Epilepsie, Bewusstseinsstörung, Bewegungsstörungen) berichtet (siehe Abschnitt 4.9 der Fachinformation).

Eine gleichzeitige Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln (z. B. Aminoglykosiden) kann die Nierenfunktion nachteilig beeinflussen. Bei Patienten mit einer sich verändernden Nierenfunktion sollte die CrCl überwacht und die Dosis von Emblaveo entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Leberfunktionseinschränkung

Bei der Anwendung von Emblaveo wurden erhöhte Leberenzyme beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkung wird während der Behandlung mit Emblaveo eine engmaschige Überwachung empfohlen.

Limitationen der klinischen Daten

Die Anwendung von Aztreonam/ Avibactam zur Behandlung von Patienten mit cIAI, HAP, einschließlich VAP, und cUTI, einschließlich Pyelonephritis, basiert auf Erfahrungen mit Aztreonam allein, pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Analysen von Aztreonam/ Avibactam und auf begrenzten Daten aus der randomisierten klinischen Studie an 422 Erwachsenen mit cIAI oder HAP/VAP.

Die Anwendung von Aztreonam/ Avibactam zur Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gramnegativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen basiert auf pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Analysen von Aztreonam/ Avibactam und auf begrenzten Daten aus der randomisierten klinischen Studie an 422 Erwachsenen mit cIAI oder

HAP/VAP (darunter 17 Patienten mit Carbapenem-resistenten [Meropenem-resistenten] Erregern, die mit Emblaveo behandelt wurden) sowie auf der randomisierten klinischen Studie an 15 Erwachsenen (darunter 12 Patienten, die mit Emblaveo behandelt wurden) mit schweren Infektionen aufgrund Metallo-Beta-Lactamase(MBL)-produzierender Gram-negativer Bakterien (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Wirkspektrum von Aztreonam/Avibactam

Aztreonam hat eine geringe oder keine Wirkung gegen die meisten *Acinetobacter* spp., Grampositiven Erreger und Anaerobier (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1 der Fachinformation). Zusätzliche antibakterielle Wirkstoffe sollten angewendet werden, wenn erwiesen ist oder vermutet wird, dass diese Erreger am Infektionsprozess beteiligt sind.

Das inhibitorische Spektrum von Avibactam beinhaltet viele der Enzyme, die Aztreonam inaktivieren, einschließlich Beta-Lactamasen der Ambler-Klassen A und C. Avibactam inhibiert keine Enzyme der Klasse B (Metallo-Beta-Lactamasen) und kann nicht viele Enzyme der Klasse D inhibieren. Aztreonam ist im Allgemeinen stabil gegenüber einer Hydrolyse durch Enzyme der Klasse B (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Clostridioides difficile-assoziierte Diarrhö

Im Zusammenhang mit Aztreonam wurde über *Clostridioides (C.) difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD) und pseudomembranöse Kolitis berichtet, deren Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich reichen kann. Diese Diagnose sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen eine Diarrhö während oder nach der Anwendung von Emblaveo auftritt (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Es sollte ein Abbruch der Behandlung mit Emblaveo und die Einleitung einer spezifischen Therapie gegen *C. difficile* in Betracht gezogen werden. Peristaltik-hemmende Arzneimittel sollten nicht verabreicht werden.

Nicht-empfindliche Erreger

Die Anwendung von Emblaveo kann ein übermäßiges Wachstum nicht-empfindlicher Erreger zur Folge haben, was eine Unterbrechung der Behandlung oder andere geeignete Maßnahmen erforderlich machen kann.

Verlängerung der Prothrombinzeit/erhöhte Wirkung oraler Antikoagulanzen

Bei Patienten, die Aztreonam erhalten, wurde eine Verlängerung der Prothrombinzeit berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei der gleichzeitigen Verschreibung oraler Antikoagulanzen ist eine geeignete Überwachung durchzuführen und die Dosis bei Bedarf anzupassen, um den gewünschten Grad an Antikoagulation aufrecht zu erhalten.

Beeinträchtigung serologischer Untersuchungen

Während der Behandlung mit Aztreonam kann es zur Entwicklung eines positiven direkten oder indirekten Coombs-Tests (direkter oder indirekter Antiglobulintest) kommen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält ca. 44,6 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 2,2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Emblaveo kann mit natriumhaltigen Lösungen verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6). Dies sollte im Hinblick auf die Gesamt-Natriummenge aus allen Quellen, die dem Patienten verabreicht werden, berücksichtigt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

Aztreonam und Avibactam sind *in-vitro* Substrate der organischen Anionentransporter OAT1 und OAT3 was zur aktiven Aufnahme aus dem Blutkompartiment beitragen und damit die Ausscheidung über die Nieren beeinflussen kann. Probenecid (ein potenter OAT-Inhibitor) inhibiert die Aufnahme von Avibactam *in-vitro* um 56 % bis 70 % und hat daher bei gleichzeitiger Gabe das Potenzial, die Eliminierung von Avibactam zu verändern. Da keine klinische Studie zu Wechselwirkungen von Aztreonam/ Avibactam und Probenecid durchgeführt wurde, wird die gleichzeitige Anwendung zusammen mit Probenecid nicht empfohlen.

Aztreonam wird nicht über Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert. *In-vitro* zeigte Avibactam innerhalb des klinisch relevanten Expositionsbereichs keine signifikante Inhibition von Cytochrom-P450-Enzymen und keine Cytochrom-P450-Induktion. *In-vitro* bewirkt Avibactam innerhalb des klinisch relevanten Expositionsbereichs keine Inhibition der wichtigsten renalen oder hepatischen Transporter; daher wird das Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen durch diese Mechanismen als gering betrachtet.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Aztreonam oder Avibactam bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit Aztreonam ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Tierexperimentelle Studien mit Avibactam haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt ohne den Nachweis teratogener Auswirkungen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Aztreonam/Avibactam sollte während der Schwangerschaft nur bei eindeutiger Indikation angewendet werden und wenn der Nutzen für die Mutter das Risiko für das Kind überwiegt.

Stillzeit

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 Aztreonam/Avibactam verzichtet werden soll / die Behandlung mit Aztreonam/Avibactam zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Aztreonam/ Avibactam auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien mit Aztreonam oder Avibactam geben keinen Hinweis auf schädigende Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

Es können Nebenwirkungen (z. B. Schwindelgefühl) auftreten, die möglicherweise einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Eine Überdosierung kann Enzephalopathie, Verwirrtheit, Epilepsie, Bewusstseinsstörungen und Bewegungsstörungen verursachen, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Falls notwendig, können Aztreonam und Avibactam teilweise durch Hämodialyse entfernt werden. Während einer 4-stündigen Hämodialyse-Sitzung wird die Aztreonam-Dosis zu 38 % und die Avibactam-Dosis zu 55 % entfernt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Abschnitte zu den Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurden Anhang II B/C der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC) von ATM-AVI entnommen [2].

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2) (siehe 3.4.1).

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen***Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports, PSURs)***

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ein Annex IV zum EPAR von ATM-AVI liegt nicht vor. Die folgenden Abschnitte zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels wurden Anhang II D der SmPC (EPAR – Product Information) von ATM-AVI entnommen [2].

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-

Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der RMP benennt die im Folgenden aufgeführten Risiken und entsprechenden Maßnahmen zur Risikominimierung [3].

Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

Wichtige Risiken von ATM-AVI sind Risiken, die spezielle Risikomanagementaktivitäten zur weiteren Untersuchung oder Minimierung des Risikos erfordern, damit das Arzneimittel sicher verabreicht werden kann. Wichtige Risiken können als identifiziert oder potentiell betrachtet werden. Identifizierte Risiken sind Bedenken, für die hinreichende Belege für einen Zusammenhang mit der Anwendung von ATM-AVI vorliegen.

Potentielle Risiken sind Bedenken, bei denen ein Zusammenhang mit der Anwendung dieses Arzneimittels auf Grundlage der verfügbaren Daten möglich ist, dieser Zusammenhang aber bisher noch nicht erwiesen ist und weiterer Bewertung bedarf. Fehlende Informationen beziehen sich auf Informationen zur Sicherheit des Arzneimittels, die derzeit fehlen und noch erhoben werden müssen (z. B. zur Langzeitanwendung des Arzneimittels).

Tabelle 3-24: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Information

Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potentielle Risiken	Keine
Fehlende Information	Keine

ATM und AVI sind bekannte Wirkstoffe mit bekannten Sicherheitsprofilen. Die vorgelegten klinischen Sicherheitsdaten werfen keine neuen Sicherheitsbedenken für die Kombination auf.

Es wird darauf hingewiesen, dass für die Kombination CAZ/AVI in fester Dosierung folgende Sicherheitsbedenken bestehen:

Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken für die Kombination CAZ/AVI in fester Dosierung

Wichtige identifizierte Risiken	<i>C. difficile</i> -assoziierte Diarrhoe Anaphylaxie und andere Überempfindlichkeitsreaktionen
Wichtige potentielle Risiken	Superinfektion (bakteriell oder pilzbedingt) Entwicklung bakterieller Resistenz
Fehlende Information	Exposition während der Stillzeit Exposition während der Schwangerschaft Vorbestehende erhebliche Beeinträchtigung der Leberfunktion Vorbestehende schwere Nierenschädigung einschließlich Erfahrung mit Hämodialyse/Peritonealdialyse und anderen Nierenersatztherapien Exposition immungeschwächter Personen

Pharmakovigilanz-Plan

Zu den routinemäßigen Aktivitäten zur Erkennung von Signalen für ATM-AVI gehören die routinemäßige und spezifische Überprüfung von unerwünschten Ereignissen im Einklang mit den AESI.

Sowohl für Avibactam/Ceftazidim als auch für Aztreonam sind keine zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten laufend. Es sind keine zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten für Emblaveo erforderlich.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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 [4].

Im AWG „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 Patientinnen und Patienten mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten beschränkt ist [4]. 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 Patienten 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 [5].

Die Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen (Abschnitt 4.1. der Fachinformation) [1]. Demnach soll ATM-AVI entsprechend Leitlinien als Reserveantibiotikum nur restriktiv verordnet werden. Die deutsch-österreichische S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotikaaanwendungen im Krankenhaus“ beschreibt Strategien und Aktivitäten von ABS-Programmen [6].

Die Verschreibung von ATM-AVI ist auf Ärzte beschränkt, die über infektiologische Erfahrung verfügen (Abschnitt 4.2 der Fachinformation) [1].

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

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung basieren auf der Fachinformation, der SmPC und dem EPAR sowie den darin enthaltenen Informationen zum RMP, der für die Überwachung der Behandlung mit ATM-AVI implementiert ist.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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.

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Emblaveo® 1,5 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 04.2024. URL: <https://www.pfizerpro.de/files/Emblaveo-15g05g-Pulver-fuer-ein-Konzentrat-zur-Herstellung-einer-Infusionslsung.pdf> [Zugriff: 16.07.2024]. 2024.

2. Pfizer Europe MA EEIG. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS [online]. Stand: 04.2024. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240422162367/anx_162367_de.pdf [Zugriff: 05.05.2024]. 2024.

3. European Medicines Agency (EMA). Emblaveo: EPAR Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/006113/0000 [online]. Stand: 21.03.2024. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/emblaveo-epar-public-assessment-report_en.pdf [Zugriff: 17.07.2024]. 2024.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bescheid des Gemeinsamen Bundesausschusses über den Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen Reservestatus gemäß § 35a Absatz 1c SGB V für die Wirkstoffkombination Aztreonam/Avibactam. Stand: 04.04.2024. 2024.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung: Änderung des fünften Kapitels – Verfahren zur Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) wegen Reservestatus – Reserveantibiotikum [online]. Stand: 01.04.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7430/2021-04-01_VerfO_Reserveantibiotikum_TrG.pdf [Zugriff: 25.02.2024]. 2021.

6. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI). S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF Registernummer 092/001 – update 2018 [online]. Stand: 31.01.2019. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/092-0011_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02-abgelaufen.pdf [Zugriff: 17.07.2024]. 2019.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-26 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
-	-	-	-

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation von ATM-AVI hat den Stand April 2024 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-26, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-26 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Emblaveo® 1,5 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 04.2024. URL: <https://www.pfizerpro.de/files/Emblaveo-15g05g-Pulver-fuer-ein-Konzentrat-zur-Herstellung-einer-Infusionslsung.pdf> [Zugriff: 16.07.2024]. 2024.