

Meropenem/Vaborbactam (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: G24-33

Version: 1.0

Stand: 29.01.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1925

DOI: 10.60584/G24-33

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

06.11.2024

Interne Projektnummer

G24-33

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/G24-33>

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Meropenem/Vaborbactam (bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1c SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/G24-33>.

Schlagwörter

Meropenem, Vaborbactam, Nosokomiale Pneumonie, Intraabdominale Infektionen, Harnwegsinfektionen, Bakteriämie, Gramnegative bakterielle Infektionen, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Meropenem, Vaborbactam, 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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
1 Hintergrund.....	1
1.1 Anwendungsgebiete.....	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Reserveantibiotika.....	2
2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet A: Infektionen durch aerobe gramnegative Organismen	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	4
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
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)....	9
3.2.1 Behandlungsdauer.....	9
3.2.2 Verbrauch	9
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	9
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	10
3.2.5 Jahrestherapiekosten	10
3.2.6 Versorgungsanteile.....	10
4 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet B: cUTI, einschließlich Pyelonephritis.....	11
4.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2).....	11
4.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
4.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	11
4.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	11
4.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	15
4.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	17

4.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)..	18
4.2.1	Behandlungsdauer.....	18
4.2.2	Verbrauch	18
4.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	18
4.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	18
4.2.5	Jahrestherapiekosten	19
4.2.6	Versorgungsanteile.....	19
5	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet C: cIAI	20
5.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)	20
5.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	20
5.1.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	20
5.1.2.1	Beschreibung des Vorgehens des pU	20
5.1.2.2	Bewertung des Vorgehens des pU.....	24
5.1.2.3	Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten	26
5.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)..	27
5.2.1	Behandlungsdauer.....	27
5.2.2	Verbrauch	27
5.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	27
5.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	27
5.2.5	Jahrestherapiekosten	28
5.2.6	Versorgungsanteile.....	28
6	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet D: HAP / VAP.....	29
6.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 D, Abschnitt 3.2).....	29
6.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	29
6.1.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	29
6.1.2.1	Beschreibung des Vorgehens des pU	29
6.1.2.2	Bewertung des Vorgehens des pU.....	32
6.1.2.3	Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten	35
6.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 D, Abschnitt 3.3)..	35
6.2.1	Behandlungsdauer.....	35
6.2.2	Verbrauch	35
6.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	36
6.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	36

6.2.5	Jahrestherapiekosten	36
6.2.6	Versorgungsanteile.....	36
7	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet E: Bakteriämie bei cUTI, einschließlich Pyelonephritis, cIAI oder HAP / VAP	37
7.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 E, Abschnitt 3.2)	37
7.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	37
7.1.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	37
7.1.2.1	Beschreibung des Vorgehens des pU	37
7.1.2.2	Bewertung des Vorgehens des pU.....	40
7.1.2.3	Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten	42
7.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 E, Abschnitt 3.3) ..	43
7.2.1	Behandlungsdauer.....	43
7.2.2	Verbrauch	43
7.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	43
7.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	43
7.2.5	Jahrestherapiekosten	44
7.2.6	Versorgungsanteile.....	44
8	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	45
8.1	Zugelassene Anwendungsgebiete	45
8.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	45
8.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	46
8.4	Kosten der Therapie für die GKV	47
9	Literatur	48

Tabellenverzeichnis

	Seite
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).....	12
Tabelle 3: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet C).....	21
Tabelle 4: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet D)	30
Tabelle 5: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet E).....	38
Tabelle 6: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiete A, B, C, D und E).....	46
Tabelle 7: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient (Anwendungsgebiete A, B, C, D und E) bezogen auf 1 Jahr	47

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
4MRGN	multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen
cIAI	komplizierte intraabdominelle Infektion
COVID-19	Coronavirus Disease 2019 (Coronavirus-Krankheit 2019)
cUTI	komplizierte Harnwegsinfektion
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
NRZ	Nationales Referenzzentrum
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
VAP	beatmungsassoziierte Pneumonie

1 Hintergrund

1.1 Anwendungsgebiete

Meropenem/Vaborbactam ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Organismen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten (Anwendungsgebiet A), von komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis (Anwendungsgebiet B), von komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI) (Anwendungsgebiet C), von nosokomial erworbenen Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP) (Anwendungsgebiet D) sowie von Bakteriämie, die im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis, cIAI oder HAP / VAP auftritt (Anwendungsgebiet E).

1.2 Verlauf des Projekts

Meropenem/Vaborbactam 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 01.11.2024 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).

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 durch aerobe gramnegative Organismen

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 Organismen nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation besteht im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation aus erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Infektionen durch aerobe gramnegative Organismen mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten. Dabei sind „die offiziellen Richtlinien“ für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen [2]. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass Meropenem/Vaborbactam als Reserveantibiotikum eingeordnet wurde [3]. Dem pU zufolge sollte Meropenem/Vaborbactam als Reserveantibiotikum nur bei carbapenemresistenten Erregern eingesetzt werden, da hier die therapeutischen Möglichkeiten eingeschränkt sind, weshalb er die Zielpopulation als Fälle mit Infektion durch multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen (4MRGN) operationalisiert. 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 (Fallzahl ^a)
1	Fälle in stationärer Behandlung mit spezifischen Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN als Nebendiagnose	–	4573–5037
2	Fälle in der GKV	– ^b	4005–4403
3	Fälle mit β -Laktamasen, bei denen Meropenem/Vaborbactam wirksam ist	18	721–793

a. Die Untergrenze ergibt sich als Mittelwert der Fallzahlen aus den Jahren 2019 bis 2023. Die Obergrenze ergibt sich als Mittelwert der Fallzahlen aus den Jahren 2019, 2022 und 2023.
b. Der pU veranschlagt verschiedene Anteilswerte je Kalenderjahr und bildet anschließend einen Mittelwert über verschiedene Jahre.

4MRGN: multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen;
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Fälle in stationärer Behandlung mit spezifischen Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN als Nebendiagnose

Für die Herleitung der Anzahl der Fälle verwendet der pU den Datenbrowser des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) und zieht die Datenlieferungen der diagnosebezogenen Fallgruppen (DRG) für die Jahre 2019 bis 2023 heran [4-8]. Der pU filtert im InEK-Datenbrowser nach jenen erwachsenen Patientinnen und Patienten, die eine Nebendiagnose mit mindestens 1 der folgenden Codes gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) aufweisen:

- U81.40! Escherichia coli mit Multiresistenz 4MRGN
- U81.41! Klebsiella pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN
- U81.43! Sonstige Klebsiellen mit Multiresistenz 4MRGN
- U81.44! Enterobacter-cloacae-Komplex mit Multiresistenz 4MRGN
- U81.48! Sonstige Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN

Durch dieses Vorgehen ermittelt der pU folgende Fallzahlen für die jeweiligen Jahre:

- 4536 Fälle für das Jahr 2019
- 3995 Fälle für das Jahr 2020
- 3756 Fälle für das Jahr 2021
- 4711 Fälle für das Jahr 2022
- 5865 Fälle für das Jahr 2023

Aufgrund des Rückgangs der Fallzahlen in den Jahren 2020 und 2021, die der pU auf die Coronavirus-Krankheit-2019(COVID-19)-Pandemie zurückführt, bildet er für sein weiteres Vorgehen eine Spanne: Für die Untergrenze berechnet er den Mittelwert der Fallzahlen aus den Jahren 2019 bis 2023 (inklusive der COVID-19-Jahre 2020 und 2021). Für die Obergrenze berechnet er den Mittelwert der Fallzahlen aus den Jahren 2019, 2022 und 2023 (exklusive der COVID-19-Jahre 2020 und 2021).

Auf diese Weise berechnet der pU abschließend eine Spanne von 4573 bis 5037 Fällen.

Schritt 2: Fälle in der GKV

Der pU berechnet den erwarteten GKV-Anteil an den Fällen jeweils separat für die Jahre 2019 bis 2023 [9-11]. Diesen überträgt er jeweils auf die jährlichen Fallzahlen aus Schritt 1 und berechnet somit

- 3970 GKV-Fälle im Jahr 2019 (GKV-Anteil: 87,5 %),
- 3510 GKV-Fälle im Jahr 2020 (GKV-Anteil: 87,9 %),
- 3306 GKV-Fälle im Jahr 2021 (GKV-Anteil: 88,0 %),
- 4154 GKV-Fälle im Jahr 2022 (GKV-Anteil: 88,2 %) und
- 5085 GKV-Fälle im Jahr 2023 (GKV-Anteil: 86,7 %).

Analog zu dem in Schritt 1 beschriebenen Vorgehen bildet der pU erneut eine Spanne von 4005 (Mittelwert inklusive der COVID-19-Jahre 2020 und 2021) bis 4403 Fällen (Mittelwert exklusive der COVID-19-Jahre 2020 und 2021) in der GKV.

Schritt 3: Fälle mit β -Laktamasen, bei denen Meropenem/Vaborbactam wirksam ist

Der pU geht davon aus, dass Meropenem/Vaborbactam nur bei Vorliegen von β -Laktamasen der Klassen A und C wirksam ist. Um einen Anteilswert dieser spezifischen β -Laktamasen an gemeldeten Isolaten mit Carbapenemasen zu ermitteln, zieht er den Bericht des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger für das Jahr 2022 heran [12]. Dem NRZ-Bericht ist zu entnehmen, dass von 4998 getesteten Enterobacterales-Isolaten 2796 eine Carbapenemase aufwiesen. Ihm entnimmt der pU außerdem, dass von diesen Carbapenemase-positiven Enterobacterales-Isolaten in ca. 18 % der Fälle β -Laktamasen der Klassen A oder C vorlagen. Übertragen auf die Spanne aus Schritt 2 berechnet der pU somit insgesamt eine Anzahl von 721 bis 793 Fällen, die er mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation gleichsetzt.

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 Meropenem/

Vaborbactam 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 insbesondere wegen des Ausschlusses weiterer relevanter Erreger (insbesondere *Pseudomonas aeruginosa*) in Schritt 1 tendenziell unterschätzt. Dies und weitere methodische Aspekte werden nachfolgend erläutert.

Zu Schritt 1: Fälle in stationärer Behandlung mit spezifischen Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN als Nebendiagnose

Die Auswahl der spezifischen Enterobacterales begründet der pU damit, dass für Meropenem/Vaborbactam gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation in klinischen Studien eine Wirksamkeit gegen diese Erreger nachgewiesen wurde [2]. Zwar kann dadurch ein relevanter Teil der zu berücksichtigenden Fälle erfasst sein. Der pU berücksichtigt jedoch nicht solche Erreger, gegen die zwar nicht in klinischen Studien eine Wirksamkeit nachgewiesen wurde, zu denen jedoch In-vitro-Studien gemäß Fachinformation [2] auf eine Empfindlichkeit gegenüber Meropenem/Vaborbactam hindeuten, sofern keine erworbenen Resistenzmechanismen vorliegen. Zu diesen Erregern könnte beispielsweise auch *Pseudomonas aeruginosa* zählen, der ebenfalls auf der Liste der multiresistenten bakteriellen Krankheitserreger gemäß § 35a Abs. 1c Satz 6 SGB V des Robert Koch-Instituts (RKI) geführt wird [13]. Hierdurch kann einerseits eine Unterschätzung in diesem Schritt entstehen. Andererseits bleibt unklar, inwieweit der pU neben den relevanten 4MRGN-Erregern beispielsweise 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 Meropenem/Vaborbactam umfasst sind.

Zudem werden durch den pU über die ausgewählten ICD-10-Codes potenziell auch Fälle eingeschlossen, bei denen lediglich eine Kolonisation mit dem jeweiligen Erreger statt einer behandlungsbedürftigen Infektion vorlag und die somit nicht Teil der Zielpopulation sind.

Zu Schritt 3: Fälle mit β -Laktamasen, bei denen Meropenem/Vaborbactam wirksam ist

Die vom pU vorgenommene Einschränkung auf Fälle mit Erregern, die β -Laktamasen der Klassen A und C aufweisen, entspricht grundsätzlich dem in der Fachinformation angegebenen Wirkmechanismus von Vaborbactam [2]. Jedoch ist der Fachinformation nicht explizit zu entnehmen, dass Meropenem/Vaborbactam ausschließlich für diese Fälle infrage kommt. Es ist möglich, dass die Entscheidung für die Gabe von Meropenem/Vaborbactam zu einem Zeitpunkt getroffen werden muss, zu dem (noch) nicht bekannt ist, ob der Erreger β -Laktamasen der Klassen A und C produziert.

Zudem ist hinsichtlich des Anteilswertes in Höhe von 18 % insbesondere zu berücksichtigen, dass dieser auf Grundlage aller getesteter Enterobacterales-Isolate hergeleitet wurde und somit nur eingeschränkt auf die vom pU in Schritt 1 beschriebenen spezifischen Enterobacterales übertragbar ist.

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 [14], der Verfügbarkeit weiterer Reserveantibiotika [15-21] 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, 2022 und 2024 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 [22,23]) bzw. in einem formal gleichen Anwendungsgebiet (Cefiderocol [24,25], Imipenem/Cilastatin/Relebactam [26,27] sowie Aztreonam/Avibactam [28,29] 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 wurden der Erreger *Pseudomonas aeruginosa* sowie weitere relevante Enterobacterales (neben den hier bereits aufgegriffenen Enterobacterales) in der Herleitung berücksichtigt. Vor dem Hintergrund, dass diese Erreger mehrheitlich ebenfalls vom Wirkspektrum von Meropenem/Vaborbactam umfasst sind und auf der Liste der multiresistenten bakteriellen Krankheitserreger des RKI geführt werden, bildet die damalige Herleitung im Verfahren zu Ceftazidim/Avibactam das aktuelle Wirkspektrum umfassender ab. Im damaligen Verfahren zu Ceftazidim/Avibactam ist eine Anzahl von ca. 2600 bis 6600 erwachsenen Patientinnen und Patienten als Summe über alle zugehörigen Anwendungsgebiete hinweg beschlossen worden [30].

3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU prognostiziert die Entwicklung der Fallzahl der Infektionen durch aerobe gramnegative Organismen mit Multiresistenz 4MRGN, bei denen Meropenem/Vaborbactam wirksam ist. Hierfür verwendet er die Ergebnisse seiner Auswertungen auf Basis des InEK-Datenbrowsers der Jahre 2019 bis 2023 (siehe Abschnitt 3.1.2.1, dort Schritt 1) und prognostiziert mittels

einer exponentiellen Glättungsfunktion sowie der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G2-L2-W3: moderate Entwicklung der Geburtenzahl und Lebenserwartung, hoher Wanderungssaldo) [9] die Fallzahlen für die Jahre 2024 bis 2029. Auf dieser Grundlage schätzt der pU für das Jahr 2029 eine Anzahl von 1423 Fällen mit den in Abschnitt 3.1.2.1 genannten Erregern, die eine β -Laktamase aufweisen, bei der Meropenem/Vaborbactam wirksam ist.

Der pU schlussfolgert, dass von einer Zunahme der Fälle mit 4MRGN-Infektionen mit *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* und *Klebsiella pneumoniae* auszugehen ist. Aufgrund verschiedener Gründe, wie z. B. der COVID-19-Pandemie, sei das Ausmaß des Anstiegs jedoch mit Unsicherheit behaftet.

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 Meropenem/Vaborbactam an, dass die Behandlungsdauer im vorliegenden Anwendungsgebiet von der Infektionsstelle abhängt [2]. In Anlehnung an die Empfehlungen zur Behandlungsdauer für cUTI, einschließlich Pyelonephritis, cIAI 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 Fachinformation [2] und des European Public Assessment Reports [31] nachvollziehbar.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Meropenem/Vaborbactam sind nachvollziehbar. Der pU legt die Dosierungsempfehlungen für eine Kreatinin-Clearance ≥ 40 ml/min zugrunde [2] und veranschlagt dementsprechend pro Behandlung 2 Durchstechflaschen zu je 1 g Meropenem/1 g Vaborbactam.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Der pU gibt an, dass Meropenem/Vaborbactam ausschließlich im Rahmen der stationären Behandlung vorgesehen ist. Die vom pU veranschlagten Kosten pro Packung ergeben sich aus dem in der Lauer-Taxe mit Stand der erstmaligen Listung vom 01.11.2024 gelisteten Klinikeinkaufspreis sowie 19 % Mehrwertsteuer. Der pU gibt zudem an, dass die Kostenerstattung im Rahmen der pauschalierten DRG-Vergütung erfolgt. In diesem Fall können die Kosten abweichen.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass zusätzliche Leistungen, sofern diese im Zusammenhang mit der Gabe von Meropenem/Vaborbactam anfallen, durch eine DRG abgegolten werden. Der Fachinformation [2] sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Meropenem/Vaborbactam Jahrestherapiekosten in Höhe von 2826,25 € bis 7913,50 € 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 geht davon aus, dass Meropenem/Vaborbactam nur stationär verabreicht wird.

Zudem nimmt der pU an, dass Meropenem/Vaborbactam aufgrund des Status als Reserveantibiotikum nur bei einem Teil der Zielpopulation eingesetzt wird. Er weist darauf hin, dass aufgrund des hochspezifischen Wirkspektrums eine Veränderung bzw. Verschiebung der Resistenzlage die Anwendung von Meropenem/Vaborbactam beeinflusst.

4 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet B: cUTI, einschließlich Pyelonephritis

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

Der pU stellt die cUTI, einschließlich Pyelonephritis, nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation besteht im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation aus erwachsenen Patientinnen und Patienten mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis. Dabei sind „die offiziellen Richtlinien“ für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen [2]. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass Meropenem/Vaborbactam als Reserveantibiotikum eingeordnet wurde [3]. Dem pU zufolge sollte Meropenem/Vaborbactam als Reserveantibiotikum nur bei carbapenemresistenten Erregern eingesetzt werden, da hier die therapeutischen Möglichkeiten eingeschränkt sind, weshalb er die Zielpopulation als Fälle mit 4MRGN-Infektion operationalisiert. 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 (Fallzahl ^a)
1	Fälle in stationärer Behandlung mit spezifischen Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN als Nebendiagnose	–	4573–5037
2	Fälle mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis	–	1969–2143
3	Fälle in der GKV	– ^b	1725–1873
4	Fälle mit β -Laktamasen, bei denen Meropenem/Vaborbactam wirksam ist	18	310–337

a. Die Untergrenze ergibt sich als Mittelwert der Fallzahlen aus den Jahren 2019 bis 2023. Die Obergrenze ergibt sich als Mittelwert der Fallzahlen aus den Jahren 2019, 2022 und 2023.

b. Der pU veranschlagt verschiedene Anteilswerte je Kalenderjahr und bildet anschließend einen Mittelwert über verschiedene Jahre.

4MRGN: multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen;
cUTI: komplizierte Harnwegsinfektion; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Fälle in stationärer Behandlung mit spezifischen Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN als Nebendiagnose

Für die Herleitung der Anzahl der Fälle verwendet der pU den Datenbrowser des InEK und zieht die DRG-Datenlieferungen für die Jahre 2019 bis 2023 heran [4-8]. Der pU filtert im InEK-Datenbrowser nach jenen erwachsenen Patientinnen und Patienten, die eine Nebendiagnose mit mindestens 1 der folgenden Codes gemäß ICD-10 aufweisen:

- U81.40! Escherichia coli mit Multiresistenz 4MRGN
- U81.41! Klebsiella pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN
- U81.43! Sonstige Klebsiellen mit Multiresistenz 4MRGN
- U81.44! Enterobacter-cloacae-Komplex mit Multiresistenz 4MRGN
- U81.48! Sonstige Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN

Durch dieses Vorgehen ermittelt der pU folgende Fallzahlen für die jeweiligen Jahre:

- 4536 Fälle für das Jahr 2019
- 3995 Fälle für das Jahr 2020
- 3756 Fälle für das Jahr 2021
- 4711 Fälle für das Jahr 2022
- 5865 Fälle für das Jahr 2023

Aufgrund des Rückgangs der Fallzahlen in den Jahren 2020 und 2021, die der pU auf die COVID-19-Pandemie zurückführt, bildet er für sein weiteres Vorgehen eine Spanne: Für die Untergrenze berechnet er den Mittelwert der Fallzahlen aus den Jahren 2019 bis 2023 (inklusive der COVID-19-Jahre 2020 und 2021). Für die Obergrenze berechnet er den Mittelwert der Fallzahlen aus den Jahren 2019, 2022 und 2023 (exklusive der COVID-19-Jahre 2020 und 2021).

Auf diese Weise berechnet der pU abschließend eine Spanne von 4573 bis 5037 Fällen.

Schritt 2: Fälle mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis

Der pU grenzt die Fälle, die er auf Basis der Jahre 2019 bis 2023 in Schritt 1 ermittelt hat, auf diejenigen ein, die zusätzlich als Haupt- oder als Nebendiagnose mindestens 1 der folgenden ICD-10-Codes aufweisen [32-41]:

- N10 Akute tubulointerstitielle Nephritis
- N11.- Chronische tubulointerstitielle Nephritis
- N12 Tubulointerstitielle Nephritis, nicht als akut oder chronisch bezeichnet
- N13.6- Pyonephrose
- N15.1- Nierenabszess und perinephritischer Abszess
- N15.9 Tubulointerstitielle Nierenkrankheit, nicht näher bezeichnet
- N16.0* Tubulointerstitielle Nierenkrankheiten bei anderenorts klassifizierten infektiösen und parasitären Krankheiten
- N28.88 Sonstige näher bezeichnete Krankheiten der Niere und des Ureters
- N29.1* Sonstige Krankheiten der Niere und des Ureters bei anderenorts klassifizierten infektiösen und parasitären Krankheiten
- N30.0 Akute Zystitis
- N30.1 Interstitielle Zystitis (chronisch)
- N30.2 Sonstige chronische Zystitis
- N30.3 Trigonumzystitis
- N30.8 Sonstige Zystitis
- N30.9 Zystitis, nicht näher bezeichnet
- N32.8 Sonstige näher bezeichnete Krankheiten der Harnblase
- N32.9 Krankheit der Harnblase, nicht näher bezeichnet
- N33.0* Tuberkulöse Zystitis

- N34.- Urethritis und urethrales Syndrom
- N35.8 Sonstige Harnröhrenstriktur
- N35.9 Harnröhrenstriktur, nicht näher bezeichnet
- N37.0* Urethritis bei anderenorts klassifizierten Krankheiten
- N39.0 Harnwegsinfektion, Lokalisation nicht näher bezeichnet
- N41.3 Prostatzystitis
- T83.5 Infektion und entzündliche Reaktion durch Prothese, Implantat oder Transplantat im Harntrakt

Analog zu dem in Schritt 1 beschriebenen Vorgehen bildet der pU eine Spanne von 1969 (Mittelwert inklusive der COVID-19-Jahre 2020 und 2021) bis 2143 Fällen (Mittelwert exklusive der COVID-19-Jahre 2020 und 2021).

Schritt 3: Fälle in der GKV

Der pU berechnet den erwarteten GKV-Anteil an den Fällen jeweils separat für die Jahre 2019 bis 2023 [9-11]. Diesen überträgt er jeweils auf die jährlichen Fallzahlen aus Schritt 2 und berechnet somit

- 3970 GKV-Fälle im Jahr 2019 (GKV-Anteil: 87,5 %),
- 3510 GKV-Fälle im Jahr 2020 (GKV-Anteil: 87,9 %),
- 3306 GKV-Fälle im Jahr 2021 (GKV-Anteil: 88,0 %),
- 4154 GKV-Fälle im Jahr 2022 (GKV-Anteil: 88,2 %) und
- 5085 GKV-Fälle im Jahr 2023 (GKV-Anteil: 86,7 %).

Analog zu dem in Schritt 1 beschriebenen Vorgehen bildet der pU erneut eine Spanne von 1725 (Mittelwert inklusive der COVID-19-Jahre 2020 und 2021) bis 1873 Fällen (Mittelwert exklusive der COVID-19-Jahre 2020 und 2021) in der GKV.

Schritt 4: Fälle mit β -Laktamasen, bei denen Meropenem/Vaborbactam wirksam ist

Der pU geht davon aus, dass Meropenem/Vaborbactam nur bei Vorliegen von β -Laktamasen der Klassen A und C wirksam ist. Um einen Anteilswert dieser spezifischen β -Laktamasen an gemeldeten Isolaten mit Carbapenemasen zu ermitteln, zieht er den Bericht des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger für das Jahr 2022 heran [12]. Dem NRZ-Bericht ist zu entnehmen, dass von 4998 getesteten Enterobacterales-Isolaten 2796 eine Carbapenemase aufwiesen. Ihm entnimmt der pU außerdem, dass von diesen Carbapenemase-positiven Enterobacterales-Isolaten in ca. 18 % der Fälle β -Laktamasen der Klassen A oder C vorlagen. Übertragen auf die Spanne aus Schritt 3 berechnet der pU somit

insgesamt eine Anzahl von 310 bis 337 Fällen, die er mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation gleichsetzt.

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 Meropenem/Vaborbactam 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 unsicher. Dies ist maßgeblich auf die Herleitung der Fälle mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis (siehe Schritt 2), zurückzuführen. Dieser Aspekt sowie weitere methodische Aspekte werden nachfolgend erläutert.

Zu Schritt 1: Fälle in stationärer Behandlung mit spezifischen Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN als Nebendiagnose

Die Auswahl der spezifischen Enterobacterales begründet der pU damit, dass für Meropenem/Vaborbactam gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation in klinischen Studien eine Wirksamkeit gegen diese Erreger nachgewiesen wurde [2]. Zwar kann dadurch ein relevanter Teil der zu berücksichtigenden Fälle erfasst sein. Der pU berücksichtigt jedoch nicht solche Erreger, gegen die zwar nicht in klinischen Studien eine Wirksamkeit nachgewiesen wurde, zu denen jedoch In-vitro-Studien gemäß Fachinformation [2] auf eine Empfindlichkeit gegenüber Meropenem/Vaborbactam hindeuten, sofern keine erworbenen Resistenzmechanismen vorliegen. Zu diesen Erregern könnte beispielsweise auch *Pseudomonas aeruginosa* zählen, der ebenfalls auf der Liste der multiresistenten bakteriellen Krankheitserreger gemäß § 35a Abs. 1c Satz 6 SGB V des Robert Koch-Instituts (RKI) geführt wird [13]. Hierdurch kann einerseits eine Unterschätzung in diesem Schritt entstehen. Andererseits bleibt unklar, inwieweit der pU neben den relevanten 4MRGN-Erregern beispielsweise 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 Meropenem/Vaborbactam umfasst sind.

Es ist unklar, inwieweit durch das Vorgehen auch Fälle eingeschlossen werden, die zwar Erreger mit Multiresistenz 4MRGN aus Schritt 1 aufweisen, diese Erreger jedoch nicht ursächlich für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtende Infektion sind.

Zu Schritt 2: Fälle mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis

Zur Identifikation von Patientinnen und Patienten mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis, berücksichtigt der pU diverse ICD-10-Codes, die als Haupt- oder als Nebendiagnose in Verbindung mit einem der in Schritt 1 benannten Codes codiert wurden. Dabei ist zu beachten, dass der pU unter Verwendung des InEK-Datenbrowsers separate Auswertungen vorlegt, in denen die für Schritt 2 relevanten ICD-10-Codes entweder als Hauptdiagnosen [32,34,36,39,41] oder als Nebendiagnosen [33,35,37,38,40] aufgeführt sind. Der pU verwendet im Weiteren die Summe der Fallzahlen aus diesen separaten Auswertungen für die jeweiligen Jahre. Durch dieses Vorgehen werden jedoch Fälle doppelt gezählt, bei denen als Hauptdiagnose einer der für Schritt 2 gelisteten ICD-10-Codes verwendet wurde und gleichzeitig ein anderer der gelisteten ICD-10-Codes als Nebendiagnose verwendet wurde.

Die Auswahl der ICD-10-Codes ist zudem aus verschiedenen Gründen mit Unsicherheit versehen und kann für sich genommen zu einer Überschätzung der Anzahl der Fälle mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis, führen. Beispielsweise können durch das Vorgehen zum Teil auch Patientinnen und Patienten mit Harnwegsinfektion ohne komplizierende Faktoren eingeschlossen worden sein, die nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind.

Zu Schritt 4: Fälle mit β -Laktamasen, bei denen Meropenem/Vaborbactam wirksam ist

Die vom pU vorgenommene Einschränkung auf Fälle mit Erregern, die β -Laktamasen der Klassen A und C aufweisen, entspricht grundsätzlich dem in der Fachinformation angegebenen Wirkmechanismus von Vaborbactam [2]. Jedoch ist der Fachinformation nicht explizit zu entnehmen, dass Meropenem/Vaborbactam ausschließlich für diese Fälle infrage kommt. Es ist möglich, dass die Entscheidung für die Gabe von Meropenem/Vaborbactam zu einem Zeitpunkt getroffen werden muss, zu dem (noch) nicht bekannt ist, ob der Erreger β -Laktamasen der Klassen A und C produziert.

Zudem ist hinsichtlich des Anteilswertes in Höhe von 18 % insbesondere zu berücksichtigen, dass dieser auf Grundlage aller getesteter Enterobacterales-Isolate hergeleitet wurde und somit nur eingeschränkt auf die vom pU in Schritt 1 spezifischen Enterobacterales bei cUTI, einschließlich Pyelonephritis, übertragbar ist.

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 [14], der Verfügbarkeit weiterer Reserveantibiotika [15-17,19-21] 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 [42,43] bei Erwachsenen mit cUTI sowie mit akuter Pyelonephritis, jeweils als separates Anwendungsgebiet, sowie Ceftazidim/Avibactam [22,23] 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 [44,45] sowie Aztreonam/Avibactam [28,29] bei Erwachsenen mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis) vorgelegt. In den Herleitungen der Patienten- bzw. Fallzahlen wurde – über das formale Anwendungsgebiet hinausgehend – für Ceftazidim/Avibactam, Ceftolozan/Tazobactam sowie Aztreonam/Avibactam 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 [24,25] summiert über alle Anwendungsgebiete von Cefepim/Enmetazobactam angesetzt.

Lediglich im Verfahren zu Ceftazidim/Avibactam wurden der Erreger *Pseudomonas aeruginosa* sowie weitere relevante Enterobacterales (neben den hier bereits aufgegriffenen Enterobacterales) in der Herleitung berücksichtigt. Vor dem Hintergrund, dass diese Erreger mehrheitlich ebenfalls vom Wirkspektrum von Meropenem/Vaborbactam umfasst sind und auf der Liste der multiresistenten bakteriellen Krankheitserreger des RKI geführt werden, bildet die damalige Herleitung im Verfahren zu Ceftazidim/Avibactam das aktuelle Wirkspektrum umfassender ab. Im damaligen Verfahren zu Ceftazidim/Avibactam ist eine Anzahl von ca. 2600 bis 6600 erwachsenen Patientinnen und Patienten als Summe über alle zugehörigen Anwendungsgebiete hinweg beschlossen worden [30].

4.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU prognostiziert die Entwicklung der Fallzahl der cUTI, einschließlich Pyelonephritis, mit Multiresistenz 4MRGN, bei denen Meropenem/Vaborbactam wirksam ist. Hierfür verwendet er die Ergebnisse seiner Auswertungen auf Basis des InEK-Datenbrowsers der Jahre 2019 bis 2023 (siehe Abschnitt 4.1.2.1, dort Schritt 1) und prognostiziert mittels einer exponentiellen Glättungsfunktion sowie der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G2-L2-W3: moderate Entwicklung der Geburtenzahl und Lebenserwartung, hoher Wanderungssaldo) [9] die Fallzahlen für die Jahre 2024 bis 2029. Auf dieser Grundlage schätzt der pU für das Jahr 2029 eine Anzahl von 576 Fällen mit den in Abschnitt 4.1.2.1 genannten Erregern, die eine β -Laktamase aufweisen, bei der Meropenem/Vaborbactam wirksam ist.

Der pU schlussfolgert, dass von einer Zunahme der Fälle mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis, mit Multiresistenz 4MRGN mit Escherichia coli, Enterobacter cloacae und Klebsiella pneumoniae auszugehen ist. Aufgrund verschiedener Gründe, wie z. B. der COVID-19-Pandemie, sei das Ausmaß des Anstiegs jedoch mit Unsicherheit behaftet.

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 gemäß Fachinformation für das vorliegende Anwendungsgebiet eine Behandlungsdauer von 5 bis 10 Tagen empfohlen wird, aber eine Behandlung auch bis zu 14 Tage dauern kann [2]. Der pU liefert sowohl Angaben für die empfohlene Behandlungsdauer (5 bis 10 Tage) als auch für die maximale Behandlungsdauer (14 Tage). Nachfolgend werden die Angaben des pU für die empfohlene Behandlungsdauer (5 bis 10 Tage) dargestellt und bewertet. Für die weitere Berechnung geht der pU von 1 Behandlungszyklus pro Patientin bzw. Patient und Jahr aus.

4.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Meropenem/Vaborbactam sind nachvollziehbar. Der pU legt die Dosierungsempfehlungen für eine Kreatinin-Clearance ≥ 40 ml/min zugrunde [2] und veranschlagt dementsprechend pro Behandlung 2 Durchstechflaschen zu je 1 g Meropenem/1 g Vaborbactam.

4.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Der pU gibt an, dass Meropenem/Vaborbactam ausschließlich im Rahmen der stationären Behandlung vorgesehen ist. Die vom pU veranschlagten Kosten pro Packung ergeben sich aus dem in der Lauer-Taxe mit Stand der erstmaligen Listung vom 01.11.2024 gelisteten Klinikeinkaufspreis sowie 19 % Mehrwertsteuer. Der pU gibt zudem an, dass die Kosten-erstattung im Rahmen der pauschalierten DRG-Vergütung erfolgt. In diesem Fall können die Kosten abweichen.

4.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass zusätzliche Leistungen, sofern diese im Zusammenhang mit der Gabe von Meropenem/Vaborbactam anfallen, durch eine DRG abgegolten werden. Der Fachinformation [2] sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen.

4.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Meropenem/Vaborbactam für die empfohlene Behandlungsdauer von 5 bis 10 Tagen Jahrestherapiekosten in Höhe von 2826,25 € bis 5652,50 € pro Patientin bzw. Patient. Bei einer maximalen Behandlungsdauer von 14 Tagen entstehen höhere Jahrestherapiekosten, die der pU ebenfalls darstellt. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, die plausibel sind, wobei unter Berücksichtigung der DRG-Vergütung abweichende Kosten entstehen.

4.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass Meropenem/Vaborbactam nur stationär verabreicht wird.

Zudem nimmt der pU an, dass Meropenem/Vaborbactam aufgrund des Status als Reserveantibiotikum nur bei einem Teil der Zielpopulation eingesetzt wird. Er weist darauf hin, dass aufgrund des hochspezifischen Wirkspektrums eine Veränderung bzw. Verschiebung der Resistenzlage die Anwendung von Meropenem/Vaborbactam beeinflusst.

5 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet C: cIAI

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

Der pU stellt die cIAI nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation besteht im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation aus erwachsenen Patientinnen und Patienten mit cIAI. Dabei sind „die offiziellen Richtlinien“ für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen [2]. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass Meropenem/Vaborbactam als Reserveantibiotikum eingeordnet wurde [3]. Dem pU zufolge sollte Meropenem/Vaborbactam als Reserveantibiotikum nur bei carbapenemresistenten Erregern eingesetzt werden, da hier die therapeutischen Möglichkeiten eingeschränkt sind, weshalb er die Zielpopulation als Fälle mit 4MRGN-Infektion operationalisiert. 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 (Fallzahl ^a)
1	Fälle in stationärer Behandlung mit spezifischen Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN als Nebendiagnose	–	4573–5037
2	Fälle mit cIAI	–	794–858
3	Fälle in der GKV	– ^b	695–750
4	Fälle mit β -Laktamasen, bei denen Meropenem/Vaborbactam wirksam ist	18	125–135

a. Die Untergrenze ergibt sich als Mittelwert der Fallzahlen aus den Jahren 2019 bis 2023. Die Obergrenze ergibt sich als Mittelwert der Fallzahlen aus den Jahren 2019, 2022 und 2023.

b. Der pU veranschlagt verschiedene Anteilswerte je Kalenderjahr und bildet anschließend einen Mittelwert über verschiedene Jahre.

4MRGN: multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen;
cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektion; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Fälle in stationärer Behandlung mit spezifischen Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN als Nebendiagnose

Für die Herleitung der Anzahl der Fälle verwendet der pU den Datenbrowser des InEK und zieht die DRG-Datenlieferungen für die Jahre 2019 bis 2023 heran [4-8]. Der pU filtert im InEK-Datenbrowser nach jenen erwachsenen Patientinnen und Patienten, die eine Nebendiagnose mit mindestens 1 der folgenden Codes gemäß ICD-10 aufweisen:

- U81.40! Escherichia coli mit Multiresistenz 4MRGN
- U81.41! Klebsiella pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN
- U81.43! Sonstige Klebsiellen mit Multiresistenz 4MRGN
- U81.44! Enterobacter-cloacae-Komplex mit Multiresistenz 4MRGN
- U81.48! Sonstige Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN

Durch dieses Vorgehen ermittelt der pU folgende Fallzahlen für die jeweiligen Jahre:

- 4536 Fälle für das Jahr 2019
- 3995 Fälle für das Jahr 2020
- 3756 Fälle für das Jahr 2021
- 4711 Fälle für das Jahr 2022
- 5865 Fälle für das Jahr 2023

Aufgrund des Rückgangs der Fallzahlen in den Jahren 2020 und 2021, die der pU auf die COVID-19-Pandemie zurückführt, bildet er für sein weiteres Vorgehen eine Spanne: Für die Untergrenze berechnet er den Mittelwert der Fallzahlen aus den Jahren 2019 bis 2023 (inklusive der COVID-19-Jahre 2020 und 2021). Für die Obergrenze berechnet er den Mittelwert der Fallzahlen aus den Jahren 2019, 2022 und 2023 (exklusive der COVID-19-Jahre 2020 und 2021).

Auf diese Weise berechnet der pU abschließend eine Spanne von 4573 bis 5037 Fällen.

Schritt 2: Fälle mit cIAI

Der pU grenzt die Fälle, die er auf Basis der Jahre 2019 bis 2023 in Schritt 1 ermittelt hat, auf diejenigen ein, die zusätzlich als Haupt- oder als Nebendiagnose mindestens 1 der folgenden ICD-10-Codes aufweisen [46-55]:

- K35.2 Akute Appendizitis mit generalisierter Peritonitis
- K35.3- Akute Appendizitis mit lokalisierter Peritonitis
- K50.9 Crohn-Krankheit, nicht näher bezeichnet
- K57.0- Divertikelkrankheit des Dünndarmes mit Perforation und Abszess
- K57.2- Divertikelkrankheit des Dickdarmes mit Perforation und Abszess
- K57.4- Divertikelkrankheit sowohl des Dünndarmes als auch des Dickdarmes mit Perforation und Abszess
- K57.8- Divertikelkrankheit des Darmes, Teil nicht näher bezeichnet, mit Perforation und Abszess
- K63.0 Darmabszess
- K63.1 Perforation des Darmes (nichttraumatisch)
- K65.0- Akute Peritonitis
- K65.8 Sonstige Peritonitis
- K65.9 Peritonitis, nicht näher bezeichnet
- K75.0 Leberabszess
- K80.0- Gallenblasenstein mit akuter Cholezystitis
- K80.40 Gallengangsstein mit Cholezystitis: Ohne Angabe einer Gallenwegsobstruktion
- K80.41 Gallengangsstein mit Cholezystitis : Mit Gallenwegsobstruktion (nur in einigen Auswertungen berücksichtigt [46,48,51])
- K81.0 Akute Cholezystitis

- K91.4 Funktionsstörung nach Kolostomie oder Enterostomie
- K91.83 Insuffizienzen von Anastomosen und Nähten nach Operationen am sonstigen Verdauungstrakt
- N73.0 Akute Parametritis und Entzündung des Beckenbindegewebes
- N73.3 Akute Pelveoperitonitis bei der Frau
- N73.4 Chronische Pelveoperitonitis bei der Frau
- N73.5 Pelveoperitonitis bei der Frau, nicht näher bezeichnet
- O08.8 Sonstige Komplikationen nach Abort, Extrauterin gravidität und Molenschwangerschaft
- T81.4 Infektion nach einem Eingriff, anderenorts nicht klassifiziert
- T85.71 Infektion und entzündliche Reaktion durch Katheter zur Peritonealdialyse

Analog zu dem in Schritt 1 beschriebenen Vorgehen bildet der pU eine Spanne von 794 (Mittelwert inklusive der COVID-19-Jahre 2020 und 2021) bis 858 Fällen (Mittelwert exklusive der COVID-19-Jahre 2020 und 2021).

Schritt 3: Fälle in der GKV

Der pU berechnet den erwarteten GKV-Anteil an den Fällen jeweils separat für die Jahre 2019 bis 2023 [9-11]. Diesen überträgt er jeweils auf die jährlichen Fallzahlen aus Schritt 2 und berechnet somit

- 3970 GKV-Fälle im Jahr 2019 (GKV-Anteil: 87,5 %),
- 3510 GKV-Fälle im Jahr 2020 (GKV-Anteil: 87,9 %),
- 3306 GKV-Fälle im Jahr 2021 (GKV-Anteil: 88,0 %),
- 4154 GKV-Fälle im Jahr 2022 (GKV-Anteil: 88,2 %) und
- 5085 GKV-Fälle im Jahr 2023 (GKV-Anteil: 86,7 %).

Analog zu dem in Schritt 1 beschriebenen Vorgehen bildet der pU erneut eine Spanne von 695 (Mittelwert inklusive der COVID-19-Jahre 2020 und 2021) bis 750 Fällen (Mittelwert exklusive der COVID-19-Jahre 2020 und 2021) in der GKV.

Schritt 4: Fälle mit β -Laktamasen, bei denen Meropenem/Vaborbactam wirksam ist

Der pU geht davon aus, dass Meropenem/Vaborbactam nur bei Vorliegen von β -Laktamasen der Klassen A und C wirksam ist. Um einen Anteilswert dieser spezifischen β -Laktamasen an gemeldeten Isolaten mit Carbapenemasen zu ermitteln, zieht er den Bericht des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger für das Jahr 2022 heran [12].

Dem NRZ-Bericht ist zu entnehmen, dass von 4998 getesteten Enterobacterales-Isolaten 2796 eine Carbapenemase aufwiesen. Ihm entnimmt der pU außerdem, dass von diesen Carbapenemase-positiven Enterobacterales-Isolaten in ca. 18 % der Fälle β -Laktamasen der Klassen A oder C vorlagen. Übertragen auf die Spanne aus Schritt 3 berechnet der pU somit insgesamt eine Anzahl von 125 bis 135 Fällen, die er mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation gleichsetzt.

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 Meropenem/Vaborbactam 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 unsicher. Dies ist maßgeblich auf die Herleitung der Fälle mit cIAI (siehe Schritt 2) zurückzuführen. Dieser Aspekt sowie weitere methodische Aspekte werden nachfolgend erläutert.

Zu Schritt 1: Fälle in stationärer Behandlung mit spezifischen Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN als Nebendiagnose

Die Auswahl der spezifischen Enterobacterales begründet der pU damit, dass für Meropenem/Vaborbactam gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation in klinischen Studien eine Wirksamkeit gegen diese Erreger nachgewiesen wurde [2]. Zwar kann dadurch ein relevanter Teil der zu berücksichtigenden Fälle erfasst sein. Der pU berücksichtigt jedoch nicht solche Erreger, gegen die zwar nicht in klinischen Studien eine Wirksamkeit nachgewiesen wurde, zu denen jedoch In-vitro-Studien gemäß Fachinformation [2] auf eine Empfindlichkeit gegenüber Meropenem/Vaborbactam hindeuten, sofern keine erworbenen Resistenzmechanismen vorliegen. Zu diesen Erregern könnte beispielsweise auch *Pseudomonas aeruginosa* zählen, der ebenfalls auf der Liste der multiresistenten bakteriellen Krankheitserreger gemäß § 35a Abs. 1c Satz 6 SGB V des Robert Koch-Instituts (RKI) geführt wird [13]. Hierdurch kann einerseits eine Unterschätzung in diesem Schritt entstehen. Andererseits bleibt unklar, inwieweit der pU neben den relevanten 4MRGN-Erregern beispielsweise 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 Meropenem/Vaborbactam umfasst sind.

Es ist unklar, inwieweit durch das Vorgehen auch Fälle eingeschlossen werden, die zwar Erreger mit Multiresistenz 4MRGN aus Schritt 1 aufweisen, diese Erreger jedoch nicht ursächlich für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtende Infektion sind.

Zu Schritt 2: Fälle mit cIAI

Zur Identifikation von Patientinnen und Patienten mit cIAI berücksichtigt der pU diverse ICD-10-Codes, die als Haupt- oder als Nebendiagnose in Verbindung mit einem der in Schritt 1 benannten Codes codiert wurden. Dabei ist zu beachten, dass der pU unter Verwendung des InEK-Datenbrowsers separate Auswertungen vorlegt, in denen die für Schritt 2 relevanten ICD-10-Codes entweder als Hauptdiagnosen [46,48,50,52,54] oder als Nebendiagnosen [47,49,51,53,55] aufgeführt sind. Der pU verwendet im Weiteren die Summe der Fallzahlen aus diesen separaten Auswertungen für die jeweiligen Jahre. Durch dieses Vorgehen werden jedoch Fälle doppelt gezählt, bei denen als Hauptdiagnose einer der für Schritt 2 gelisteten ICD-10-Codes verwendet wurde und gleichzeitig ein anderer der gelisteten ICD-10-Codes als Nebendiagnose verwendet wurde.

Die Auswahl der ICD-10-Codes ist zudem aus verschiedenen Gründen mit Unsicherheit versehen und kann für sich genommen zu einer Überschätzung der Anzahl der Fälle mit cIAI führen. Beispielsweise deuten die Bezeichnungen einiger der aufgeführten ICD-10-Codes – z. B. T81.4 Infektion nach einem Eingriff, anderenorts nicht klassifiziert – darauf hin, dass sie auch außerhalb des Anwendungsgebietes einer cIAI codiert werden können. Ferner könnten auch Fälle einer nicht komplizierten intraabdominellen Infektion – z. B. über den ICD-10-Code K81.0 Akute Cholezystitis – identifiziert worden sein. Laut pU liegt eine cIAI zudem dann vor, wenn sich die Infektion über die anatomische Grenze des abdominalen Hohlorgans ausgebreitet hat und die Bauchhöhle oder andere normalerweise sterile Bereiche des Abdominalraums betroffen sind. Dieses zusätzliche Kriterium der Organüberschreitung wird in der Herleitung des pU durch die herangezogenen ICD-10-Codes nicht berücksichtigt.

Zu Schritt 4: Fälle mit β -Laktamasen, bei denen Meropenem/Vaborbactam wirksam ist

Die vom pU vorgenommene Einschränkung auf Fälle mit Erregern, die β -Laktamasen der Klassen A und C aufweisen, entspricht grundsätzlich dem in der Fachinformation angegebenen Wirkmechanismus von Vaborbactam [2]. Jedoch ist der Fachinformation nicht explizit zu entnehmen, dass Meropenem/Vaborbactam ausschließlich für diese Fälle infrage kommt. Es ist möglich, dass die Entscheidung für die Gabe von Meropenem/Vaborbactam zu einem Zeitpunkt getroffen werden muss, zu dem (noch) nicht bekannt ist, ob der Erreger β -Laktamasen der Klassen A und C produziert.

Zudem ist hinsichtlich des Anteilswertes in Höhe von 18 % insbesondere zu berücksichtigen, dass dieser auf Grundlage aller getesteter Enterobacterales-Isolate hergeleitet wurde und

somit nur eingeschränkt auf die vom pU in Schritt 1 spezifischen Enterobacterales bei cIAI übertragbar ist.

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 [14], der Verfügbarkeit weiterer Reserveantibiotika [16-21] 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 Patienten- bzw. Fallzahlen in einem ähnlichen Anwendungsgebiet (Ceftazidim/Avibactam bei Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit cIAI [22,23]) bzw. in einem formal gleichen Anwendungsgebiet (Ceftolozan/Tazobactam [42,43], Eravacyclin [56,57] sowie Aztreonam/Avibactam [28,29] 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 wurden der Erreger *Pseudomonas aeruginosa* sowie weitere relevante Enterobacterales (neben den hier bereits aufgegriffenen Enterobacterales) in der Herleitung berücksichtigt. Vor dem Hintergrund, dass diese Erreger mehrheitlich ebenfalls vom Wirkspektrum von Meropenem/Vaborbactam umfasst sind und auf der Liste der multiresistenten bakteriellen Krankheitserreger des RKI geführt werden, bildet die damalige Herleitung im Verfahren zu Ceftazidim/Avibactam das aktuelle Wirkspektrum umfassender ab. Im damaligen Verfahren zu Ceftazidim/Avibactam ist eine Anzahl von ca. 2600 bis 6600 erwachsenen Patientinnen und Patienten als Summe über alle zugehörigen Anwendungsgebiete hinweg beschlossen worden [30].

5.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU prognostiziert die Entwicklung der Fallzahl der cIAI mit Multiresistenz 4MRGN, bei denen Meropenem/Vaborbactam wirksam ist. Hierfür verwendet er die Ergebnisse seiner Auswertungen auf Basis des InEK-Datenbrowsers der Jahre 2019 bis 2023 (siehe Abschnitt 5.1.2.1, dort Schritt 1) und prognostiziert mittels einer exponentiellen Glättungsfunktion sowie der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G2-L2-W3: moderate Entwicklung der Geburtenzahl und Lebenserwartung, hoher Wanderungssaldo) [9] die Fallzahlen für die Jahre 2024 bis 2029. Auf dieser Grundlage schätzt

der pU für das Jahr 2029 eine Anzahl von 240 Fällen mit den in Abschnitt 5.1.2.1 genannten Erregern, die eine β -Laktamase aufweisen, bei der Meropenem/Vaborbactam wirksam ist.

Der pU schlussfolgert, dass von einer Zunahme der Fälle mit cIAI mit Multiresistenz 4MRGN mit *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* und *Klebsiella pneumoniae* auszugehen ist. Aufgrund verschiedener Gründe, wie z. B. der COVID-19-Pandemie, sei das Ausmaß des Anstiegs jedoch mit Unsicherheit behaftet.

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 gemäß Fachinformation für das vorliegende Anwendungsgebiet eine Behandlungsdauer von 5 bis 10 Tagen empfohlen wird, aber eine Behandlung auch bis zu 14 Tage dauern kann [2]. Der pU liefert sowohl Angaben für die empfohlene Behandlungsdauer (5 bis 10 Tage) als auch für die maximale Behandlungsdauer (14 Tage). Nachfolgend werden die Angaben des pU für die empfohlene Behandlungsdauer (5 bis 10 Tage) dargestellt und bewertet. Für die weitere Berechnung geht der pU von 1 Behandlungszyklus pro Patientin bzw. Patient und Jahr aus.

5.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Meropenem/Vaborbactam sind nachvollziehbar. Der pU legt die Dosierungsempfehlungen für eine Kreatinin-Clearance ≥ 40 ml/min zugrunde [2] und veranschlagt dementsprechend pro Behandlung 2 Durchstechflaschen zu je 1 g Meropenem/1 g Vaborbactam.

5.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Der pU gibt an, dass Meropenem/Vaborbactam ausschließlich im Rahmen der stationären Behandlung vorgesehen ist. Die vom pU veranschlagten Kosten pro Packung ergeben sich aus dem in der Lauer-Taxe mit Stand der erstmaligen Listung vom 01.11.2024 gelisteten Klinikeinkaufspreis sowie 19% Mehrwertsteuer. Der pU gibt zudem an, dass die Kostenerstattung im Rahmen der pauschalierten DRG-Vergütung erfolgt. In diesem Fall können die Kosten abweichen.

5.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass zusätzliche Leistungen, sofern diese im Zusammenhang mit der Gabe von Meropenem/Vaborbactam anfallen, durch eine DRG abgegolten werden. Der Fachinformation [2] sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen.

5.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Meropenem/Vaborbactam für die empfohlene Behandlungsdauer von 5 bis 10 Tagen Jahrestherapiekosten in Höhe von 2826,25 € bis 5652,50 € pro Patientin bzw. Patient. Bei einer maximalen Behandlungsdauer von 14 Tagen entstehen höhere Jahrestherapiekosten, die der pU ebenfalls darstellt. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, die plausibel sind, wobei unter Berücksichtigung der DRG-Vergütung abweichende Kosten entstehen.

5.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass Meropenem/Vaborbactam nur stationär verabreicht wird.

Zudem nimmt der pU an, dass Meropenem/Vaborbactam aufgrund des Status als Reserveantibiotikum nur bei einem Teil der Zielpopulation eingesetzt wird. Er weist darauf hin, dass aufgrund des hochspezifischen Wirkspektrums eine Veränderung bzw. Verschiebung der Resistenzlage die Anwendung von Meropenem/Vaborbactam beeinflusst.

6 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet D: HAP / 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

Der pU stellt die HAP / VAP nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation besteht im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation aus erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HAP, einschließlich VAP. Dabei sind „die offiziellen Richtlinien“ für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen [2]. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass Meropenem/Vaborbactam als Reserveantibiotikum eingeordnet wurde [3]. Dem pU zufolge sollte Meropenem/Vaborbactam als Reserveantibiotikum nur bei carbapenemresistenten Erregern eingesetzt werden, da hier die therapeutischen Möglichkeiten eingeschränkt sind, weshalb er die Zielpopulation als Fälle mit 4MRGN-Infektion operationalisiert. 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 (Fallzahl ^a)
1	Fälle in stationärer Behandlung mit spezifischen Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN als Nebendiagnose	–	4573–5037
2	Fälle mit HAP / VAP	–	1406–1480
3	Fälle in der GKV	– ^b	1232–1294
4	Fälle mit β -Laktamasen, bei denen Meropenem/Vaborbactam wirksam ist	18	222–233

a. Die Untergrenze ergibt sich als Mittelwert der Fallzahlen aus den Jahren 2019 bis 2023. Die Obergrenze ergibt sich als Mittelwert der Fallzahlen aus den Jahren 2019, 2022 und 2023.

b. Der pU veranschlagt verschiedene Anteilswerte je Kalenderjahr und bildet anschließend einen Mittelwert über verschiedene Jahre.

4MRGN: multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen;
 GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAP: nosokomiale Pneumonie; pU: pharmazeutischer Unternehmer;
 VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie

Schritt 1: Fälle in stationärer Behandlung mit spezifischen Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN als Nebendiagnose

Für die Herleitung der Anzahl der Fälle verwendet der pU den Datenbrowser des InEK und zieht die DRG-Datenlieferungen für die Jahre 2019 bis 2023 heran [4-8]. Der pU filtert im InEK-Datenbrowser nach jenen erwachsenen Patientinnen und Patienten, die eine Nebendiagnose mit mindestens 1 der folgenden Codes gemäß ICD-10 aufweisen:

- U81.40! Escherichia coli mit Multiresistenz 4MRGN
- U81.41! Klebsiella pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN
- U81.43! Sonstige Klebsiellen mit Multiresistenz 4MRGN
- U81.44! Enterobacter-cloacae-Komplex mit Multiresistenz 4MRGN
- U81.48! Sonstige Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN

Durch dieses Vorgehen ermittelt der pU folgende Fallzahlen für die jeweiligen Jahre:

- 4536 Fälle für das Jahr 2019
- 3995 Fälle für das Jahr 2020
- 3756 Fälle für das Jahr 2021
- 4711 Fälle für das Jahr 2022
- 5865 Fälle für das Jahr 2023

Aufgrund des Rückgangs der Fallzahlen in den Jahren 2020 und 2021, die der pU auf die COVID-19-Pandemie zurückführt, bildet er für sein weiteres Vorgehen eine Spanne: Für die Untergrenze berechnet er den Mittelwert der Fallzahlen aus den Jahren 2019 bis 2023 (inklusive der COVID-19-Jahre 2020 und 2021). Für die Obergrenze berechnet er den Mittelwert der Fallzahlen aus den Jahren 2019, 2022 und 2023 (exklusive der COVID-19-Jahre 2020 und 2021).

Auf diese Weise berechnet der pU abschließend eine Spanne von 4573 bis 5037 Fällen.

Schritt 2: Fälle mit HAP / VAP

Der pU grenzt die Fälle, die er auf Basis der Jahre 2019 bis 2023 in Schritt 1 ermittelt hat, auf diejenigen ein, die zusätzlich als Haupt- oder als Nebendiagnose mindestens 1 der folgenden ICD-10-Codes aufweisen [58-67]:

- U69.0-! Anderenorts klassifizierte, im Krankenhaus erworbene Pneumonie
- J15.0 Pneumonie durch *Klebsiella pneumoniae*
- J15.5 Pneumonie durch *Escherichia coli*
- J15.6 Pneumonie durch andere gramnegative Bakterien
- J15.8 Sonstige bakterielle Pneumonie
- J15.9 Bakterielle Pneumonie, nicht näher bezeichnet
- J18.0 Bronchopneumonie, nicht näher bezeichnet
- J18.1 Lobärpneumonie, nicht näher bezeichnet
- J18.2 Hypostatische Pneumonie, nicht näher bezeichnet
- J18.8 Sonstige Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet
- J18.9 Pneumonie, nicht näher bezeichnet
- J69.0 Pneumonie durch Nahrung oder Erbrochenes
- J85.1 Abszess der Lunge mit Pneumonie
- J95.4 Mendelson-Syndrom

Analog zu dem in Schritt 1 beschriebenen Vorgehen bildet der pU eine Spanne von 1406 (Mittelwert inklusive der COVID-19-Jahre 2020 und 2021) bis 1480 Fällen (Mittelwert exklusive der COVID-19-Jahre 2020 und 2021).

Schritt 3: Fälle in der GKV

Der pU berechnet den erwarteten GKV-Anteil an den Fällen jeweils separat für die Jahre 2019 bis 2023 [9-11]. Diesen überträgt er jeweils auf die jährlichen Fallzahlen aus Schritt 2 und berechnet somit

- 3970 GKV-Fälle im Jahr 2019 (GKV-Anteil: 87,5 %),
- 3510 GKV-Fälle im Jahr 2020 (GKV-Anteil: 87,9 %),
- 3306 GKV-Fälle im Jahr 2021 (GKV-Anteil: 88,0 %),
- 4154 GKV-Fälle im Jahr 2022 (GKV-Anteil: 88,2 %) und
- 5085 GKV-Fälle im Jahr 2023 (GKV-Anteil: 86,7 %).

Analog zu dem in Schritt 1 beschriebenen Vorgehen bildet der pU erneut eine Spanne von 1232 (Mittelwert inklusive der COVID-19-Jahre 2020 und 2021) bis 1294 Fällen (Mittelwert exklusive der COVID-19-Jahre 2020 und 2021) in der GKV.

Schritt 4: Fälle mit β -Laktamasen, bei denen Meropenem/Vaborbactam wirksam ist

Der pU geht davon aus, dass Meropenem/Vaborbactam nur bei Vorliegen von β -Laktamasen der Klassen A und C wirksam ist. Um einen Anteilswert dieser spezifischen β -Laktamasen an gemeldeten Isolaten mit Carbapenemasen zu ermitteln, zieht er den Bericht des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger für das Jahr 2022 heran [12]. Dem NRZ-Bericht ist zu entnehmen, dass von 4998 getesteten Enterobacterales-Isolaten 2796 eine Carbapenemase aufwiesen. Ihm entnimmt der pU außerdem, dass von diesen Carbapenemase-positiven Enterobacterales-Isolaten in ca. 18 % der Fälle β -Laktamasen der Klassen A oder C vorlagen. Übertragen auf die Spanne aus Schritt 3 berechnet der pU somit insgesamt eine Anzahl von 222 bis 233 Fällen, die er mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation gleichsetzt.

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 Meropenem/Vaborbactam 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 unsicher. Dies ist maßgeblich auf die Herleitung der Fälle mit HAP / VAP (siehe Schritt 2) zurückzuführen. Dieser Aspekt sowie weitere methodische Aspekte werden nachfolgend erläutert.

Zu Schritt 1: Fälle in stationärer Behandlung mit spezifischen Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN als Nebendiagnose

Die Auswahl der spezifischen Enterobacterales begründet der pU damit, dass für Meropenem/Vaborbactam gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation in klinischen Studien eine Wirksamkeit gegen diese Erreger nachgewiesen wurde [2]. Zwar kann dadurch ein relevanter Teil der zu berücksichtigenden Fälle erfasst sein. Der pU berücksichtigt jedoch nicht solche Erreger, gegen die zwar nicht in klinischen Studien eine Wirksamkeit nachgewiesen wurde, zu denen jedoch In-vitro-Studien gemäß Fachinformation [2] auf eine Empfindlichkeit gegenüber Meropenem/Vaborbactam hindeuten, sofern keine erworbenen Resistenzmechanismen vorliegen. Zu diesen Erregern könnte beispielsweise auch *Pseudomonas aeruginosa* zählen, der ebenfalls auf der Liste der multiresistenten bakteriellen Krankheitserreger gemäß § 35a Abs. 1c Satz 6 SGB V des Robert Koch-Instituts (RKI) geführt wird [13]. Hierdurch kann einerseits eine Unterschätzung in diesem Schritt entstehen. Andererseits bleibt unklar, inwieweit der pU neben den relevanten 4MRGN-Erregern beispielsweise 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 Meropenem/Vaborbactam umfasst sind.

Es ist unklar, inwieweit durch das Vorgehen auch Fälle eingeschlossen werden, die zwar Erreger mit Multiresistenz 4MRGN aus Schritt 1 aufweisen, diese Erreger jedoch nicht ursächlich für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtende Infektion sind.

Zu Schritt 2: Fälle mit HAP / VAP

Zur Identifikation von Patientinnen und Patienten mit HAP / VAP berücksichtigt der pU diverse ICD-10-Codes, die als Haupt- oder als Nebendiagnose in Verbindung mit einem der in Schritt 1 benannten Codes codiert wurden. Dabei ist zu beachten, dass der pU unter Verwendung des InEK-Datenbrowsers separate Auswertungen vorlegt, in denen die für Schritt 2 relevanten ICD-10-Codes entweder als Hauptdiagnosen [59,60,62,64,66] oder als Nebendiagnosen [58,61,63,65,67] aufgeführt sind. Der pU verwendet im Weiteren die Summe der Fallzahlen aus diesen separaten Auswertungen für die jeweiligen Jahre. Durch dieses Vorgehen werden jedoch Fälle doppelt gezählt, bei denen als Hauptdiagnose einer der für Schritt 2 gelisteten ICD-10-Codes verwendet wurde und gleichzeitig ein anderer der gelisteten ICD-10-Codes als Nebendiagnose verwendet wurde.

Die Auswahl der ICD-10-Codes U69.0-! (Anderenorts klassifizierte, im Krankenhaus erworbene Pneumonie) erscheint darüber hinaus ausreichend spezifisch, um Fälle mit HAP / VAP aufzugreifen. Durch die Veranschlagung der weiteren ICD-10-Codes kann es dazu kommen, dass Fälle mit einer nicht nosokomialen oder beatmungsassoziierten Pneumonie eingeschlossen werden, die somit nicht Teil des vorliegenden Anwendungsgebietes sind.

Zu Schritt 4: Fälle mit β -Laktamasen, bei denen Meropenem/Vaborbactam wirksam ist

Die vom pU vorgenommene Einschränkung auf Fälle mit Erregern, die β -Laktamasen der Klassen A und C aufweisen, entspricht grundsätzlich dem in der Fachinformation angegebenen Wirkmechanismus von Vaborbactam [2]. Jedoch ist der Fachinformation nicht explizit zu entnehmen, dass Meropenem/Vaborbactam ausschließlich für diese Fälle infrage kommt. Es ist möglich, dass die Entscheidung für die Gabe von Meropenem/Vaborbactam zu einem Zeitpunkt getroffen werden muss, zu dem (noch) nicht bekannt ist, ob der Erreger β -Laktamasen der Klassen A und C produziert.

Zudem ist hinsichtlich des Anteilswertes in Höhe von 18 % insbesondere zu berücksichtigen, dass dieser auf Grundlage aller getesteter Enterobacterales-Isolate hergeleitet wurde und somit nur eingeschränkt auf die vom pU in Schritt 1 spezifischen Enterobacterales bei HAP / VAP übertragbar ist.

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 [14], der Verfügbarkeit weiterer Reserveantibiotika [15-17,19-21] 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 [22,23] 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 [26,27], Ceftolozan/Tazobactam [42,43], Cefepim/Enmetazobactam [44,45] sowie Aztreonam/Avibactam [28,29] 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, Ceftolozan/Tazobactam sowie Aztreonam/Avibactam 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 [24,25] summiert über alle Anwendungsgebiete von Cefepim/Enmetazobactam angesetzt.

Lediglich im Verfahren zu Ceftazidim/Avibactam wurden der Erreger *Pseudomonas aeruginosa* sowie weitere relevante Enterobacterales (neben den hier bereits aufgegriffenen Enterobacterales) in der Herleitung berücksichtigt. Vor dem Hintergrund, dass diese Erreger

mehrheitlich ebenfalls vom Wirkspektrum von Meropenem/Vaborbactam umfasst sind und auf der Liste der multiresistenten bakteriellen Krankheitserreger des RKI geführt werden, bildet die damalige Herleitung im Verfahren zu Ceftazidim/Avibactam das aktuelle Wirkspektrum umfassender ab. Im damaligen Verfahren zu Ceftazidim/Avibactam ist eine Anzahl von ca. 2600 bis 6600 erwachsenen Patientinnen und Patienten als Summe über alle zugehörigen Anwendungsgebiete hinweg beschlossen worden [30].

6.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU prognostiziert die Entwicklung der Fallzahl der HAP / VAP mit Multiresistenz 4MRGN, bei denen Meropenem/Vaborbactam wirksam ist. Hierfür verwendet er die Ergebnisse seiner Auswertungen auf Basis des InEK-Datenbrowsers der Jahre 2019 bis 2023 (siehe Abschnitt 6.1.2.1, dort Schritt 1) und prognostiziert mittels einer exponentiellen Glättungsfunktion sowie der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G2-L2-W3: moderate Entwicklung der Geburtenzahl und Lebenserwartung, hoher Wanderungssaldo) [9] die Fallzahlen für die Jahre 2024 bis 2029. Auf dieser Grundlage schätzt der pU für das Jahr 2029 eine Anzahl von 377 Fällen mit den in Abschnitt 6.1.2.1 genannten Erregern, die eine β -Laktamase aufweisen, bei der Meropenem/Vaborbactam wirksam ist.

Der pU schlussfolgert, dass von einer Zunahme der Fälle mit HAP / VAP mit Multiresistenz 4MRGN mit *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* und *Klebsiella pneumoniae* auszugehen ist. Aufgrund verschiedener Gründe, wie z. B. der COVID-19-Pandemie, sei das Ausmaß des Anstiegs jedoch mit Unsicherheit behaftet.

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 Fachinformation für das vorliegende Anwendungsgebiet 7 bis 14 Tage beträgt [2]. Für die weitere Berechnung geht der pU von 1 Behandlungszyklus pro Patientin bzw. Patient und Jahr aus.

6.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Meropenem/Vaborbactam sind nachvollziehbar. Der pU legt die Dosierungsempfehlungen für eine Kreatinin-Clearance ≥ 40 ml/min zugrunde [2] und veranschlagt dementsprechend pro Behandlung 2 Durchstechflaschen zu je 1 g Meropenem/1 g Vaborbactam.

6.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Der pU gibt an, dass Meropenem/Vaborbactam ausschließlich im Rahmen der stationären Behandlung vorgesehen ist. Die vom pU veranschlagten Kosten pro Packung ergeben sich aus dem in der Lauer-Taxe mit Stand der erstmaligen Listung vom 01.11.2024 gelisteten Klinikeinkaufspreis sowie 19 % Mehrwertsteuer. Der pU gibt zudem an, dass die Kosten-erstattung im Rahmen der pauschalierten DRG-Vergütung erfolgt. In diesem Fall können die Kosten abweichen.

6.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass zusätzliche Leistungen, sofern diese im Zusammenhang mit der Gabe von Meropenem/Vaborbactam anfallen, durch eine DRG abgegolten werden. Der Fachinformation [2] sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen.

6.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Meropenem/Vaborbactam Jahrestherapiekosten in Höhe von 3956,75 € bis 7913,50 € 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 geht davon aus, dass Meropenem/Vaborbactam nur stationär verabreicht wird.

Zudem nimmt der pU an, dass Meropenem/Vaborbactam aufgrund des Status als Reserveantibiotikum nur bei einem Teil der Zielpopulation eingesetzt wird. Er weist darauf hin, dass aufgrund des hochspezifischen Wirkspektrums eine Veränderung bzw. Verschiebung der Resistenzlage die Anwendung von Meropenem/Vaborbactam beeinflusst.

7 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet E: Bakteriämie bei cUTI, einschließlich Pyelonephritis, cIAI oder HAP / VAP

7.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 E, Abschnitt 3.2)

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

7.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Bakteriämie nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation besteht im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation aus erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis, cIAI oder HAP / VAP. Dabei sind „die offiziellen Richtlinien“ für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen [2]. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass Meropenem/Vaborbactam als Reserveantibiotikum eingeordnet wurde [3]. Dem pU zufolge sollte Meropenem/Vaborbactam als Reserveantibiotikum nur bei carbapenemresistenten Erregern eingesetzt werden, da hier die therapeutischen Möglichkeiten eingeschränkt sind, weshalb er die Zielpopulation als Fälle mit 4MRGN-Infektion operationalisiert. Diese Charakterisierung ist weitgehend nachvollziehbar und wird vor dem Hintergrund des Vorgehens des pU zur Herleitung der Patientenzahlen in Abschnitt 7.1.2.2 näher adressiert und bewertet.

7.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

7.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Tabelle 5 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 5: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet E)

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Fallzahl ^a)
1	Fälle in stationärer Behandlung mit spezifischen Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN als Nebendiagnose	–	4573–5037
2	Fälle mit Bakteriämie	–	719–776
3	Fälle in der GKV	– ^b	630–678
4	Fälle mit β -Laktamasen, bei denen Meropenem/Vaborbactam wirksam ist	18	113–122

a. Die Untergrenze ergibt sich als Mittelwert der Fallzahlen aus den Jahren 2019 bis 2023. Die Obergrenze ergibt sich als Mittelwert der Fallzahlen aus den Jahren 2019, 2022 und 2023.

b. Der pU veranschlagt verschiedene Anteilswerte je Kalenderjahr und bildet anschließend einen Mittelwert über verschiedene Jahre.

4MRGN: multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen;
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Fälle in stationärer Behandlung mit spezifischen Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN als Nebendiagnose

Für die Herleitung der Anzahl der Fälle verwendet der pU den Datenbrowser des InEK und zieht die DRG-Datenlieferungen für die Jahre 2019 bis 2023 heran [4-8]. Der pU filtert im InEK-Datenbrowser nach jenen erwachsenen Patientinnen und Patienten, die eine Nebendiagnose mit mindestens 1 der folgenden Codes gemäß ICD-10 aufweisen:

- U81.40! Escherichia coli mit Multiresistenz 4MRGN
- U81.41! Klebsiella pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN
- U81.43! Sonstige Klebsiellen mit Multiresistenz 4MRGN
- U81.44! Enterobacter-cloacae-Komplex mit Multiresistenz 4MRGN
- U81.48! Sonstige Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN

Durch dieses Vorgehen ermittelt der pU folgende Fallzahlen für die jeweiligen Jahre:

- 4536 Fälle für das Jahr 2019
- 3995 Fälle für das Jahr 2020
- 3756 Fälle für das Jahr 2021
- 4711 Fälle für das Jahr 2022
- 5865 Fälle für das Jahr 2023

Aufgrund des Rückgangs der Fallzahlen in den Jahren 2020 und 2021, die der pU auf die COVID-19-Pandemie zurückführt, bildet er für sein weiteres Vorgehen eine Spanne: Für die Untergrenze berechnet er den Mittelwert der Fallzahlen aus den Jahren 2019 bis 2023 (inklusive der COVID-19-Jahre 2020 und 2021). Für die Obergrenze berechnet er den Mittelwert der Fallzahlen aus den Jahren 2019, 2022 und 2023 (exklusive der COVID-19-Jahre 2020 und 2021).

Auf diese Weise berechnet der pU abschließend eine Spanne von 4573 bis 5037 Fällen.

Schritt 2: Fälle mit Bakteriämie

Der pU grenzt die Fälle, die er auf Basis der Jahre 2019 bis 2023 in Schritt 1 ermittelt hat, auf diejenigen ein, die zusätzlich als Haupt- oder als Nebendiagnose mindestens 1 der folgenden ICD-10-Codes aufweisen [68-77]:

- A41.51 Sepsis: Escherichia coli
- A41.58 Sepsis: Sonstige gramnegative Erreger
- A41.8 Sonstige näher bezeichnete Sepsis
- A41.9 Sepsis, nicht näher bezeichnet
- A49.9 Bakterielle Infektion, nicht näher bezeichnet

Analog zu dem in Schritt 1 beschriebenen Vorgehen bildet der pU eine Spanne von 719 (Mittelwert inklusive der COVID-19-Jahre 2020 und 2021) bis 776 Fällen (Mittelwert exklusive der COVID-19-Jahre 2020 und 2021).

Schritt 3: Fälle in der GKV

Der pU berechnet den erwarteten GKV-Anteil an den Fällen jeweils separat für die Jahre 2019 bis 2023 [9-11]. Diesen überträgt er jeweils auf die jährlichen Fallzahlen aus Schritt 2 und berechnet somit

- 3970 GKV-Fälle im Jahr 2019 (GKV-Anteil: 87,5 %),
- 3510 GKV-Fälle im Jahr 2020 (GKV-Anteil: 87,9 %),
- 3306 GKV-Fälle im Jahr 2021 (GKV-Anteil: 88,0 %),
- 4154 GKV-Fälle im Jahr 2022 (GKV-Anteil: 88,2 %) und
- 5085 GKV-Fälle im Jahr 2023 (GKV-Anteil: 86,7 %).

Analog zu dem in Schritt 1 beschriebenen Vorgehen bildet der pU erneut eine Spanne von 630 (Mittelwert inklusive der COVID-19-Jahre 2020 und 2021) bis 678 Fällen (Mittelwert exklusive der COVID-19-Jahre 2020 und 2021) in der GKV.

Schritt 4: Fälle mit β -Laktamasen, bei denen Meropenem/Vaborbactam wirksam ist

Der pU geht davon aus, dass Meropenem/Vaborbactam nur bei Vorliegen von β -Laktamasen der Klassen A und C wirksam ist. Um einen Anteilswert dieser spezifischen β -Laktamasen an gemeldeten Isolaten mit Carbapenemasen zu ermitteln, zieht er den Bericht des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger für das Jahr 2022 heran [12]. Dem NRZ-Bericht ist zu entnehmen, dass von 4998 getesteten Enterobacterales-Isolaten 2796 eine Carbapenemase aufwiesen. Ihm entnimmt der pU außerdem, dass von diesen Carbapenemase-positiven Enterobacterales-Isolaten in ca. 18 % der Fälle β -Laktamasen der Klassen A oder C vorlagen. Übertragen auf die Spanne aus Schritt 3 berechnet der pU somit insgesamt eine Anzahl von 113 bis 122 Fällen, die er mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation gleichsetzt.

7.1.2.2 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 Meropenem/Vaborbactam 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 unsicher. Dies ist maßgeblich auf die Herleitung der Fälle mit Bakteriämie (siehe Schritt 2) zurückzuführen. Dieser Aspekt sowie weitere methodische Aspekte werden nachfolgend erläutert.

Zu Schritt 1: Fälle in stationärer Behandlung mit spezifischen Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN als Nebendiagnose

Die Auswahl der spezifischen Enterobacterales begründet der pU damit, dass für Meropenem/Vaborbactam gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation in klinischen Studien eine Wirksamkeit gegen diese Erreger nachgewiesen wurde [2]. Zwar kann dadurch ein relevanter Teil der zu berücksichtigenden Fälle erfasst sein. Der pU berücksichtigt jedoch nicht solche Erreger, gegen die zwar nicht in klinischen Studien eine Wirksamkeit nachgewiesen wurde, zu denen jedoch In-vitro-Studien gemäß Fachinformation [2] auf eine Empfindlichkeit gegenüber Meropenem/Vaborbactam hindeuten, sofern keine erworbenen Resistenzmechanismen vorliegen. Zu diesen Erregern könnte beispielsweise auch *Pseudomonas aeruginosa* zählen, der ebenfalls auf der Liste der multiresistenten bakteriellen Krankheitserreger gemäß § 35a Abs. 1c Satz 6 SGB V des Robert Koch-Instituts (RKI) geführt wird [13]. Hierdurch kann einerseits eine Unterschätzung in diesem Schritt entstehen. Andererseits bleibt unklar, inwieweit der pU neben den relevanten 4MRGN-Erregern beispielsweise 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 Meropenem/Vaborbactam umfasst sind.

Es ist unklar, inwieweit durch das Vorgehen auch Fälle eingeschlossen werden, die zwar Erreger mit Multiresistenz 4MRGN aus Schritt 1 aufweisen, diese Erreger jedoch nicht ursächlich für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtende Infektion sind.

Zu Schritt 2: Fälle mit Bakteriämie

Zur Identifikation von Patientinnen und Patienten mit Bakteriämie berücksichtigt der pU diverse ICD-10-Codes, die als Haupt- oder als Nebendiagnose in Verbindung mit einem der in Schritt 1 benannten Codes codiert wurden. Dabei ist zu beachten, dass der pU unter Verwendung des InEK-Datenbrowsers separate Auswertungen vorlegt, in denen die für Schritt 2 relevanten ICD-10-Codes entweder als Hauptdiagnosen [68,70,72,74,76] oder als Nebendiagnosen [69,71,73,75,77] aufgeführt sind. Der pU verwendet im Weiteren die Summe der Fallzahlen aus diesen separaten Auswertungen für die jeweiligen Jahre. Durch dieses Vorgehen werden jedoch Fälle doppelt gezählt, bei denen als Hauptdiagnose einer der für Schritt 2 gelisteten ICD-10-Codes verwendet wurde und gleichzeitig ein anderer der gelisteten ICD-10-Codes als Nebendiagnose verwendet wurde.

Darüber hinaus ist darauf hinzuweisen, dass der pU die Fälle mit Bakteriämie nicht weiter auf einen (vermuteten) Zusammenhang mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis, cIAI oder HAP / VAP einschränkt. Somit können durch das Vorgehen des pU auch Fälle aufgegriffen worden sein, die nicht Teil des vorliegenden Anwendungsgebietes sind. Zudem können einige der verwendeten ICD-10-Codes sowohl bei einer Sepsis als auch bei einer Bakteriämie codiert werden. Fälle mit Sepsis ohne Bakteriämie sind jedoch nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst.

Zu Schritt 4: Fälle mit β -Laktamasen, bei denen Meropenem/Vaborbactam wirksam ist

Die vom pU vorgenommene Einschränkung auf Fälle mit Erregern, die β -Laktamasen der Klassen A und C aufweisen, entspricht grundsätzlich dem in der Fachinformation angegebenen Wirkmechanismus von Vaborbactam [2]. Jedoch ist der Fachinformation nicht explizit zu entnehmen, dass Meropenem/Vaborbactam ausschließlich für diese Fälle infrage kommt. Es ist möglich, dass die Entscheidung für die Gabe von Meropenem/Vaborbactam zu einem Zeitpunkt getroffen werden muss, zu dem (noch) nicht bekannt ist, ob der Erreger β -Laktamasen der Klassen A und C produziert.

Zudem ist hinsichtlich des Anteilswertes in Höhe von 18 % insbesondere zu berücksichtigen, dass dieser auf Grundlage aller getesteter Enterobacterales-Isolate hergeleitet wurde und somit nur eingeschränkt auf die vom pU in Schritt 1 spezifischen Enterobacterales bei

Bakteriämie bei (vermuteten) Zusammenhang mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis, cIAI oder HAP / VAP übertragbar ist.

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 [14], der Verfügbarkeit weiterer Reserveantibiotika [15-21] 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 einem vorangegangenen Verfahren aus dem Jahr 2022 wurden Patientenzahlen in einem formal gleichen Anwendungsgebiet (Ceftazidim/Avibactam [22,23] bei Erwachsenen mit Bakteriämie im Zusammenhang oder vermuteten Zusammenhang mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis, cIAI oder HAP / VAP) vorgelegt. In der Herleitung der Patientenzahlen wurde – über das formale Anwendungsgebiet hinausgehend – das Wirkspektrum des genannten Wirkstoffs berücksichtigt und davon ausgegangen, dass er aufgrund seines Wirkspektrums bei für ihn spezifischen 4MRGN-Erregern eingesetzt wird.

Im Verfahren zu Ceftazidim/Avibactam wurden der Erreger *Pseudomonas aeruginosa* sowie weitere relevante Enterobacterales (neben den hier bereits aufgegriffenen Enterobacterales) in der Herleitung berücksichtigt. Vor dem Hintergrund, dass diese Erreger mehrheitlich ebenfalls vom Wirkspektrum von Meropenem/Vaborbactam umfasst sind und auf der Liste der multiresistenten bakteriellen Krankheitserreger des RKI geführt werden, bildet die damalige Herleitung im Verfahren zu Ceftazidim/Avibactam das aktuelle Wirkspektrum umfassender ab. Im damaligen Verfahren zu Ceftazidim/Avibactam ist eine Anzahl von ca. 2600 bis 6600 erwachsenen Patientinnen und Patienten als Summe über alle zugehörigen Anwendungsgebiete hinweg beschlossen worden [30].

7.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU prognostiziert die Entwicklung der Fallzahl der Bakteriämien in Verbindung mit Infektionen mit Multiresistenz 4MRGN, bei denen Meropenem/Vaborbactam wirksam ist. Hierfür verwendet er die Ergebnisse seiner Auswertungen auf Basis des InEK-Datenbrowsers der Jahre 2019 bis 2023 (siehe Abschnitt 7.1.2.1, dort Schritt 1) und prognostiziert mittels einer exponentiellen Glättungsfunktion sowie der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G2-L2-W3: moderate Entwicklung der Geburtenzahl und Lebenserwartung, hoher Wanderungssaldo) [9] die Fallzahlen für die Jahre 2024 bis 2029. Auf dieser Grundlage schätzt der pU für das Jahr 2029 eine Anzahl von 158 Fällen mit den in Abschnitt 7.1.2.1 genannten Erregern, die eine β -Laktamase aufweisen, bei der Meropenem/Vaborbactam wirksam ist.

Der pU schlussfolgert, dass von einer Zunahme der Fälle mit Bakteriämie in Verbindung mit Infektionen mit Multiresistenz 4MRGN mit *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* und *Klebsiella pneumoniae* auszugehen ist. Aufgrund verschiedener Gründe, wie z. B. der COVID-19-Pandemie, sei das Ausmaß des Anstiegs jedoch mit Unsicherheit behaftet.

7.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 E, Abschnitt 3.3)

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

7.2.1 Behandlungsdauer

Der pU gibt in Übereinstimmung mit der Fachinformation von Meropenem/Vaborbactam an, dass die Behandlungsdauer im vorliegenden Anwendungsgebiet von der Infektionsstelle abhängt [2]. Entsprechend den Empfehlungen zur Behandlungsdauer für cUTI, einschließlich Pyelonephritis, cIAI 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 nachvollziehbar.

7.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Meropenem/Vaborbactam sind nachvollziehbar. Der pU legt die Dosierungsempfehlungen für eine Kreatinin-Clearance ≥ 40 ml/min zugrunde [2] und veranschlagt dementsprechend pro Behandlung 2 Durchstechflaschen zu je 1 g Meropenem/1 g Vaborbactam.

7.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Der pU gibt an, dass Meropenem/Vaborbactam ausschließlich im Rahmen der stationären Behandlung vorgesehen ist. Die vom pU veranschlagten Kosten pro Packung ergeben sich aus dem in der Lauer-Taxe mit Stand der erstmaligen Listung vom 01.11.2024 gelisteten Klinik-einkaufspreis sowie 19 % Mehrwertsteuer. Der pU gibt zudem an, dass die Kostenerstattung im Rahmen der pauschalierten DRG-Vergütung erfolgt. In diesem Fall können die Kosten abweichen.

7.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass zusätzliche Leistungen, sofern diese im Zusammenhang mit der Gabe von Meropenem/Vaborbactam anfallen, durch eine DRG abgegolten werden. Der Fachinformation [2] sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen.

7.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Meropenem/Vaborbactam Jahrestherapiekosten in Höhe von 2826,25 € bis 7913,50 € pro Patientin bzw. Patient. Diese Angabe beinhaltet ausschließlich Arzneimittelkosten, die plausibel sind, wobei unter Berücksichtigung der DRG-Vergütung abweichende Kosten entstehen.

7.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass Meropenem/Vaborbactam nur stationär verabreicht wird.

Zudem nimmt der pU an, dass Meropenem/Vaborbactam aufgrund des Status als Reserveantibiotikum nur bei einem Teil der Zielpopulation eingesetzt wird. Er weist darauf hin, dass aufgrund des hochspezifischen Wirkspektrums eine Veränderung bzw. Verschiebung der Resistenzlage die Anwendung von Meropenem/Vaborbactam beeinflusst.

8 Zusammenfassung der Dossierbewertung

8.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet A

Meropenem/Vaborbactam ist bei erwachsenen Patientinnen und Patienten indiziert zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Organismen mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten.

Anwendungsgebiet B

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

Anwendungsgebiet C

Meropenem/Vaborbactam ist bei erwachsenen Patientinnen und Patienten indiziert zur Behandlung von cIAI.

Anwendungsgebiet D

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

Anwendungsgebiet E

Meropenem/Vaborbactam ist bei erwachsenen Patientinnen und Patienten indiziert zur Behandlung von Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis, cIAI oder HAP, einschließlich VAP.

8.2 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.

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

Tabelle 6: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiete A, B, C, D und E)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Meropenem/ Vaborbactam	Erwachsene mit Infektionen durch aerobe gramnegative Organismen mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten (Anwendungsgebiet A) ^b	721–793	Die Angaben des pU sind für die Operationalisierung über spezifische 4MRGN-Erreger insgesamt mit verschiedenen Unsicherheiten behaftet. Für das Anwendungsgebiet A sind die Angaben tendenziell unterschätzt und für die
	Erwachsene mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis (Anwendungsgebiet B) ^b	310–337	Anwendungsgebiete B bis E sind die Angaben insgesamt unsicher. Dabei sind insbesondere folgende Aspekte anzumerken:
	Erwachsene mit cIAI (Anwendungsgebiet C) ^b	125–135	<ul style="list-style-type: none"> ▪ die ausschließliche Berücksichtigung von Infektionen mit ausgewählten Enterobacteriales mit 4MRGN – ohne Einschluss von beispielsweise Pseudomonas aeruginosa – einerseits und die mögliche Erfassung von nicht relevanten 4MRGN-Erregern andererseits (alle Anwendungsgebiete)
	Erwachsene mit HAP / VAP (Anwendungsgebiet D) ^b	222–233	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Unsicherheiten durch das methodische Vorgehen des pU bei der Identifikation der einzelnen Infektionen (Anwendungsgebiete B bis E) ▪ Beschränkung auf Erreger mit spezifischen β-Laktamasen (alle Anwendungsgebiete) ▪ Doppelerfassung von Fällen, die mit spezifischen Infektionscodes sowohl über die Haupt- als auch die Nebendiagnose aufgegriffen wurden (Anwendungsgebiete B bis E)
	Erwachsene mit Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis, cIAI oder HAP / VAP (Anwendungsgebiet E) ^b	113–122	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Doppelerfassung von Fällen, die mit spezifischen Infektionscodes sowohl über die Haupt- als auch die Nebendiagnose aufgegriffen wurden (Anwendungsgebiete B bis E) <p>Es ist darauf hinzuweisen, dass sich in der realen Versorgung geringere Anzahlen von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben können.</p>
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Dabei sind „die offiziellen Richtlinien“ für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass Meropenem/Vaborbactam als Reserveantibiotikum eingeordnet wurde.</p> <p>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</p>			

8.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 7: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient (Anwendungsgebiete A, B, C, D und E) bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Meropenem/ Vaborbactam	Erwachsene mit Infektionen durch aerobe gramnegative Organismen mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten (Anwendungsgebiet A)	2826,25– 7913,50	0	0	2826,25– 7913,50	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel, wobei unter Berücksichtigung der DRG-Vergütung abweichende Kosten entstehen.
	Erwachsene mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis (Anwendungsgebiet B)	2826,25– 5652,50 ^b	0	0	2826,25– 5652,50 ^b	
	Erwachsene mit cIAI (Anwendungsgebiet C)	2826,25– 5652,50 ^b	0	0	2826,25– 5652,50 ^b	
	Erwachsene mit HAP / VAP (Anwendungsgebiet D)	3956,75– 7913,50	0	0	3956,75– 7913,50	
	Erwachsene mit Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis, cIAI oder HAP / VAP (Anwendungsgebiet E)	2826,25– 7913,50	0	0	2826,25– 7913,50	

a. Angaben des pU

b. Die Angaben basieren auf der gemäß Fachinformation empfohlenen Behandlungsdauer von 5 bis 10 Tagen. Bei einer maximalen Behandlungsdauer von 14 Tagen entstehen höhere Kosten, die der pU ebenfalls angibt.

cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektion; cUTI: komplizierte Harnwegsinfektion; DRG: diagnosebezogene Fallgruppe; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAP: nosokomiale Pneumonie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie

9 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 – Meropenem/Vaborbactam [online]. 2024 [Zugriff: 18.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6498/2024-03-07_AM-RL-XII_Meropenem-Vaborbactam_2023-R-004.pdf.
2. Berlin-Chemie Menarini. Vaborem 1 g/1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 02.12.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
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; Meropenem/Vaborbactam [online]. 2024 [Zugriff: 02.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10278/2024-03-07_AM-RL-XII_Meropenem-Vaborbactam_2023-R-004_TrG.pdf.
4. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2019 gruppiert nach 2020; Nebendiagnose U81.40, U81,41, U81.43, U81.44, U81.48 [online]. 2019 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.
5. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2020 gruppiert nach 2021; Nebendiagnose U81.40, U81,41, U81.43, U81.44, U81.48 [online]. 2020 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.
6. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2021 gruppiert nach 2022; Nebendiagnose U81.40, U81,41, U81.43, U81.44, U81.48 [online]. 2021 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.
7. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023; Nebendiagnose U81.40, U81,41, U81.43, U81.44, U81.48 [online]. 2022 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.
8. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2023 gruppiert nach 2024; Nebendiagnose U81.40, U81,41, U81.43, U81.44, U81.48 [online]. 2023 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.

9. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stand: 19.09.2024, BEV-VARIANTE-03 Geburten und LE moderat, WS hoch (G2L2W3) [online]. 2023 [Zugriff: 19.09.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1726760003512&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12421-0002&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>.
10. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand auf Basis Zensus 2022 [online]. 2024 [Zugriff: 08.10.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen-basis-2022.html#1343584>.
11. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2024 [Zugriff: 08.10.2024]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2024Bund_August_2024.pdf.
12. Robert Koch Institut. Bericht des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger 2022 (Bulletin 27/2023) [online]. 2023 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/27_23.pdf?blob=publicationFile.
13. Robert Koch-Institut. Freistellung von Reserveantibiotika von der Nutzenbewertung nach §35A SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 26.09.2024]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/Abt3/FG37/Einstufung_als_Reserveantibiotikum.pdf?blob=publicationFile.
14. Kommission ART. Handreichung der Kommission ART für infektiologische Leitlinien; Version 2.0 [online]. 2021 [Zugriff: 02.12.2024]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ART/Positionspapier/Handreichung_infektiologische_Leitlinien.pdf?blob=publicationFile.
15. 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/>.
16. MSD. Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 29.07.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
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. Paion. Xerava 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 15.10.2024]. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com>.

19. 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>.
20. Pfizer Pharma. Emblaveo 1,5 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 02.12.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
21. Shionogi. Fetcroja 1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 12.07.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
22. 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.
23. Pfizer Pharma. Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 07.01.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/827/#dossier>.
24. 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.
25. Shionogi. Cefiderocol (Fetcroja); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 07.01.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/753/#dossier>.
26. 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.
27. MSD Sharp & Dohme. Imipenem/Cilastatin/Relebactam (Recarbrio); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 07.01.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/825/#dossier>.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aztreonam/Avibactam (bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1c SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 02.12.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/G24-21>.

29. Pfizer Pharma. Aztreonam/Avibactam (Emblaveo); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 11.12.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1119/>.

30. 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: 22.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5703/2022-11-03_AM-RL-XII_Ceftazidim-Avibactam_D-816_BAnz.pdf.

31. European Medicines Agency. Assessment report; Vabomere [online]. 2018 [Zugriff: 18.12.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vabomere-epar-public-assessment-report_en.pdf.

32. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2019 gruppiert nach 2020; Hauptdiagnosen N10, N11.-, N12, N13.6-, N15.1-, N15.9, N16.0, N28.88, N29.1, N30.0, N30.1, N30.3, N30.8, N30.9, N33.0, N34-, N37.0, N39.0, N41.3, T83.5, N32.8, N32.9, N35.8, N35.9; Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2019 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.

33. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2019 gruppiert nach 2020; Nebendiagnosen N10, N11.-, N12, N13.6-, N15.1-, N15.9, N16.0, N28.88, N29.1, N30.0, N30.1, N30.3, N30.8, N30.9, N33.0, N34-, N37.0, N39.0, N41.3, T83.5, N32.8, N32.9, N35.8, N35.9; Weitere Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2019 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.

34. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2020 gruppiert nach 2021; Hauptdiagnosen N10, N11.-, N12, N13.6-, N15.1-, N15.9, N16.0, N28.88, N29.1, N30.0, N30.1, N30.3, N30.8, N30.9, N33.0, N34-, N37.0, N39.0, N41.3, T83.5, N32.8, N32.9, N35.8, N35.9; Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2020 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.

35. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2020 gruppiert nach 2021; Nebendiagnosen N10, N11.-, N12, N13.6-, N15.1-, N15.9, N16.0, N28.88, N29.1, N30.0, N30.1, N30.3, N30.8, N30.9, N33.0, N34-, N37.0, N39.0, N41.3, T83.5, N32.8, N32.9, N35.8, N35.9; Weitere Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2020 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.

36. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2021 gruppiert nach 2022; Hauptdiagnosen N10, N11.-, N12, N13.6-, N15.1-, N15.9, N16.0, N28.88, N29.1, N30.0, N30.1, N30.3, N30.8, N30.9, N33.0, N34-, N37.0, N39.0, N41.3, T83.5, N32.8, N32.9, N35.8, N35.9; Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2021 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.

37. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2021 gruppiert nach 2022; Nebendiagnosen N10, N11.-, N12, N13.6-, N15.1-, N15.9, N16.0, N28.88, N29.1, N30.0, N30.1, N30.3, N30.8, N30.9, N33.0, N34-, N37.0, N39.0, N41.3, T83.5, N32.8, N32.9, N35.8, N35.9; Weitere Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2021 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.

38. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023; Nebendiagnosen N10, N11.-, N12, N13.6-, N15.1-, N15.9, N16.0, N28.88, N29.1, N30.0, N30.1, N30.3, N30.8, N30.9, N33.0, N34-, N37.0, N39.0, N41.3, T83.5, N32.8, N32.9, N35.8, N35.9; Weitere Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2022 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.

39. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023; Hauptdiagnosen N10, N11.-, N12, N13.6-, N15.1-, N15.9, N16.0, N28.88, N29.1, N30.0, N30.1, N30.3, N30.8, N30.9, N33.0, N34-, N37.0, N39.0, N41.3, T83.5, N32.8, N32.9, N35.8, N35.9; Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2022 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.

40. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2023 gruppiert nach 2024; Nebendiagnosen N10, N11.-, N12, N13.6-, N15.1-, N15.9, N16.0, N28.88, N29.1, N30.0, N30.1, N30.3, N30.8, N30.9, N33.0, N34-, N37.0, N39.0, N41.3, T83.5, N32.8, N32.9, N35.8, N35.9; Weitere Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2023 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.

41. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2023 gruppiert nach 2024; Hauptdiagnosen N10, N11.-, N12, N13.6-, N15.1-, N15.9, N16.0, N28.88, N29.1, N30.0, N30.1, N30.3, N30.8, N30.9, N33.0, N34-, N37.0, N39.0, N41.3, T83.5, N32.8, N32.9, N35.8, N35.9; Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2023 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.

42. 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.

43. MSD Sharp & Dohme. Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 07.01.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/826/#dossier>.
44. Advanz Pharma Germany. Cefepim/Enmetazobactam (EXBLIFEP); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 01.10.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1093/#dossier>.
45. 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>.
46. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2019 gruppiert nach 2020; Hauptdiagnosen K35.30, K35.31, K35.32, K50.9, K57.02, K57.03, K57.22, K57.23, K57.42, K57.43, K57.82, K57.83, K63.0, K63.1, K65.00, K65.09, K65.8, K65.9, K75.0, K80.00, K80.01, K80.40, K81.0, K91.4, K91.83, N73.0, N73.3, N73.4, N73.5, O08.8, T81.4, T85.71, K35.2; Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2019 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.
47. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2019 gruppiert nach 2020; Nebendiagnosen K35.30, K35.31, K35.32, K50.9, K57.02, K57.03, K57.22, K57.23, K57.42, K57.43, K57.82, K57.83, K63.0, K63.1, K65.00, K65.09, K65.8, K65.9, K75.0, K80.00, K80.01, K80.40, K81.0, K91.4, K91.83, N73.0, N73.3, N73.4, N73.5, O08.8, T81.4, T85.71, K35.2; Weitere Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2019 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.
48. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2020 gruppiert nach 2021; Hauptdiagnosen K35.30, K35.31, K35.32, K50.9, K57.02, K57.03, K57.22, K57.23, K57.42, K57.43, K57.82, K57.83, K63.0, K63.1, K65.00, K65.09, K65.8, K65.9, K75.0, K80.00, K80.01, K80.40, K81.0, K91.4, K91.83, N73.0, N73.3, N73.4, N73.5, O08.8, T81.4, T85.71, K35.2; Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2020 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.
49. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2020 gruppiert nach 2021; Nebendiagnosen K35.30, K35.31, K35.32, K50.9, K57.02, K57.03, K57.22, K57.23, K57.42, K57.43, K57.82, K57.83, K63.0, K63.1, K65.00, K65.09, K65.8, K65.9, K75.0, K80.00, K80.01, K80.40, K81.0, K91.4, K91.83, N73.0, N73.3, N73.4, N73.5, O08.8, T81.4, T85.71, K35.2; Weitere Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2020 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.

50. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2021 gruppiert nach 2022; Hauptdiagnosen K35.30, K35.31, K35.32, K50.9, K57.02, K57.03, K57.22, K57.23, K57.42, K57.43, K57.82, K57.83, K63.0, K63.1, K65.00, K65.09, K65.8, K65.9, K75.0, K80.00, K80.01, K80.40, K81.0, K91.4, K91.83, N73.0, N73.3, N73.4, N73.5, O08.8, T81.4, T85.71, K35.2; Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2021 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.

51. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2021 gruppiert nach 2022; Nebendiagnosen K35.30, K35.31, K35.32, K50.9, K57.02, K57.03, K57.22, K57.23, K57.42, K57.43, K57.82, K57.83, K63.0, K63.1, K65.00, K65.09, K65.8, K65.9, K75.0, K80.00, K80.01, K80.40, K81.0, K91.4, K91.83, N73.0, N73.3, N73.4, N73.5, O08.8, T81.4, T85.71, K35.2; Weitere Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2021 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.

52. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023; Hauptdiagnosen K35.30, K35.31, K35.32, K50.9, K57.02, K57.03, K57.22, K57.23, K57.42, K57.43, K57.82, K57.83, K63.0, K63.1, K65.00, K65.09, K65.8, K65.9, K75.0, K80.00, K80.01, K80.40, K81.0, K91.4, K91.83, N73.0, N73.3, N73.4, N73.5, O08.8, T81.4, T85.71, K35.2; Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2022 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.

53. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023; Nebendiagnosen K35.30, K35.31, K35.32, K50.9, K57.02, K57.03, K57.22, K57.23, K57.42, K57.43, K57.82, K57.83, K63.0, K63.1, K65.00, K65.09, K65.8, K65.9, K75.0, K80.00, K80.01, K80.40, K81.0, K91.4, K91.83, N73.0, N73.3, N73.4, N73.5, O08.8, T81.4, T85.71, K35.2; Weitere Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2022 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.

54. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2023 gruppiert nach 2024; Hauptdiagnosen K35.30, K35.31, K35.32, K50.9, K57.02, K57.03, K57.22, K57.23, K57.42, K57.43, K57.82, K57.83, K63.0, K63.1, K65.00, K65.09, K65.8, K65.9, K75.0, K80.00, K80.01, K80.40, K81.0, K91.4, K91.83, N73.0, N73.3, N73.4, N73.5, O08.8, T81.4, T85.71, K35.2; Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2023 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.

55. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2023 gruppiert nach 2024; Nebendiagnosen K35.30, K35.31, K35.32, K50.9, K57.02, K57.03, K57.22, K57.23, K57.42, K57.43, K57.82, K57.83, K63.0, K63.1, K65.00, K65.09, K65.8, K65.9, K75.0, K80.00, K80.01, K80.40, K81.0, K91.4, K91.83, N73.0, N73.3, N73.4, N73.5, O08.8, T81.4, T85.71, K35.2; Weitere Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2023 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.

56. 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.
57. PAION Deutschland. Eravacyclin (Xerava); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 07.01.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/852/#dossier>.
58. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2019 gruppiert nach 2020; Nebendiagnosen U69.0-, J15.0, J15.5, J15.6, J15.8, J15.9, J18.0, J18.1, J18.2, J18.8, J18.9, J69.0, J85.1, J95.4; Weitere Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2019 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.
59. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2019 gruppiert nach 2020; Hauptdiagnosen U69.0-, J15.0, J15.5, J15.6, J15.8, J15.9, J18.0, J18.1, J18.2, J18.8, J18.9, J69.0, J85.1, J95.4; Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2019 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.
60. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2020 gruppiert nach 2021; Hauptdiagnosen U69.0-, J15.0, J15.5, J15.6, J15.8, J15.9, J18.0, J18.1, J18.2, J18.8, J18.9, J69.0, J85.1, J95.4; Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2020 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.
61. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2020 gruppiert nach 2021; Nebendiagnosen U69.0-, J15.0, J15.5, J15.6, J15.8, J15.9, J18.0, J18.1, J18.2, J18.8, J18.9, J69.0, J85.1, J95.4; Weitere Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2020 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.
62. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2021 gruppiert nach 2022; Hauptdiagnosen U69.0-, J15.0, J15.5, J15.6, J15.8, J15.9, J18.0, J18.1, J18.2, J18.8, J18.9, J69.0, J85.1, J95.4; Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2021 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.
63. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2021 gruppiert nach 2022; Nebendiagnosen U69.0-, J15.0, J15.5, J15.6, J15.8, J15.9, J18.0, J18.1, J18.2, J18.8, J18.9, J69.0, J85.1, J95.4; Weitere Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2021 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.
64. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023; Hauptdiagnosen U69.0-, J15.0, J15.5, J15.6, J15.8, J15.9, J18.0, J18.1, J18.2, J18.8, J18.9, J69.0, J85.1, J95.4; Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2022 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.

65. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023; Nebendiagnosen U69.0-, J15.0, J15.5, J15.6, J15.8, J15.9, J18.0, J18.1, J18.2, J18.8, J18.9, J69.0, J85.1, J95.4; Weitere Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2022 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.

66. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2023 gruppiert nach 2024; Hauptdiagnosen U69.0-, J15.0, J15.5, J15.6, J15.8, J15.9, J18.0, J18.1, J18.2, J18.8, J18.9, J69.0, J85.1, J95.4; Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2023 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.

67. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2023 gruppiert nach 2024; Nebendiagnosen U69.0-, J15.0, J15.5, J15.6, J15.8, J15.9, J18.0, J18.1, J18.2, J18.8, J18.9, J69.0, J85.1, J95.4; Weitere Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2023 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.

68. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2019 gruppiert nach 2020; Hauptdiagnosen A49.9, A41.51, A41.58, A41.8, 41.9; Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2019 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.

69. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2019 gruppiert nach 2020; Nebendiagnosen A49.9, A41.51, A41.58, A41.8, 41.9; Weitere Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2019 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.

70. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2020 gruppiert nach 2021; Hauptdiagnosen A49.9, A41.51, A41.58, A41.8, 41.9; Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2020 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.

71. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2020 gruppiert nach 2021; Nebendiagnosen A49.9, A41.51, A41.58, A41.8, 41.9; Weitere Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2020 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.

72. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2021 gruppiert nach 2022; Hauptdiagnosen A49.9, A41.51, A41.58, A41.8, 41.9; Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2021 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.

73. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2021 gruppiert nach 2022; Nebendiagnosen A49.9, A41.51, A41.58, A41.8, 41.9; Weitere Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2021 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.

74. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023; Hauptdiagnosen A49.9, A41.51, A41.58, A41.8, 41.9; Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2022 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.

75. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023; Nebendiagnosen A49.9, A41.51, A41.58, A41.8, 41.9; Weitere Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2022 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.

76. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2023 gruppiert nach 2024; Hauptdiagnosen A49.9, A41.51, A41.58, A41.8, 41.9; Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2023 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.

77. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2023 gruppiert nach 2024; Nebendiagnosen A49.9, A41.51, A41.58, A41.8, 41.9; Weitere Nebendiagnosen U81.40!, U81.41!, U81.43!, U81.44!, U81.48! [online]. 2023 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.