

# Aztreonam/Avibactam (bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

Bewertung gemäß § 35a Abs. 1c SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: G24-21

Version: 1.0

Stand: 26.11.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1887

DOI: 10.60584/G24-21

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Aztreonam/Avibactam (bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1c SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

02.09.2024

## Interne Projektnummer

G24-21

## DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/G24-21>

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Siegburger Str. 237  
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aztreonam/Avibactam (bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1c SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/G24-21>.

### **Schlagwörter**

Aztreonam, Avibactam, Nosokomiale Pneumonie, Intraabdominale Infektionen, Harnwegsinfektionen, Bakteriämie, Gramnegative bakterielle Infektionen, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

### **Keywords**

Aztreonam, Avibactam, Healthcare-Associated Pneumonia, Intraabdominal Infections, Urinary Tract Infections, Bacteremia, Gram-Negative Bacterial Infections, Health Care Costs, Epidemiology

**Medizinisch-fachliche Beratung**

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Katharina Frangen
- Stefan Kobza
- Dominik Schierbaum
- Anja Schwalm

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>vii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>viii</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Anwendungsgebiete.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Verlauf des Projekts.....</b>	<b>1</b>
<b>1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Reserveantibiotika.....</b>	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>3</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet A: Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger .....</b>	<b>4</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>4</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	4
3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	4
3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	6
3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	8
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)....</b>	<b>8</b>
3.2.1 Behandlungsdauer.....	8
3.2.2 Verbrauch .....	9
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	9
3.2.5 Jahrestherapiekosten .....	9
3.2.6 Versorgungsanteile.....	9
<b>4 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet B: cIAI .....</b>	<b>10</b>
<b>4.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>10</b>
4.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
4.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	10
4.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	10
4.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	12
4.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	14

<b>4.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)..</b>	<b>14</b>
4.2.1	Behandlungsdauer.....	14
4.2.2	Verbrauch .....	14
4.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels .....	14
4.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	15
4.2.5	Jahrestherapiekosten .....	15
4.2.6	Versorgungsanteile.....	15
<b>5</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet C: cUTI, einschließlich Pyelonephritis.....</b>	<b>16</b>
<b>5.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>16</b>
5.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
5.1.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	16
5.1.2.1	Beschreibung des Vorgehens des pU .....	16
5.1.2.2	Bewertung des Vorgehens des pU.....	18
5.1.2.3	Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten .....	20
<b>5.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)..</b>	<b>20</b>
5.2.1	Behandlungsdauer.....	20
5.2.2	Verbrauch .....	20
5.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels .....	21
5.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	21
5.2.5	Jahrestherapiekosten .....	21
5.2.6	Versorgungsanteile.....	21
<b>6</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet D: HAP, einschließlich VAP .....</b>	<b>22</b>
<b>6.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 D, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>22</b>
6.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	22
6.1.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	22
6.1.2.1	Beschreibung des Vorgehens des pU .....	22
6.1.2.2	Bewertung des Vorgehens des pU.....	24
6.1.2.3	Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten .....	26
<b>6.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 D, Abschnitt 3.3)..</b>	<b>26</b>
6.2.1	Behandlungsdauer.....	26
6.2.2	Verbrauch .....	26
6.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels .....	27
6.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	27

6.2.5	Jahrestherapiekosten .....	27
6.2.6	Versorgungsanteile.....	27
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>28</b>
<b>7.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete .....</b>	<b>28</b>
<b>7.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>28</b>
<b>7.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>29</b>
<b>7.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die GKV .....</b>	<b>30</b>
<b>8</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>31</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet A).....	5
Tabelle 2: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet B).....	11
Tabelle 3: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet C).....	17
Tabelle 4: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet D) .....	23
Tabelle 5: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiete A, B, C und D).....	29
Tabelle 6: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient (Anwendungsgebiete A, B, C und D) bezogen auf 1 Jahr .....	30

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
4MRGN	multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen
BM-DB	Krankenhaus-Benchmarking-Datenbank
cIAI	komplizierte intraabdominelle Infektion
cUTI	komplizierte Harnwegsinfektion
DADB	Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HAP	nosokomiale Pneumonie
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
VAP	beatmungsassoziierte Pneumonie

## 1 Hintergrund

### 1.1 Anwendungsgebiete

Aztreonam/Avibactam ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen (Anwendungsgebiet A), von komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI) (Anwendungsgebiet B), von komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis (Anwendungsgebiet C) sowie der nosokomialen Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP) (Anwendungsgebiet D).

### 1.2 Verlauf des Projekts

Aztreonam/Avibactam ist ein Reserveantibiotikum im Sinne des § 35a Abs. 1c Satz 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V [1]. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) wurde daher von der Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V freigestellt [1].

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten. Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.09.2024 übermittelt.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

Im Folgenden werden die Bewertungen für das jeweilige Anwendungsgebiet getrennt dargestellt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### **1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Reserveantibiotika**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Reserveantibiotika. Sie wird u. a. auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

## **2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Gemäß § 35a Abs. 1c SGB V gilt der Zusatznutzen eines Reserveantibiotikums, für das der G-BA eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beschlossen hat, als belegt. Ggf. werden vom G-BA außerdem Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung adressiert. Daher sind die Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung nicht Gegenstand dieses Berichts.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet A: Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt die Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation besteht im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß der Fachinformation aus erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen. Dabei sind „die offiziellen Richtlinien“ für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen [2]. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass Aztreonam/Avibactam als Reserveantibiotikum eingeordnet wurde [3]. Der pU leitet daraus ab, dass die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet zusätzlich auf solche Infektionen begrenzt ist, die den Einsatz von Aztreonam/Avibactam als Reserveantibiotikum erfordern. Diese Charakterisierung ist weitgehend nachvollziehbar und wird vor dem Hintergrund des Vorgehens des pU zur Herleitung der Patientenzahlen in Abschnitt 3.1.2.2 näher adressiert und bewertet.

##### **3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

###### **3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet A)

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Fall- bzw. Patientenzahl <sup>a</sup> )
1	Fälle <sup>a</sup> im Jahr 2023 in stationärer Behandlung mit Nebendiagnose Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN	–	6669
2	Fälle <sup>a</sup> aus Schritt 1 abzüglich Keimträgerinnen bzw. Keimträger <sup>b</sup>	–	2765
3	Umrechnung von Fallzahlen auf Patientenzahlen <sup>a</sup>	89,3 <sup>c</sup>	2469
4	Patientinnen und Patienten <sup>a</sup> in der GKV-Zielpopulation	87,9	2170

a. Je Patientin bzw. Patient können mehrere Fälle im Jahr 2023 aufgetreten sein. Die in Schritt 3 angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten ist daher niedriger als die in Schritt 2 angegebene Anzahl der Fälle.  
 b. In Modul 3 A gibt der pU eine Anzahl von 3904 Keimträgerinnen bzw. Keimträgern an.  
 c. eigene Berechnung: Kehrwert von 1,12 Infektionsepisoden pro Patientin bzw. Patient und Jahr  
 4MRGN: multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen;  
 GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

### Schritt 1: Fälle im Jahr 2023 in stationärer Behandlung mit Nebendiagnose Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN

Für die Herleitung der Anzahl der Fälle verwendet der pU den Datenbrowser des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) und zieht die unterjährige Datenlieferung der diagnosebezogenen Fallgruppen (DRG) für den Zeitraum Januar bis Dezember 2023 heran [4]. Der pU filtert im InEK-Datenbrowser nach jenen erwachsenen Patientinnen und Patienten, die eine Nebendiagnose mit folgendem Code gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) aufweisen:

- U81.4-! Enterobacterales mit Multiresistenz, multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen (4MRGN)

Durch dieses Vorgehen ermittelt der pU in Schritt 1 eine Anzahl von 6669 Fällen [5].

### Schritt 2: Fälle aus Schritt 1 abzüglich Keimträgerinnen bzw. Keimträger

In diesem Schritt gibt der pU an, zunächst diejenigen Fälle zu ermitteln, bei denen lediglich eine Kolonisation mit einem der relevanten 4MRGN-Erreger statt einer behandlungsbedürftigen Infektion vorliegt. Zusätzlich zu dem bereits in Schritt 1 erwähnten ICD-10-Code filtert der pU hierfür im InEK-Datenbrowser nach den folgenden weiteren Nebendiagnosen, welche er über die nachfolgend gelisteten ICD-10-Codes aufgreift:

- Z22.3 Keimträger anderer näher bezeichneter bakterieller Krankheiten
- Z22.8 Keimträger sonstiger Infektionskrankheiten
- Z22.9 Keimträger von Infektionskrankheit, nicht näher bezeichnet

Anhand dieses Vorgehens ermittelt der pU zunächst eine Anzahl von 3904 Keimträgerfällen [6]. Diese Anzahl subtrahiert er von der Fallzahl aus Schritt 1. Für die Anzahl der Fälle aus Schritt 1 abzüglich der Keimträgerinnen bzw. Keimträger berechnet der pU schließlich eine Anzahl von 2765 Fällen.

### **Schritt 3: Umrechnung von Fallzahlen auf Patientenzahlen**

Die Angaben in den Schritten 1 und 2 beziehen sich auf Fallzahlen, in denen Patientinnen und Patienten teilweise mehrfach gezählt werden konnten, da in 1 Jahr mehrere Infektionen bei derselben Patientin bzw. demselben Patienten auftreten können. Um ausgehend von der Anzahl der Fälle die Anzahl der Patientinnen und Patienten zu ermitteln, greift der pU auf das Verhältnis von Fallzahlen zu Patientenzahlen aus dem Dossier, dort Modul 3 A, eines vorangegangenen Verfahrens zu dem Reserveantibiotikum Ceftazidim/Avibactam aus dem Jahr 2022 [7] in einem ähnlichen Anwendungsgebiet zurück. Dem Dossier entnimmt der pU ein Verhältnis von ca. 1,12 Infektionsepisoden pro Patientin bzw. Patient und Jahr. Angewendet auf die Fallzahl aus Schritt 2 gibt der pU hierdurch eine Anzahl von 2469 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt an.

### **Schritt 4: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,9 % [8,9] ermittelt der pU eine Anzahl von 2170 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

#### **3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Wegen der Einordnung von Aztreonam/Avibactam als Reserveantibiotikum [3] und aufgrund der Angaben in der Fachinformation zur Wirksamkeit gegen spezifische Pathogene [2] erfolgt die Bewertung unter der Annahme, dass die Zielpopulation hauptsächlich Fälle mit Infektionen durch Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen – operationalisiert über das Vorliegen von spezifischen 4MRGN-Erregern – umfasst. Für diese Operationalisierung ist die vom pU angegebene Patientenzahl mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden nachfolgend erläutert.

#### **Zu Schritt 1: Fälle mit Nebendiagnose Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN**

Der pU berücksichtigt in seiner Herleitung ausschließlich Fälle mit Infektionen mit Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN. Der Fachinformation zu Aztreonam/Avibactam [2] ist in Abschnitt 5.1 das Wirkspektrum der zu bewertenden Therapie zu entnehmen. Dieses umfasst, neben den meisten vom pU erfassten Enterobacterales, ebenso die Erreger *Stenotrophomonas maltophilia* sowie *Pseudomonas aeruginosa*, die außerdem auf der Liste der multiresistenten bakteriellen Krankheitserreger gemäß § 35a Abs. 1c Satz 6 SGB V des Robert Koch-Instituts (RKI) [10] geführt werden. Der pU berücksichtigt jedoch keinen

entsprechenden ICD-10-Code, um die genannten Erreger aufzugreifen, weswegen jene Fälle in der Herleitung des pU fehlen. Hierdurch kann einerseits eine Unterschätzung in diesem Schritt entstehen. Andererseits bleibt unklar, inwieweit der pU neben den relevanten 4MRGN-Erregern durch das Berücksichtigen eines allgemeinen ICD-10-Codes (U81.48! Sonstige Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN) noch weitere Erreger aufgegriffen hat, die jedoch nicht auf der Liste der multiresistenten bakteriellen Krankheitserreger des RKI geführt werden und / oder die nicht vom Wirkspektrum von Aztreonam/Avibactam umfasst sind, was in einer Überschätzung resultieren könnte. Durch diese Aspekte ist die ermittelte Fallzahl in Schritt 1 insgesamt mit Unsicherheit behaftet.

### **Zu Schritt 2: Fälle aus Schritt 1 abzüglich Keimträgerinnen bzw. Keimträger**

Der pU schließt jene Fälle aus, die neben der Codierung mit Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN zusätzlich einen Z-Code aufweisen, der bei Keimträgerinnen bzw. Keimträgern angegeben wird. Der pU strebt durch dieses Vorgehen an, jene zu identifizieren, bei denen lediglich eine Kolonisation statt einer Infektion vorliegt. Wie der pU jedoch auch selbst anmerkt, sind die Z-Codes nicht zwangsläufig den abgefragten U-Codes zuzuordnen, sondern die Z-Codes können auch einem anderen ICD-10-Code zugeordnet sein, der nicht explizit vom pU abgefragt wurde. Aus diesem Grund sind möglicherweise zu viele Fälle mit Kolonisationen abgezogen worden. Zusätzlich merkt der pU an, dass bei jenen Fällen, die als Keimträgerinnen bzw. Keimträger klassifiziert wurden, der Erreger möglicherweise noch im weiteren Verlauf zu einer behandlungsbedürftigen Infektion geführt hat, sodass dieser weiterhin für die Fallzahl in Schritt 2 hätte berücksichtigt werden müssen. Insgesamt ist das Vorgehen des pU in diesem Schritt deswegen unterschätzt.

### **Zu Schritt 3: Umrechnung von Fallzahlen auf Patientenzahlen**

Es ist darauf hinzuweisen, dass für den Ausschluss von Fällen, bei denen lediglich eine Kolonisation aber keine Infektion vorliegt, im damaligen Modul 3 A [7] ein vom aktuellen Verfahren abweichendes Vorgehen beschrieben wird. Die Übertragbarkeit des Verhältnisses von Fallzahlen zu Patientenzahlen ist aufgrund dieser unterschiedlichen Vorgehensweisen nur eingeschränkt gegeben.

Weiterhin sind gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation „die offiziellen Richtlinien“ für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen [2]. Vor dem Hintergrund von Leitlinienhinweisen [11,12], der Verfügbarkeit weiterer Reserveantibiotika [13-18] und möglichen weitergehenden Festlegungen an die Anforderungen einer qualitätsgesicherten Anwendung [3] kann sich in der realen Versorgung eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.

## **Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren**

In vorangegangenen Verfahren aus den Jahren 2021 und 2022 wurden Patienten- bzw. Fallzahlen in einem ähnlichen Anwendungsgebiet (Ceftazidim/Avibactam bei Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit Infektionen mit aeroben gramnegativen Erregern mit begrenzten Therapieoptionen [7,19]) bzw. in einem formal gleichen Anwendungsgebiet (Cefiderocol [20,21] und Imipenem/Cilastatin/Relebactam [22,23] bei Erwachsenen mit Infektionen mit aeroben gramnegativen Erregern mit begrenzten Therapieoptionen) vorgelegt. In den Herleitungen der Patienten- bzw. Fallzahlen wurde – über das formale Anwendungsgebiet hinausgehend – das Wirkspektrum der genannten Wirkstoffe überwiegend berücksichtigt und davon ausgegangen, dass sie aufgrund ihrer verschiedenen Wirkspektren bei für sie spezifischen und unterschiedlichen 4MRGN-Erregern eingesetzt werden.

Lediglich im Verfahren zu Ceftazidim/Avibactam wurde der Erreger *Pseudomonas aeruginosa* (neben den hier aufgegriffenen Enterobacterales) in der Herleitung berücksichtigt. Vor dem Hintergrund, dass dieser Erreger ebenfalls vom Wirkspektrum von Aztreonam/Avibactam umfasst ist und auf der Liste der multiresistenten bakteriellen Krankheitserreger des RKI geführt wird, bildet die damalige Herleitung im Verfahren zu Ceftazidim/Avibactam das aktuelle Wirkspektrum umfassender ab. Im damaligen Verfahren zu Ceftazidim/Avibactam ist eine Anzahl von 2600 bis 6600 erwachsenen Patientinnen und Patienten als Summe über alle zugehörigen Anwendungsgebiete hinweg beschlossen worden [24].

### **3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU berechnet auf Basis der von ihm ermittelten Patientenzahlen mittels des InEK-Datenbrowsers der Jahre 2019, 2022 sowie 2023 mittels linearer Extrapolation eine über den genannten Zeitraum betrachtete steigende Patientenzahl. Für das Jahr 2029 schätzt der pU eine Anzahl von 2461 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Hierbei sind die in der Bewertung (siehe Abschnitt 3.1.2.2) adressierten Unsicherheiten ebenfalls zu berücksichtigen. Der pU weist zudem darauf hin, dass durch Sonderereignisse – beispielsweise durch Migrationsbewegungen – die prognostizierten Zahlen ohnehin mit großen Unsicherheiten behaftet sind.

## **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Der pU gibt in Übereinstimmung mit der Fachinformation von Aztreonam/Avibactam an, dass die Behandlungsdauer im vorliegenden Anwendungsgebiet vom Infektionsort abhängt [2]. Basierend auf den Angaben zur Behandlungsdauer für cIAI, cUTI, einschließlich Pyelonephritis

und HAP / VAP [2] geht der pU von 1 Behandlungszyklus über einen Zeitraum von 5 bis 14 Tagen pro Patientin bzw. Patient und Jahr aus. Dies ist unter Berücksichtigung der Zulassung [25] nachvollziehbar.

### **3.2.2 Verbrauch**

Der pU legt die Dosierungsempfehlungen für eine Kreatinin-Clearance > 50 ml/min zugrunde [2]. Für die 1-malige Aufsättigungsdosis zu Beginn des Behandlungszyklus setzt der pU unter Berücksichtigung des Verwurfs nicht verwendeter Reste insgesamt 2 Durchstechflaschen an. Für die Erhaltungsdosen, die mit dem nächsten Dosierungsintervall nach der Aufsättigung gegeben werden, setzt der pU pro Gabe jeweils 1 Durchstechflasche an. Die Gesamtzahl der verbrauchten Durchstechflaschen ist nachvollziehbar.

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels**

Der pU gibt an, dass Aztreonam/Avibactam ausschließlich im Rahmen einer stationären Behandlung vorgesehen ist und entsprechend nur über Krankenhausapotheken und krankenhausbefördernde Apotheken vertrieben wird. Die vom pU veranschlagten Kosten pro Packung ergeben sich aus dem in der Lauer-Taxe mit Stand der erstmaligen Listung vom 01.09.2024 gelisteten Klinikeinkaufspreis sowie 19 % Mehrwertsteuer. Die Kosten können von den Angaben des pU abweichen, wenn die Kosten über eine DRG abgegolten werden.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

In Übereinstimmung mit der Fachinformation [2] veranschlagt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Aztreonam/Avibactam Jahrestherapiekosten in Höhe von 4935,53 € bis 13 396,43 € pro Patientin bzw. Patient. Diese Angabe beinhaltet ausschließlich Arzneimittelkosten, die plausibel sind, wobei unter Berücksichtigung der DRG-Vergütung abweichende Kosten entstehen.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU gibt an, dass Aztreonam/Avibactam ausschließlich für die stationäre Therapie vorgesehen ist. Zusätzlich geht der pU davon aus, dass nur ein Teil der Patientinnen und Patienten tatsächlich mit Aztreonam/Avibactam behandelt wird. Dies sind gemäß pU jene, die einen Verdacht auf oder ein bestätigtes Vorliegen von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger aufweisen, deren Behandlungsoptionen begrenzt sind und die deswegen auf ein Reserveantibiotikum angewiesen sind. Dem pU zufolge müssen bei diesen Patientinnen und Patienten gemäß einer patientenindividuellen Therapie eventuell stattdessen andere antibiotische Therapien eingesetzt werden, sodass Aztreonam/Avibactam nur bei einem Teil der Patientinnen und Patienten eingesetzt wird.

#### **4 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet B: cIAI**

##### **4.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **4.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die cIAI stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation besteht im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation aus erwachsenen Patientinnen und Patienten, die eine cIAI aufweisen. Dabei sind „die offiziellen Richtlinien“ für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen [2]. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass Aztreonam/Avibactam als Reserveantibiotikum eingeordnet wurde [3]. Der pU leitet daraus ab, dass die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet zusätzlich auf solche Infektionen begrenzt ist, die den Einsatz von Aztreonam/Avibactam als Reserveantibiotikum erfordern. Diese Charakterisierung ist weitgehend nachvollziehbar und wird vor dem Hintergrund des Vorgehens des pU zur Herleitung der Patientenzahlen in Abschnitt 4.1.2.2 näher adressiert und bewertet.

##### **4.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

###### **4.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Tabelle 2 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 2: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet B)

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Fall- bzw. Patientenzahl <sup>a</sup> )
1	Fälle <sup>a</sup> im Jahr 2023 in stationärer Behandlung mit Nebendiagnose Enterobacteriales mit Multiresistenz 4MRGN	–	6669
2	Fälle <sup>a</sup> aus Schritt 1 abzüglich Keimträgerinnen bzw. Keimträger <sup>b</sup>	–	2765
3	Fälle <sup>a</sup> mit cIAI	15,24–24,74	421–684
4	Umrechnung von Fallzahlen auf Patientenzahlen <sup>a</sup>	98,0 <sup>c</sup>	413–671
5	Patientinnen und Patienten <sup>a</sup> in der GKV-Zielpopulation	87,9	363–589

a. Je Patientin bzw. Patient können mehrere Fälle im Jahr 2023 aufgetreten sein. Die in Schritt 4 angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten ist daher niedriger als die in Schritt 3 angegebene Anzahl der Fälle.  
b. In Modul 3 B gibt der pU eine Anzahl von 3904 Keimträgerinnen bzw. Keimträgern an.  
c. eigene Berechnung: Kehrwert von 1,02 Infektionsepisoden pro Patientin bzw. Patient und Jahr  
4MRGN: multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen;  
cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektion; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

### Schritte 1 und 2: Fälle im Jahr 2023 in stationärer Behandlung mit Nebendiagnose Enterobacteriales mit Multiresistenz 4MRGN sowie Fälle aus Schritt 1 abzüglich Keimträgerinnen bzw. Keimträger

Da die Herleitung für die Schritte 1 und 2 für das Anwendungsgebiet B identisch zu Anwendungsgebiet A ist, wird auf die Beschreibung dieser Schritte in Abschnitt 3.1.2.1 verwiesen.

### Schritt 3: Fälle mit cIAI

In diesem Schritt ermittelt der pU einen Anteilswert aus dem Verhältnis der Anzahl der Fälle mit cIAI an der Anzahl der Fälle mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen. Hierfür greift der pU auf das Dossier, hier Modul 3 B, des vorangegangenen Verfahrens zu dem Reserveantibiotikum Ceftazidim/Avibactam aus dem Jahr 2022 zurück [7]. Die Herleitung der Fallzahlen basierte dort auf der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) sowie der Krankenhaus-Benchmarking-Datenbank (BM-DB). Dem genannten Modul sowie der dazugehörigen Dossierbewertung [19] ist außerdem ausführlich das weitere methodische Vorgehen des pU zur Herleitung der Anzahl der Fälle mit cIAI zu entnehmen. Für die Fälle im Alter von  $\geq 18$  Jahren, die eine cIAI und begrenzte Behandlungsoptionen, operationalisiert über das Vorliegen spezifischer 4MRGN-Erreger, aufweisen, ermittelt der pU zunächst eine Anzahl von 1212 (auf Basis der DADB) bis 1346 (auf Basis der BM-DB) Fällen. Darüber hinaus berechnet der pU auf Basis einer nun mitgelieferten Ergebnistabelle [26] eine Anzahl von 4899 (auf Basis der DADB) bis 8830 (auf Basis der BM-DB) Fällen bei Personen  $\geq 18$  Jahren mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen, ebenso

operationalisiert über das Vorliegen spezifischer 4MRGN-Erreger (siehe die Dossierbewertung [19] zur Auswahl der Erreger). Anschließend berechnet der pU für die jeweilige verwendete Datenbank das Verhältnis der cIAI-Fallzahl an der Anzahl aller Fälle mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen und erhält Anteilswerte von 24,74 % für die DADB und von 15,24 % für die BM-DB, die er auf die Fallzahl aus Schritt 2 überträgt. Der pU gibt schließlich eine Anzahl von 421 bis 684 Fällen an.

#### **Schritt 4: Umrechnung von Fallzahlen auf Patientenzahlen**

Auch in diesem Schritt greift der pU auf das Modul 3 B des Dossiers zu Ceftazidim/Avibactam [7] zurück und entnimmt das dort berechnete Verhältnis von Fallzahlen zu Patientenzahlen, da in 1 Jahr mehrere Infektionen bei derselben Patientin bzw. demselben Patienten auftreten können. Durch die Anwendung des Verhältnisses von ca. 1,02 Infektionsepisoden pro Patientin bzw. Patient und Jahr ermittelt der pU eine Anzahl von 413 bis 671 Patientinnen und Patienten.

#### **Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,9 % [8,9] ermittelt der pU eine Anzahl von 363 bis 589 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

##### **4.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Wegen der Einordnung von Aztreonam/Avibactam als Reserveantibiotikum [3] und aufgrund der Angaben in der Fachinformation zur Wirksamkeit gegen spezifische Pathogene [2] erfolgt die Bewertung unter der Annahme, dass die Zielpopulation hauptsächlich Fälle mit Infektionen durch Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen – operationalisiert über das Vorliegen von spezifischen 4MRGN-Erregern – umfasst. Für diese Operationalisierung sind die vom pU angegebenen Patientenzahlen mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

#### **Zu den Schritten 1 und 2: Fälle mit Nebendiagnose Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN sowie Fälle aus Schritt 1 abzüglich Keimträgerinnen bzw. Keimträger**

Da die Herleitung für die Schritte 1 und 2 für das Anwendungsgebiet B identisch zu Anwendungsgebiet A ist, sind auch für diese Schritte die gleichen Unsicherheitsaspekte zu berücksichtigen, die bereits in Abschnitt 3.1.2.2 ausführlich adressiert wurden.

### **Zu den Schritten 3 und 4: Fälle mit cIAI bzw. Umrechnung von Fallzahlen auf Patientenzahlen**

Das Ermitteln eines Anteilswerts aus dem Verhältnis der Fälle mit cIAI an denjenigen Fällen mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen ist methodisch nur teilweise nachvollziehbar. Sowohl die in dem damaligen Dossier hergeleiteten Fallzahlen im Anwendungsgebiet cIAI als auch die Fallzahlen im Anwendungsgebiet Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger wurden in der dazugehörigen Dossierbewertung [19] als unsicher bewertet. Dies war insbesondere durch die vom pU verwendeten Aufgreifkriterien bedingt, mittels derer er jene den Anwendungsgebieten zugehörigen Fälle identifiziert hat. Die in der dazugehörigen Dossierbewertung [19] adressierten Unsicherheiten bestehen auch für das aktuelle Verfahren fort. Darüber hinaus wurde in den betreffenden Modulen des Dossiers zum Verfahren zu Ceftazidim/Avibactam [7] ein breiteres Wirkspektrum berücksichtigt, da dort auch der ICD-10-Code U81.50! (*Pseudomonas aeruginosa* mit Multiresistenz 4MRGN) als Aufgreifkriterium verwendet wurde. Ebenso ist – dies betrifft auch Schritt 4 – darauf hinzuweisen, dass für den Ausschluss von Fällen, bei denen lediglich eine Kolonisation aber keine Infektion vorliegt, in den betreffenden Modulen des Dossiers ein vom aktuellen Verfahren abweichendes Vorgehen beschrieben wird. Aufgrund dieser abweichenden Vorgehensweisen ist eine Übertragung des Anteilswertes auf die Fallzahl aus Schritt 2 methodisch ebenfalls mit Unsicherheiten behaftet.

Weiterhin sind gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation „die offiziellen Richtlinien“ für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen [2]. Vor dem Hintergrund von Leitlinienhinweisen [11,12], der Verfügbarkeit weiterer Reserveantibiotika [14,16,17] und möglichen weitergehenden Festlegungen an die Anforderungen einer qualitätsgesicherten Anwendung [3] kann sich in der realen Versorgung eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.

### **Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren**

In vorangegangenen Verfahren aus dem Jahr 2022 wurden Patienten- bzw. Fallzahlen in einem ähnlichen Anwendungsgebiet (Ceftazidim/Avibactam bei Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit cIAI [7,19]) bzw. in einem formal gleichen Anwendungsgebiet (Ceftolozan/Tazobactam [27,28] sowie Eravacyclin [29,30] bei Erwachsenen mit cIAI) vorgelegt. In den Herleitungen der Patienten- bzw. Fallzahlen wurde – über das formale Anwendungsgebiet hinausgehend – das Wirkspektrum der genannten Wirkstoffe berücksichtigt und davon ausgegangen, dass sie aufgrund ihrer verschiedenen Wirkspektren bei für sie spezifischen und unterschiedlichen Erregern mit Multiresistenz eingesetzt werden.

Lediglich im Verfahren zu Ceftazidim/Avibactam wurde der Erreger *Pseudomonas aeruginosa* (neben den hier aufgegriffenen Enterobacterales) in der Herleitung berücksichtigt. Vor dem Hintergrund, dass dieser Erreger ebenfalls vom Wirkspektrum von Aztreonam/Avibactam umfasst ist und auf der Liste der multiresistenten bakteriellen Krankheitserreger des RKI geführt wird, bildet die damalige Herleitung im Verfahren zu Ceftazidim/Avibactam das aktuelle Wirkspektrum umfassender ab. Im damaligen Verfahren zu Ceftazidim/Avibactam ist eine Anzahl von 2600 bis 6600 erwachsenen Patientinnen und Patienten als Summe über alle zugehörigen Anwendungsgebiete hinweg beschlossen worden [24].

#### **4.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU berechnet auf Basis der von ihm ermittelten Patientenzahlen mittels des InEK-Datenbrowsers der Jahre 2019, 2022 sowie 2023 mittels linearer Extrapolation eine über den genannten Zeitraum betrachtete steigende Patientenzahl. Für das Jahr 2029 schätzt der pU eine Anzahl von 411 bis 668 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Hierbei sind die in der Bewertung (siehe Abschnitt 4.1.2.2) adressierten Unsicherheiten ebenfalls zu berücksichtigen. Der pU weist zudem darauf hin, dass durch Sonderereignisse – beispielsweise durch Migrationsbewegungen – die prognostizierten Zahlen ohnehin mit großen Unsicherheiten behaftet sind.

## **4.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

### **4.2.1 Behandlungsdauer**

Der pU gibt korrekt an, dass die Behandlungsdauer gemäß der Fachinformation [2] für das vorliegende Anwendungsgebiet 5 bis 10 Tage beträgt. Für die weitere Berechnung geht der pU von 1 Behandlungszyklus pro Patientin bzw. Patient und Jahr aus.

### **4.2.2 Verbrauch**

Der pU legt die Dosierungsempfehlungen für eine Kreatinin-Clearance > 50 ml/min zugrunde [2]. Für die 1-malige Aufsättigungsdosis zu Beginn des Behandlungszyklus setzt der pU unter Berücksichtigung des Verwurfs nicht verwendeter Reste insgesamt 2 Durchstechflaschen an. Für die Erhaltungsdosen, die mit dem nächsten Dosierungsintervall nach der Aufsättigung gegeben werden, setzt der pU pro Gabe jeweils 1 Durchstechflasche an. Dies ist nachvollziehbar.

### **4.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels**

Der pU gibt an, dass Aztreonam/Avibactam ausschließlich im Rahmen einer stationären Behandlung vorgesehen ist und entsprechend nur über Krankenhausapotheken und

krankenhausbeliefernde Apotheken vertrieben wird. Die vom pU veranschlagten Kosten pro Packung ergeben sich aus dem in der Lauer-Taxe mit Stand der erstmaligen Listung vom 01.09.2024 gelisteten Klinikeinkaufspreis sowie 19 % Mehrwertsteuer. Die Kosten können von den Angaben des pU abweichen, wenn die Kosten über eine DRG abgegolten werden.

#### **4.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

In Übereinstimmung mit der Fachinformation [2] veranschlagt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

#### **4.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Aztreonam/Avibactam Jahrestherapiekosten in Höhe von 4935,53 € bis 9636,03 € pro Patientin bzw. Patient. Diese Angabe beinhaltet ausschließlich Arzneimittelkosten, die plausibel sind, wobei unter Berücksichtigung der DRG-Vergütung abweichende Kosten entstehen.

#### **4.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU gibt an, dass Aztreonam/Avibactam ausschließlich für die stationäre Therapie vorgesehen ist. Zusätzlich geht der pU davon aus, dass nur ein Teil der Patientinnen und Patienten tatsächlich mit Aztreonam/Avibactam behandelt wird. Dies sind gemäß pU jene, die einen Verdacht auf oder ein bestätigtes Vorliegen von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger aufweisen, deren Behandlungsoptionen begrenzt sind und die deswegen auf ein Reserveantibiotikum angewiesen sind. Dem pU zufolge müssen bei diesen Patientinnen und Patienten gemäß einer patientenindividuellen Therapie eventuell stattdessen andere antibiotische Therapien eingesetzt werden, sodass Aztreonam/Avibactam nur bei einem Teil der Patientinnen und Patienten eingesetzt wird.

## **5 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet C: cUTI, einschließlich Pyelonephritis**

### **5.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

#### **5.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die cUTI, einschließlich Pyelonephritis, stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation besteht im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation aus erwachsenen Patientinnen und Patienten, die eine cUTI, einschließlich Pyelonephritis, aufweisen. Dabei sind „die offiziellen Richtlinien“ für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen [2]. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass Aztreonam/Avibactam als Reserveantibiotikum eingeordnet wurde [3]. Der pU leitet daraus ab, dass die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet zusätzlich auf solche Infektionen begrenzt ist, die den Einsatz von Aztreonam/Avibactam als Reserveantibiotikum erfordern. Diese Charakterisierung ist weitgehend nachvollziehbar und wird vor dem Hintergrund des Vorgehens des pU zur Herleitung der Patientenzahlen in Abschnitt 5.1.2.2 näher adressiert und bewertet.

#### **5.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

##### **5.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Tabelle 3 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 3: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet C)

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Fall- bzw. Patientenzahl <sup>a</sup> )
1	Fälle <sup>a</sup> im Jahr 2023 in stationärer Behandlung mit Nebendiagnose Enterobacteriales mit Multiresistenz 4MRGN	–	6669
2	Fälle <sup>a</sup> aus Schritt 1 abzüglich Keimträgerinnen bzw. Keimträger <sup>b</sup>	–	2765
3	Fälle <sup>a</sup> mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis	32,50–49,46	899–1368
4	Umrechnung von Fallzahlen auf Patientenzahlen <sup>a</sup>	89,3 <sup>c</sup>	802–1221
5	Patientinnen und Patienten <sup>a</sup> in der GKV-Zielpopulation	87,9	705–1073

a. Je Patientin bzw. Patient können mehrere Fälle im Jahr 2023 aufgetreten sein. Die in Schritt 4 angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten ist daher niedriger als die in Schritt 3 angegebene Anzahl der Fälle.  
b. In Modul 3 C gibt der pU eine Anzahl von 3904 Keimträgerinnen bzw. Keimträgern an.  
c. eigene Berechnung: Kehrwert von 1,12 Infektionsepisoden pro Patientin bzw. Patient und Jahr  
4MRGN: multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen;  
cUTI: komplizierte Harnwegsinfektion; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

### Schritte 1 und 2: Fälle im Jahr 2023 in stationärer Behandlung mit Nebendiagnose Enterobacteriales mit Multiresistenz 4MRGN sowie Fälle aus Schritt 1 abzüglich Keimträgerinnen bzw. Keimträger

Da die Herleitung für die Schritte 1 und 2 für das Anwendungsgebiet C identisch zu Anwendungsgebiet A ist, wird auf die Beschreibung dieser Schritte in Abschnitt 3.1.2.1 verwiesen.

### Schritt 3: Fälle mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis

In diesem Schritt ermittelt der pU einen Anteilswert aus dem Verhältnis der Anzahl der Fälle mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis, an der Anzahl der Fälle mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen. Hierfür greift der pU auf das Dossier, hier Modul 3 C, des vorangegangenen Verfahrens zu dem Reserveantibiotikum Ceftazidim/Avibactam aus dem Jahr 2022 zurück [7]. Die Herleitung der Fallzahlen basierte dort auf der DADB sowie der BM-DB. Dem genannten Modul sowie der dazugehörigen Dossierbewertung [19] ist außerdem ausführlich das weitere methodische Vorgehen des pU zur Herleitung der Anzahl der Fälle mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis, zu entnehmen. Für die Fälle im Alter von  $\geq 18$  Jahren, die eine cUTI, einschließlich Pyelonephritis, und begrenzte Behandlungsoptionen, operationalisiert über das Vorliegen spezifischer 4MRGN-Erreger, aufweisen, ermittelt der pU zunächst eine Anzahl von 2423 (auf Basis der DADB) bis 2870 (auf Basis der BM-DB) Fällen. Darüber hinaus berechnet der pU auf Basis einer nun mitgelieferten Ergebnistabelle [26] eine Anzahl von 4899 (auf Basis der DADB) bis 8830 (auf Basis der BM-DB) Fällen bei Personen  $\geq 18$  Jahren mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen, ebenso

operationalisiert über das Vorliegen spezifischer 4MRGN-Erreger (siehe die Dossierbewertung [19] zur Auswahl der Erreger). Anschließend berechnet der pU für die jeweilige verwendete Datenbank das Verhältnis der Fallzahl derjenigen mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis, an der Anzahl aller Fälle mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen und erhält Anteilswerte von 49,46 % für die DADB und von 32,50 % für die BM-DB, die er auf die Fallzahl aus Schritt 2 überträgt. Der pU gibt schließlich eine Anzahl von 899 bis 1368 Fällen an.

#### **Schritt 4: Umrechnung von Fallzahlen auf Patientenzahlen**

Auch in diesem Schritt greift der pU auf das Modul 3 C des Dossiers zu Ceftazidim/Avibactam [7] zurück und entnimmt das dort berechnete Verhältnis von Fallzahlen zu Patientenzahlen, da in 1 Jahr mehrere Infektionen bei derselben Patientin bzw. demselben Patienten auftreten können. Durch die Anwendung des Verhältnisses von ca. 1,12 Infektionsepisoden pro Patientin bzw. Patient und Jahr ermittelt der pU eine Anzahl von 802 bis 1221 Patientinnen und Patienten.

#### **Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,9 % [8,9] ermittelt der pU eine Anzahl von 705 bis 1073 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

##### **5.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Wegen der Einordnung von Aztreonam/Avibactam als Reserveantibiotikum [3] und aufgrund der Angaben in der Fachinformation zur Wirksamkeit gegen spezifische Pathogene [2] erfolgt die Bewertung unter der Annahme, dass die Zielpopulation hauptsächlich Fälle mit Infektionen durch Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen – operationalisiert über das Vorliegen von spezifischen 4MRGN-Erregern – umfasst. Für diese Operationalisierung sind die vom pU angegebenen Patientenzahlen mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

#### **Zu den Schritten 1 und 2: Fälle mit Nebendiagnose Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN sowie Fälle aus Schritt 1 abzüglich Keimträgerinnen bzw. Keimträger**

Da die Herleitung für die Schritte 1 und 2 für das Anwendungsgebiet C identisch zu Anwendungsgebiet A ist, sind auch für diese Schritte die gleichen Unsicherheitsaspekte zu berücksichtigen, die bereits in Abschnitt 3.1.2.2 ausführlich adressiert wurden.

### **Zu den Schritten 3 und 4: Fälle mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis bzw. Umrechnung von Fallzahlen auf Patientenzahlen**

Das Ermitteln eines Anteilswerts aus dem Verhältnis der Fälle mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis, an denjenigen Fällen mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen ist methodisch nur teilweise nachvollziehbar. Sowohl die in dem damaligen Dossier hergeleiteten Fallzahlen im Anwendungsgebiet cUTI, einschließlich Pyelonephritis, als auch die Fallzahlen im Anwendungsgebiet Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger wurden in der dazugehörigen Dossierbewertung [19] als unsicher bewertet. Dies war insbesondere durch die vom pU verwendeten Aufgreifkriterien bedingt, mittels derer er jene den Anwendungsgebieten zugehörigen Fälle identifiziert hat. Die in der dazugehörigen Dossierbewertung [19] adressierten Unsicherheiten bestehen auch für das aktuelle Verfahren fort. Darüber hinaus wurde in den betreffenden Modulen des Dokuments zum Verfahren zu Ceftazidim/Avibactam [7] ein breiteres Wirkspektrum berücksichtigt, da dort auch der ICD-10-Code U81.50! (*Pseudomonas aeruginosa* mit Multiresistenz 4MRGN) als Aufgreifkriterium verwendet wurde. Ebenso ist – dies betrifft auch Schritt 4 – darauf hinzuweisen, dass für den Ausschluss von Fällen, bei denen lediglich eine Kolonisation aber keine Infektion vorliegt, in den betreffenden Modulen des Dokuments ein vom aktuellen Verfahren abweichendes Vorgehen beschrieben wird. Aufgrund dieser abweichenden Vorgehensweisen ist eine Übertragung des Anteilswertes auf die Fallzahl aus Schritt 2 methodisch ebenfalls mit Unsicherheiten behaftet.

Weiterhin sind gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation „die offiziellen Richtlinien“ für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen [2]. Vor dem Hintergrund von Leitlinienhinweisen [11,12], der Verfügbarkeit weiterer Reserveantibiotika [14,17,18] und möglichen weitergehenden Festlegungen an die Anforderungen einer qualitätsgesicherten Anwendung [3] kann sich in der realen Versorgung eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.

### **Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren**

In vorangegangenen Verfahren aus den Jahren 2022 und 2024 wurden sowohl Patienten- bzw. Fallzahlen in einem ähnlichen Anwendungsgebiet (Ceftolozan/Tazobactam [27,28] bei Erwachsenen mit cUTI sowie mit akuter Pyelonephritis, jeweils als separates Anwendungsgebiet, sowie Ceftazidim/Avibactam [7,19] bei Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis) als auch in einem formal gleichen Anwendungsgebiet (Cefepim/Enmetazobactam [31,32] bei Erwachsenen mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis) vorgelegt. In den Herleitungen der Patienten- bzw. Fallzahlen wurde – über das formale Anwendungsgebiet hinausgehend – für Ceftazidim/Avibactam sowie Ceftolozan/Tazobactam das Wirkspektrum der genannten Wirkstoffe berücksichtigt und davon ausgegangen, dass sie aufgrund ihrer verschiedenen Wirkspektren bei für sie spezifischen und unterschiedlichen

4MRGN-Erregern eingesetzt werden. Im Dossier zu Cefepim/Enmetazobactam wurde keine Patienten- bzw. Fallzahl für cUTI, einschließlich Pyelonephritis, ausgewiesen, sondern es wurden die Patientenzahlen aus dem Verfahren zu Cefiderocol [20,21] summiert über alle Anwendungsgebiete von Cefepim/Enmetazobactam angesetzt.

Lediglich im Verfahren zu Ceftazidim/Avibactam wurde der Erreger *Pseudomonas aeruginosa* (neben den hier aufgegriffenen Enterobacterales) in der Herleitung berücksichtigt. Vor dem Hintergrund, dass dieser Erreger ebenfalls vom Wirkspektrum von Aztreonam/Avibactam umfasst ist und auf der Liste der multiresistenten bakteriellen Krankheitserreger des RKI geführt wird, bildet die damalige Herleitung im Verfahren zu Ceftazidim/Avibactam das aktuelle Wirkspektrum umfassender ab. Im damaligen Verfahren zu Ceftazidim/Avibactam ist eine Anzahl von 2600 bis 6600 erwachsenen Patientinnen und Patienten als Summe über alle zugehörigen Anwendungsgebiete hinweg beschlossen worden [24].

### **5.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU berechnet auf Basis der von ihm ermittelten Patientenzahlen mittels des InEK-Datenbrowsers der Jahre 2019, 2022 sowie 2023 mittels linearer Extrapolation eine über den genannten Zeitraum betrachtete steigende Patientenzahl. Für das Jahr 2029 schätzt der pU eine Anzahl von 799 bis 1216 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Hierbei sind die in der Bewertung (siehe Abschnitt 5.1.2.2) adressierten Unsicherheiten ebenfalls zu berücksichtigen. Der pU weist zudem darauf hin, dass durch Sonderereignisse – beispielsweise durch Migrationsbewegungen – die prognostizierten Zahlen ohnehin mit großen Unsicherheiten behaftet sind.

## **5.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

### **5.2.1 Behandlungsdauer**

Der pU gibt korrekt an, dass die Behandlungsdauer gemäß der Fachinformation [2] für das vorliegende Anwendungsgebiet 5 bis 10 Tage beträgt. Für die weitere Berechnung geht der pU von 1 Behandlungszyklus pro Patientin bzw. Patient und Jahr aus.

### **5.2.2 Verbrauch**

Der pU legt die Dosierungsempfehlungen für eine Kreatinin-Clearance > 50 ml/min zugrunde [2]. Für die 1-malige Aufsättigungsdosis zu Beginn des Behandlungszyklus setzt der pU unter Berücksichtigung des Verwurfs nicht verwendeter Reste insgesamt 2 Durchstechflaschen an. Für die Erhaltungsdosen, die mit dem nächsten Dosierungsintervall nach der Aufsättigung gegeben werden, setzt der pU pro Gabe jeweils 1 Durchstechflasche an. Dies ist nachvollziehbar.

### **5.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels**

Der pU gibt an, dass Aztreonam/Avibactam ausschließlich im Rahmen einer stationären Behandlung vorgesehen ist und entsprechend nur über Krankenhausapotheken und krankenhausbefördernde Apotheken vertrieben wird. Die vom pU veranschlagten Kosten pro Packung ergeben sich aus dem in der Lauer-Taxe mit Stand der erstmaligen Listung vom 01.09.2024 gelisteten Klinikeinkaufspreis sowie 19 % Mehrwertsteuer. Die Kosten können von den Angaben des pU abweichen, wenn die Kosten über eine DRG abgegolten werden.

### **5.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

In Übereinstimmung mit der Fachinformation [2] veranschlagt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

### **5.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Aztreonam/Avibactam Jahrestherapiekosten in Höhe von 4935,53 € bis 9636,03 € pro Patientin bzw. Patient. Diese Angabe beinhaltet ausschließlich Arzneimittelkosten, die plausibel sind, wobei unter Berücksichtigung der DRG-Vergütung abweichende Kosten entstehen.

### **5.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU gibt an, dass Aztreonam/Avibactam ausschließlich für die stationäre Therapie vorgesehen ist. Zusätzlich geht der pU davon aus, dass nur ein Teil der Patientinnen und Patienten tatsächlich mit Aztreonam/Avibactam behandelt wird. Dies sind gemäß pU jene, die einen Verdacht auf oder ein bestätigtes Vorliegen von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger aufweisen, deren Behandlungsoptionen begrenzt sind und die deswegen auf ein Reserveantibiotikum angewiesen sind. Dem pU zufolge müssen bei diesen Patientinnen und Patienten gemäß einer patientenindividuellen Therapie eventuell stattdessen andere antibiotische Therapien eingesetzt werden, sodass Aztreonam/Avibactam nur bei einem Teil der Patientinnen und Patienten eingesetzt wird.

## **6 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet D: HAP, einschließlich VAP**

### **6.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 D, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 D (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

#### **6.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die HAP, einschließlich VAP, stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation besteht im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation aus erwachsenen Patientinnen und Patienten, die eine HAP, einschließlich VAP, aufweisen. Dabei sind „die offiziellen Richtlinien“ für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen [2]. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass Aztreonam/Avibactam als Reserveantibiotikum eingeordnet wurde [3]. Der pU leitet daraus ab, dass die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet zusätzlich auf solche Infektionen begrenzt ist, die den Einsatz von Aztreonam/Avibactam als Reserveantibiotikum erfordern. Diese Charakterisierung ist weitgehend nachvollziehbar und wird vor dem Hintergrund des Vorgehens des pU zur Herleitung der Patientenzahlen in Abschnitt 6.1.2.2 näher adressiert und bewertet.

#### **6.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

##### **6.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Tabelle 4 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 4: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet D)

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Fall- bzw. Patientenzahl <sup>a</sup> )
1	Fälle <sup>a</sup> im Jahr 2023 in stationärer Behandlung mit Nebendiagnose Enterobacteriales mit Multiresistenz 4MRGN	–	6669
2	Fälle <sup>a</sup> aus Schritt 1 abzüglich Keimträgerinnen bzw. Keimträger <sup>b</sup>	–	2765
3	Fälle <sup>a</sup> mit HAP / VAP	19,08–34,74	528–961
4	Umrechnung von Fallzahlen auf Patientenzahlen <sup>a</sup>	98,0 <sup>c</sup>	517–942
5	Patientinnen und Patienten <sup>a</sup> in der GKV-Zielpopulation	87,9	455–828

a. Je Patientin bzw. Patient können mehrere Fälle im Jahr 2023 aufgetreten sein. Die in Schritt 4 angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten ist daher niedriger als die in Schritt 3 angegebene Anzahl der Fälle.  
b. In Modul 3 D gibt der pU eine Anzahl von 3904 Keimträgerinnen bzw. Keimträgern an.  
c. eigene Berechnung: Kehrwert von 1,02 Infektionsepisoden pro Patientin bzw. Patient und Jahr  
4MRGN: multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen;  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAP: nosokomiale Pneumonie; pU: pharmazeutischer Unternehmer;  
VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie

### Schritte 1 und 2: Fälle im Jahr 2023 in stationärer Behandlung mit Nebendiagnose Enterobacteriales mit Multiresistenz 4MRGN sowie Fälle aus Schritt 1 abzüglich Keimträgerinnen bzw. Keimträger

Da die Herleitung für die Schritte 1 und 2 für das Anwendungsgebiet D identisch zu Anwendungsgebiet A ist, wird auf die Beschreibung dieser Schritte in Abschnitt 3.1.2.1 verwiesen.

### Schritt 3: Fälle mit HAP / VAP

In diesem Schritt ermittelt der pU einen Anteilswert aus dem Verhältnis der Anzahl der Fälle mit HAP / VAP an der Anzahl der Fälle mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen. Hierfür greift der pU auf das Dossier, hier Modul 3 D, des vorangegangenen Verfahrens zu dem Reserveantibiotikum Ceftazidim/Avibactam aus dem Jahr 2022 zurück [7]. Die Herleitung der Fallzahlen basierte dort auf der DADB sowie der BM-DB. Dem genannten Modul sowie der dazugehörigen Dossierbewertung [19] ist außerdem ausführlich das weitere methodische Vorgehen des pU zur Herleitung der Anzahl der Fälle mit HAP / VAP zu entnehmen. Für die Fälle im Alter von  $\geq 18$  Jahren, die eine HAP / VAP und begrenzte Behandlungsoptionen, operationalisiert über das Vorliegen spezifischer 4MRGN-Erreger, aufweisen, ermittelt der pU zunächst eine Anzahl von 1685 (auf Basis der BM-DB) bis 1702 (auf Basis der DADB) Fällen. Darüber hinaus berechnet der pU auf Basis einer nun mitgelieferten Ergebnistabelle [26] eine Anzahl von 4899 (auf Basis der DADB) bis 8830 (auf Basis der BM-DB) Fällen derjenigen  $\geq 18$  Jahren mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen, ebenso operationalisiert über das Vorliegen spezifischer 4MRGN-Erreger (siehe die

Dossierbewertung [19] zur Auswahl der Erreger). Anschließend berechnet der pU für die jeweilige verwendete Datenbank das Verhältnis der HAP / VAP-Fallzahl an der Anzahl aller Fälle mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen und erhält Anteilswerte von 34,74 % für die DADB und von 19,08 % für die BM-DB, die er auf die Fallzahl aus Schritt 2 überträgt. Der pU gibt schließlich eine Anzahl von 528 bis 961 Fällen an.

#### **Schritt 4: Umrechnung von Fallzahlen auf Patientenzahlen**

Auch in diesem Schritt greift der pU auf das Modul 3 D des Dossiers zu Ceftazidim/Avibactam [7] zurück und entnimmt das dort berechnete Verhältnis von Fallzahlen zu Patientenzahlen, da in 1 Jahr mehrere Infektionen bei derselben Patientin bzw. demselben Patienten auftreten können. Durch die Anwendung des Verhältnisses von ca. 1,02 Infektionsepisoden pro Patientin bzw. Patient und Jahr ermittelt der pU eine Anzahl von 517 bis 942 Patientinnen und Patienten.

#### **Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,9 % [8,9] ermittelt der pU eine Anzahl von 455 bis 828 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

##### **6.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Wegen der Einordnung von Aztreonam/Avibactam als Reserveantibiotikum [3] und aufgrund der Angaben in der Fachinformation zur Wirksamkeit gegen spezifische Pathogene [2] erfolgt die Bewertung unter der Annahme, dass die Zielpopulation hauptsächlich Fälle mit Infektionen durch Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen – operationalisiert über das Vorliegen von spezifischen 4MRGN-Erregern – umfasst. Für diese Operationalisierung sind die vom pU angegebenen Patientenzahlen mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

#### **Zu den Schritten 1 und 2: Fälle mit Nebendiagnose Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN sowie Fälle aus Schritt 1 abzüglich Keimträgerinnen bzw. Keimträger**

Da die Herleitung für die Schritte 1 und 2 für das Anwendungsgebiet D identisch zu Anwendungsgebiet A ist, sind auch für diese Schritte die gleichen Unsicherheitsaspekte zu berücksichtigen, die bereits in Abschnitt 3.1.2.2 ausführlich adressiert wurden.

### **Zu den Schritten 3 und 4: Fälle mit HAP / VAP bzw. Umrechnung von Fallzahlen auf Patientenzahlen**

Das Ermitteln eines Anteilswerts aus dem Verhältnis der Fälle mit HAP / VAP an denjenigen Fällen mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen ist methodisch nur teilweise nachvollziehbar. Die in dem damaligen Dossier hergeleiteten Fallzahlen im Anwendungsgebiet HAP / VAP wurden in der dazugehörigen Dossierbewertung [19] als unterschätzt bewertet, während die Fallzahlen im Anwendungsgebiet Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger in der Dossierbewertung [19] als unsicher bewertet wurden. Dies war insbesondere durch die vom pU verwendeten Aufgreifkriterien bedingt, mittels derer er jene den Anwendungsgebieten zugehörigen Fälle identifiziert hat. Die in der dazugehörigen Dossierbewertung [19] adressierten Unsicherheiten sowie unterschätzenden Aspekte bestehen auch für das aktuelle Verfahren fort. Darüber hinaus wurde in den betreffenden Modulen des Dossiers zum Verfahren zu Ceftazidim/Avibactam [7] ein breiteres Wirkspektrum berücksichtigt, da dort auch der ICD-10-Code U81.50! (*Pseudomonas aeruginosa* mit Multiresistenz 4MRGN) als Aufgreifkriterium verwendet wurde. Ebenso ist – dies betrifft auch Schritt 4 – darauf hinzuweisen, dass für den Ausschluss von Fällen, bei denen lediglich eine Kolonisation aber keine Infektion vorliegt, in den betreffenden Modulen des Dossiers ein vom aktuellen Verfahren abweichendes Vorgehen beschrieben wird. Aufgrund dieser abweichenden Vorgehensweisen ist eine Übertragung des Anteilswertes auf die Fallzahl aus Schritt 2 methodisch ebenfalls mit Unsicherheiten behaftet.

Weiterhin sind gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation „die offiziellen Richtlinien“ für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen [2]. Vor dem Hintergrund von Leitlinienhinweisen [11,12], der Verfügbarkeit weiterer Reserveantibiotika [14,15,17,18] und möglichen weitergehenden Festlegungen an die Anforderungen einer qualitätsgesicherten Anwendung [3] kann sich in der realen Versorgung eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.

### **Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren**

In vorangegangenen Verfahren aus den Jahren 2022 und 2024 wurden sowohl Patienten- bzw. Fallzahlen in einem ähnlichen Anwendungsgebiet (Ceftazidim/Avibactam [7,19] bei Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit HAP / VAP) als auch in einem formal gleichen Anwendungsgebiet (Imipenem/Cilastatin/Relebactam [22,23], Ceftolozan/Tazobactam [27,28] und Cefepim/Enmetazobactam [31,32] bei Erwachsenen mit HAP / VAP) vorgelegt. In den Herleitungen der Patienten- bzw. Fallzahlen wurde – über das formale Anwendungsgebiet hinausgehend – für Ceftazidim/Avibactam, Imipenem/Cilastatin/Relebactam sowie Ceftolozan/Tazobactam das Wirkspektrum der genannten Wirkstoffe berücksichtigt und davon ausgegangen, dass sie aufgrund ihrer verschiedenen Wirkspektren bei für sie

spezifischen und unterschiedlichen 4MRGN-Erregern eingesetzt werden. Im Dossier zu Cefepim/Enmetazobactam wurde keine Patienten- bzw. Fallzahl für HAP / VAP ausgewiesen, sondern es wurden die Patientenzahlen aus dem Verfahren zu Cefiderocol [20,21] summiert über alle Anwendungsgebiete von Cefepim/Enmetazobactam angesetzt.

Lediglich im Verfahren zu Ceftazidim/Avibactam wurde der Erreger *Pseudomonas aeruginosa* (neben den hier aufgegriffenen Enterobacterales) in der Herleitung berücksichtigt. Vor dem Hintergrund, dass dieser Erreger ebenfalls vom Wirkspektrum von Aztreonam/Avibactam umfasst ist und auf der Liste der multiresistenten bakteriellen Krankheitserreger des RKI geführt wird, bildet die damalige Herleitung im Verfahren zu Ceftazidim/Avibactam das aktuelle Wirkspektrum umfassender ab. Im damaligen Verfahren zu Ceftazidim/Avibactam ist eine Anzahl von 2600 bis 6600 erwachsenen Patientinnen und Patienten als Summe über alle zugehörigen Anwendungsgebiete hinweg beschlossen worden [24].

### **6.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU berechnet auf Basis der von ihm ermittelten Patientenzahlen mittels des InEK-Datenbrowsers der Jahre 2019, 2022 sowie 2023 mittels linearer Extrapolation eine über den genannten Zeitraum betrachtete steigende Patientenzahl. Für das Jahr 2029 schätzt der pU eine Anzahl von 514 bis 939 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Hierbei sind die in der Bewertung (siehe Abschnitt 6.1.2.2) adressierten Unsicherheiten ebenfalls zu berücksichtigen. Der pU weist zudem darauf hin, dass durch Sonderereignisse – beispielsweise durch Migrationsbewegungen – die prognostizierten Zahlen ohnehin mit großen Unsicherheiten behaftet sind.

## **6.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 D, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 D (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

### **6.2.1 Behandlungsdauer**

Der pU gibt korrekt an, dass die Behandlungsdauer gemäß der Fachinformation [2] für das vorliegende Anwendungsgebiet 7 bis 14 Tage beträgt. Für die weitere Berechnung geht der pU von 1 Behandlungszyklus pro Patientin bzw. Patient und Jahr aus.

### **6.2.2 Verbrauch**

Der pU legt die Dosierungsempfehlungen für eine Kreatinin-Clearance > 50 ml/min zugrunde [2]. Für die 1-malige Aufsättigungsdosis zu Beginn des Behandlungszyklus setzt der pU unter Berücksichtigung des Verwurfs nicht verwendeter Reste insgesamt 2 Durchstechflaschen an. Für die Erhaltungsdosen, die mit dem nächsten Dosierungsintervall nach der Aufsättigung gegeben werden, setzt der pU pro Gabe jeweils 1 Durchstechflasche an. Dies ist nachvollziehbar.

### **6.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels**

Der pU gibt an, dass Aztreonam/Avibactam ausschließlich im Rahmen einer stationären Behandlung vorgesehen ist und entsprechend nur über Krankenhausapotheken und krankenhausbefördernde Apotheken vertrieben wird. Die vom pU veranschlagten Kosten pro Packung ergeben sich aus dem in der Lauer-Taxe mit Stand der erstmaligen Listung vom 01.09.2024 gelisteten Klinikeinkaufspreis sowie 19 % Mehrwertsteuer. Die Kosten können von den Angaben des pU abweichen, wenn die Kosten über eine DRG abgegolten werden.

### **6.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

In Übereinstimmung mit der Fachinformation [2] veranschlagt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

### **6.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Aztreonam/Avibactam Jahrestherapiekosten in Höhe von 6815,73 € bis 13 396,43 € pro Patientin bzw. Patient. Diese Angabe beinhaltet ausschließlich Arzneimittelkosten, die plausibel sind, wobei unter Berücksichtigung der DRG-Vergütung abweichende Kosten entstehen.

### **6.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU gibt an, dass Aztreonam/Avibactam ausschließlich für die stationäre Therapie vorgesehen ist. Zusätzlich geht der pU davon aus, dass nur ein Teil der Patientinnen und Patienten tatsächlich mit Aztreonam/Avibactam behandelt wird. Dies sind gemäß pU jene, die einen Verdacht auf oder ein bestätigtes Vorliegen von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger aufweisen, deren Behandlungsoptionen begrenzt sind und die deswegen auf ein Reserveantibiotikum angewiesen sind. Dem pU zufolge müssen bei diesen Patientinnen und Patienten gemäß einer patientenindividuellen Therapie eventuell stattdessen andere antibiotische Therapien eingesetzt werden, sodass Aztreonam/Avibactam nur bei einem Teil der Patientinnen und Patienten eingesetzt wird.

## **7 Zusammenfassung der Dossierbewertung**

### **7.1 Zugelassene Anwendungsgebiete**

#### **Anwendungsgebiet A**

Aztreonam/Avibactam ist bei erwachsenen Patientinnen und Patienten indiziert zur Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen.

#### **Anwendungsgebiet B**

Aztreonam/Avibactam ist bei erwachsenen Patientinnen und Patienten indiziert zur Behandlung von cIAI.

#### **Anwendungsgebiet C**

Aztreonam/Avibactam ist bei erwachsenen Patientinnen und Patienten indiziert zur Behandlung von cUTI, einschließlich Pyelonephritis.

#### **Anwendungsgebiet D**

Aztreonam/Avibactam ist bei erwachsenen Patientinnen und Patienten indiziert zur Behandlung von HAP, einschließlich VAP.

### **7.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Gemäß § 35a Abs. 1c SGB V gilt der Zusatznutzen eines Reserveantibiotikums, für das der G-BA eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beschlossen hat, als belegt.

### 7.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 5: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiete A, B, C und D)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Aztreonam/ Avibactam	Erwachsene mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen (Anwendungsgebiet A) <sup>b</sup>	2170	<p>Die Angaben des pU sind für die Operationalisierung über spezifische 4MRGN-Erreger insgesamt mit Unsicherheit behaftet, insbesondere durch</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ die ausschließliche Berücksichtigung von Infektionen mit Enterobacterales mit 4MRGN einerseits und die mögliche Erfassung von nicht relevanten 4MRGN-Erregern andererseits,</li> <li>▪ Unsicherheit durch das methodische Vorgehen des pU bei der Identifikation der Keimträgerinnen bzw. Keimträger und</li> <li>▪ Verwendung von Anteilswerten mit eingeschränkter Übertragbarkeit auf Basis mehrerer vorangegangener Dossiers, denen selbst unsichere Angaben zugrunde lagen</li> </ul>
	Erwachsene mit cIAI (Anwendungsgebiet B) <sup>b</sup>	363–589	
	Erwachsene mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis (Anwendungsgebiet C) <sup>b</sup>	705–1073	
	Erwachsene mit HAP, einschließlich VAP (Anwendungsgebiet D) <sup>b</sup>	455–828	

a. Angaben des pU

b. Dabei sind „die offiziellen Richtlinien“ für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass Aztreonam/Avibactam als Reserveantibiotikum eingeordnet wurde.

4MRGN: multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen;  
 cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektion; cUTI: komplizierte Harnwegsinfektion; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAP: nosokomiale Pneumonie; pU: pharmazeutischer Unternehmer;  
 VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie

#### 7.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 6: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient (Anwendungsgebiete A, B, C und D) bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Aztreonam/ Avibactam	Erwachsene mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen (Anwendungsgebiet A)	4935,53– 13 396,43	0	0	4935,53– 13 396,43	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel, wobei unter Berücksichtigung der DRG-Vergütung abweichende Kosten entstehen.
	Erwachsene mit cIAI (Anwendungsgebiet B)	4935,53– 9636,03	0	0	4935,53– 9636,03	
	Erwachsene mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis (Anwendungsgebiet C)	4935,53– 9636,03	0	0	4935,53– 9636,03	
	Erwachsene mit HAP, einschließlich VAP (Anwendungsgebiet D)	6815,73– 13 396,43	0	0	6815,73– 13 396,43	
a. Angaben des pU cIAI: komplizierte intraabdominale Infektion; cUTI: komplizierte Harnwegsinfektion; DRG: diagnosebezogene Fallgruppe; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAP: nosokomiale Pneumonie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie						

## 8 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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;

Reserveantibiotikum [online]. 2024 [Zugriff: 11.10.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6786/2024-04-04\\_AM-RL-XII\\_Aztreonam-Avibactam\\_2024-R-001\\_Freistellung.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6786/2024-04-04_AM-RL-XII_Aztreonam-Avibactam_2024-R-001_Freistellung.pdf).

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

3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; Reserveantibiotikum [online]. 2024 [Zugriff: 11.10.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10761/2024-04-04\\_AM-RL-XII\\_Aztreonam-Avibactam\\_2024-R-001\\_Freistellung\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10761/2024-04-04_AM-RL-XII_Aztreonam-Avibactam_2024-R-001_Freistellung_TrG.pdf).

4. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. InEK Datenbrowser; Unterjährige Datenlieferung DRG Januar bis Dezember 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 11.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/DRG202401>.

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

6. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. 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]. 2023 [Zugriff: 20.02.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.

7. Pfizer Pharma. Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/827/#dossier>.

8. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2023; (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) [online]. 2024 [Zugriff: 02.07.2024]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2023.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf).
9. Statistisches Bundesamt. Datenbankabfrage; Durchschnittliche Bevölkerung 2023; Deutschland, Jahre, Nationalität, Geschlecht; Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. 2024 [Zugriff: 02.07.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=table&code=12411-0040&bypass=true&levelindex=1&levelid=1619682438765#abreadcrumb>.
10. Robert Koch-Institut. 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]. 2024 [Zugriff: 25.02.2024]. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/Abt3/FG37/Einstufung\\_als\\_Reserveantibiotikum.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/Abt3/FG37/Einstufung_als_Reserveantibiotikum.pdf?blob=publicationFile).
11. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie. S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus; AWMF Registernummer 092/001; update 2018. 2018.
12. Kommission ART. Handreichung der Kommission ART für infektiologische Leitlinien; Version 2.0 [online]. 2021 [Zugriff: 23.05.2022]. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ART/Positionspapier/Handreichung\\_infektiologische\\_Leitlinien.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ART/Positionspapier/Handreichung_infektiologische_Leitlinien.pdf?blob=publicationFile).
13. Shionogi. Fetcroja 1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 12.07.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
14. Pfizer Pharma. Zavicefta 2 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 29.07.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. MSD. Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 29.07.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
16. Paion. Xerava 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 15.10.2024]. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com>.
17. MSD. Zerbaxa 1 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 15.10.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
18. Advanz Pharma. EXBLIFEP 2g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 19.06.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ceftazidim/Avibactam (bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1c SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g22-16\\_ceftazidim-avibactam\\_bewertung-35a-absatz-1c-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g22-16_ceftazidim-avibactam_bewertung-35a-absatz-1c-sgb-v_v1-0.pdf).

20. Shionogi. Cefiderocol (Fetroja); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 18.02.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/753/#dossier>.

21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cefiderocol (Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1c SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g21-33\\_cefiderocol\\_bewertung-35a-absatz-1c-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g21-33_cefiderocol_bewertung-35a-absatz-1c-sgb-v_v1-0.pdf).

22. MSD Sharp & Dohme. Imipenem/Cilastatin/Relebactam (Recarbrio); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/825/#dossier>.

23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Imipenem/Cilastatin/Relebactam (bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1c SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g22-17\\_imipenem-cilastatin-relebactam\\_bewertung-35a-absatz-1c-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g22-17_imipenem-cilastatin-relebactam_bewertung-35a-absatz-1c-sgb-v_v1-0.pdf).

24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Ceftazidim/Avibactam (Aufhebung der Freistellung; Bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete) [online]. 2022 [Zugriff: 14.11.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5703/2022-11-03\\_AM-RL-XII\\_Ceftazidim-Avibactam\\_D-816\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5703/2022-11-03_AM-RL-XII_Ceftazidim-Avibactam_D-816_BAnz.pdf).

25. European Medicines Agency. Assessment report; Emblaveo; International non-proprietary name: Aztreonam / Avibactam; Procedure No. EMEA/H/C/006113/0000 [online]. 2024 [Zugriff: 30.10.2024]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/emblaveo>.

26. Pfizer Pharma. Epidemiologie; Ergebnistabellen zur Berechnung aller Anwendungsgebiete und Populationen. 2024.

27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ceftolozan/Tazobactam (bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1c SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g22-18\\_ceftolozan-tazobactam\\_bewertung-35a-absatz-1c-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g22-18_ceftolozan-tazobactam_bewertung-35a-absatz-1c-sgb-v_v1-0.pdf).
28. MSD Sharp & Dohme. Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/826/#dossier>.
29. PAION Deutschland. Eravacyclin (Xerava); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 04.11.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/852/#dossier>.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Eravacyclin (komplizierte intraabdominelle Infektionen) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1c SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g22-26\\_eravacyclin\\_bewertung-35a-absatz-1c-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g22-26_eravacyclin_bewertung-35a-absatz-1c-sgb-v_v1-0.pdf).
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cefepim/Enmetazobactam (bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1c SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/G24-15>.
32. Advanz Pharma. Cefepim/Enmetazobactam (Exblifep); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 28.10.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1093/>.