

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta[®])

PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des
Zulassungsinhabers Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.11.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	15
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-12: Maßnahmen zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus.....	31

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Tatsächliches Einsatzgebiet von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum.	16
Abbildung 2: Zielpopulation (tatsächliches Einsatzgebiet) von CAZ/AVI	19

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
4MRGN	Multiresistente(r) gramnegative(r) Erreger mit Resistenz gegen 4 Antibiotikagruppen
ABS	Antibiotic Stewardship
AmpC	Ampicillinase C
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
ARVIA	ARS und AVS – Integrierte Analyse
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATLAS	Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance
AVI	Avibactam
AVS	Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance
AWG	Anwendungsgebiet
CAZ	Ceftazidim
CAZ/AVI	Ceftazidim/Avibactam
cIAI	Komplizierte intraabdominelle Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection)
CLABSI	Gefäßkatheter-assoziierte Blutstrominfektion (Central Line-associated Bloodstream Infection)
CrCl	Kreatinin-Clearance (Creatinine-Clearance)
CRE	Carbapenem-resistente Enterobacterales
CRPA	Carbapenem-resistenter <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
cUTI	Komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection)
DADB	Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
E. coli	<i>Escherichia coli</i>
ESBL	Extended-Spectrum-Beta-Lactamase
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAP	Nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision (-German Modification)
KPC	Klebsiella-pneumoniae-Carbapenemase
LTO	Begrenzte Behandlungsoptionen (Limited Treatment Options)
MRE	Multiresistenter bakterieller Krankheitserreger
MRGN-Erreger	Multiresistente(r) gramnegative(r) Erreger
OXA	Oxacillinase
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
v. a.	Vor allem
VAP	Beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	PFIZER PHARMA GmbH
Anschrift:	Friedrichstraße 110 10117 Berlin Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pfizer Ireland Pharmaceuticals Operations Support Group
Anschrift:	Ringaskiddy, County Cork Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ceftazidim/Avibactam
Handelsname:	Zavicefta®
ATC-Code:	J01DD52
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	41514 (Avibactam-Natrium) 22929 (Ceftazidim 5 H ₂ O)
Pharmazentralnummer (PZN)	11722802
ICD-10-GM-Code	U81.40! (Escherichia coli mit Multiresistenz 4MRGN) U81.41! (Klebsiella pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN) U81.42! (Klebsiella oxytoca mit Multiresistenz 4MRGN) U81.44! (Enterobacter-cloacae-Komplex mit Multiresistenz 4MRGN) U81.45! (Citrobacter-freundii-Komplex mit Multiresistenz 4MRGN) U81.46! (Serratia marcescens mit Multiresistenz 4MRGN) U81.47! (Proteus mirabilis mit Multiresistenz 4MRGN) U81.50 (Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN)
Alpha-ID	I120318 (Escherichia coli mit Multiresistenz 4MRGN) I120319 (Klebsiella pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN) I120320 (Klebsiella oxytoca mit Multiresistenz 4MRGN)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	I120321 (Enterobacter-cloacae-Komplex mit Multiresistenz 4MRGN) I120322 (Citrobacter-freundii-Komplex mit Multiresistenz 4MRGN) I120323 (Serratia marcescens mit Multiresistenz 4MRGN) I120324 (Proteus mirabilis mit Multiresistenz 4MRGN) I120325 (Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN)
--	---

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung ^a	Kodierung im Dossier ^b
CAZ/AVI wird angewendet bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab der Geburt zur Behandlung der folgenden Infektionen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1): [...] Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.		
Komplizierte intraabdominelle Infektionen (cIAI)	21.10.2024	B
Komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis	21.10.2024	C
Nosokomiale Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP)	21.10.2024	D
CAZ/AVI ist auch indiziert für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab der Geburt mit begrenzten Behandlungsoptionen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). ^c	21.10.2024	A
<p>a: Das Datum der Zulassungserteilung bezieht sich auf die Anwendungsgebietserweiterung um Patient:innen im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monate</p> <p>b: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>c: Anwendungsgebiet A ist die ausschlaggebende Indikation für den Reservestatus von CAZ/AVI und entspricht dem tatsächlichen Anwendungsgebiet von CAZ/AVI.</p> <p>cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection); cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection); HAP: nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); VAP: beatmungsassozierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia).</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>CAZ/AVI wird angewendet bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Monaten zur Behandlung der folgenden Infektionen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Komplizierte intraabdominelle Infektionen (cIAI) • Komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis • Nosokomiale Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP) <p>[...]</p> <p>Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.</p>	<p>Erwachsene: 24.06.2016</p> <p>pädiatrische Patienten ab 3 Monaten: 22.10.2020</p>
<p>Behandlung von erwachsenen Patienten mit Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit einer der oben angeführten Infektionen.</p>	<p>Erwachsene: 06.08.2020</p>
<p>CAZ/AVI ist auch indiziert für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).^a</p>	<p>Erwachsene: 24.06.2016</p> <p>pädiatrische Patienten ab 3 Monaten: 22.10.2020</p>
<p>a: Dieses Anwendungsgebiet ist die ausschlaggebende Indikation für den Reservestatus von CAZ/AVI und entspricht dem tatsächlichen Anwendungsgebiet von CAZ/AVI.</p> <p>CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam; cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection); cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection); HAP: nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); VAP: beatmungsassozierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia).</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen eines Reserveantibiotikums nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.		
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. SGB: Sozialgesetzbuch.		

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

Aufgrund der gesetzlichen Rahmenbedingungen in § 35a Abs. 1c SGB V und den entsprechenden Vorgaben der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) muss kein Nachweis zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zVT vorgelegt werden.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Mit dem Beschluss vom 20. Januar 2022 hat der G-BA den Status von Ceftazidim/Avibactam (CAZ/AVI) als Reserveantibiotikum entsprechend § 35a Absatz 1c SGB V bestätigt. Gemäß den gesetzlichen Vorgaben gilt damit der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind nicht zu bewerten.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen (LTO)	Nach SGB V §35a Absatz 1c gilt der Zusatznutzen eines von der Nutzenbewertung freigestellten Reserveantibiotikums als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten.
B	Komplizierte intraabdominale Infektionen (cIAI)	
C	Komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI)	
D	Nosokomiale Pneumonie/ beatmungsassoziierte Pneumonie (HAP/VAP)	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection); cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAP: nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); LTO: begrenzte Behandlungsoptionen (Limited Treatment Options); SGB: Sozialgesetzbuch; VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia).

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Nach SGB V §35a Absatz 1c gilt der Zusatznutzen eines von der Nutzenbewertung freigestellten Reserveantibiotikums als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Laut Zulassung wird CAZ/AVI „angewendet bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab der Geburt zur Behandlung der folgenden Infektionen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation):

- Komplizierte intraabdominelle Infektionen (cIAI) (Anwendungsgebiet [AWG] B),
- Komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI) einschließlich Pyelonephritis (AWG C),
- Nosokomiale Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP) (AWG D).

Behandlung von erwachsenen Patienten mit Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit einer der oben angeführten Infektion.

CAZ/AVI ist auch indiziert für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gramnegativer Erreger bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab der Geburt mit begrenzten Behandlungsoptionen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation) (AWG A).

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

Während sich die AWG B-D auf Infektionen definierter Organsysteme (Gastrointestinaltrakt, Urogenital- oder respiratorisches System) im Zusammenhang mit diesen Infektionen beziehen, enthält AWG A „Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen“ (LTO, Limited Treatment Options) keine Einschränkung auf bestimmte Organsysteme. AWG A überschneidet sich daher mit den Einsatzgebieten von CAZ/AVI in den AWG B (cIAI), C (cUTI) und D (HAP/VAP) (Abbildung 1). Voraussetzung für den Einsatz von CAZ/AVI ist das Vorliegen von begrenzten Behandlungsoptionen.

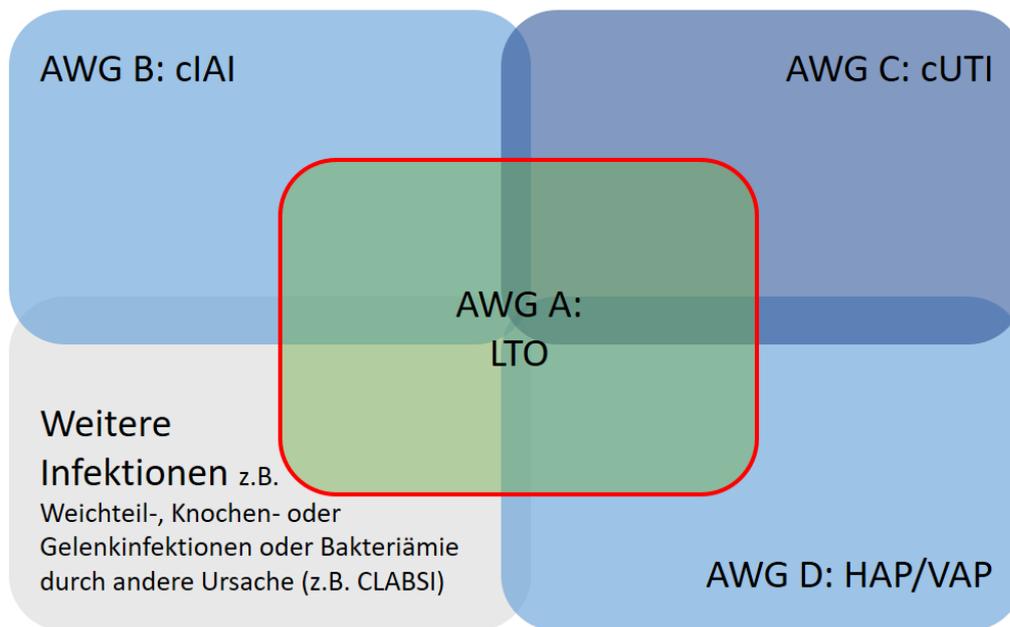


Abbildung 1: Tatsächliches Einsatzgebiet von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum.

Das tatsächliche Einsatzgebiet (grün) von CAZ/AVI enthält keine Einschränkung auf bestimmte Organsysteme oder Infektionsfoki und überlappt daher mit den weiteren zugelassenen Anwendungsgebieten von CAZ/AVI.

Blau/grün: Anwendungsgebiete von CAZ/AVI entsprechend Fachinformation. Grau: Indikationen außerhalb der Fachinformation von CAZ/AVI. Rot umrandet: Im vorliegenden Modul dargestelltes Anwendungsgebiet.

cIAI: Komplizierte intraabdominelle Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection); CLABSI: Gefäßkatheter-assoziierte Blutstrominfektion (Central Line-associated Bloodstream Infection), cUTI: Komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection); HAP: Nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); LTO: Begrenzte Behandlungsoptionen (Limited Treatment Options); VAP: Beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia).

Mit dem Beschluss vom 20. Januar 2022 hat der G-BA den Status von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum entsprechend § 35a Absatz 1c SGB V bestätigt. Um ein Reserveantibiotikum handelt es sich dabei, wenn das Antibiotikum auch bei der Behandlung von schwerwiegenden Infektionen wirksam ist, die durch multiresistente Bakterien verursacht wurden und alternative Therapiemöglichkeiten nur eingeschränkt verfügbar sind. Zudem muss der Einsatz des Antibiotikums einer strengen Indikationsstellung unterliegen – es muss im Einzelfall immer überprüft werden, ob wirklich nur dieses Antibiotikum oder ein anderes Reserveantibiotikum zur Behandlung in Frage kommt. Die Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V gilt für das Arzneimittel mit den im Zeitpunkt der Antragstellung zugelassenen und nachträglich erteilten neuen AWG im Sinne des § 2 Absatz 2 der G-BA Verfo. Gemäß RKI-Liste erhalten solche Antibiotika, die eindeutig per formellen Antrag nachweisen, eine Zulassung für eine pathogenspezifische Indikation (gemäß EMA/844951/2018 Rev. 3) für die „Behandlung von Infektionen mit MRE (entsprechend Einstufung Erregerliste des RKI) bei Patienten mit begrenzten Therapieoptionen“ zu haben, den Reservestatus. All diese Voraussetzungen sind für

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CAZ/AVI erfüllt. Damit ist durch den G-BA-Bescheid zum Reservestatus offiziell für Deutschland bestätigt, dass CAZ/AVI für diese begrenzte Behandlungssituation mit aeroben, gramnegativen, multiresistenten Erregern eingesetzt wird, die den Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum erfordert. Auch international ist CAZ/AVI durch die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation, WHO) als Reserveantibiotikum anerkannt.

Die Behandlungsoptionen von Patient:innen im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit Infektionen, die durch aerobe gramnegative Erreger verursacht werden, können in der Praxis begrenzt sein. Der Verdacht auf bzw. das bestätigte Vorliegen (Erregernachweis) einer Infektion mit multiresistenten, insbesondere Carbapenem-resistenten Erregern, limitiert die vorhandenen Behandlungsoptionen extrem. Der wichtigste Aspekt für die Zulassung einer pathogenspezifischen Indikation bei Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen entsprechend EMA-Leitlinie EMA/844951/2018 Rev. 3, die auch ein Kriterium zur Einstufung eines Reserveantibiotikums entsprechend RKI-Liste ist, ist dementsprechend die Wirksamkeit eines Antibiotikums bei Infektionen mit multiresistenten Erregern.

Aufgrund des breiten Inhibitionsspektrums von Avibactam gegenüber Beta-Lactamasen (inklusive Carbapenemasen) ist CAZ/AVI insbesondere für den Einsatz bei Patient:innen im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit Infektionen durch Carbapenem-resistente Enterobakterien sowie durch multiresistente Pseudomonaden (4MRGN¹) geeignet. Infektionen durch 4MRGN-Erreger bei Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen sind vor allem Harnwegsinfektionen, nosokomiale Pneumonien, Gewebs-/ Weichteilinfektionen, intraabdominale Infektionen sowie Bakteriämie/ Sepsis. Über die Infektionen cIAI, cUTI und HAP/VAP hinaus umfasst das AWG A sämtliche weitere Infektionen durch gramnegative Erreger, wenn die Behandlungsoptionen begrenzt sind. AWG A stellt somit das tatsächliche Einsatzgebiet von CAZ/AVI bei Patient:innen im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten in der klinischen Praxis dar.

Grundsätzlich existieren bei der Therapie dieser Infektionen nur einige wenige Reservesubstanzen. Diese sind nicht miteinander austauschbar, sondern werden patientenindividuell², gemäß ihres Risikoprofils und nach Vorliegen eines entsprechenden Antibiogramms, eingesetzt. Im Zusammenspiel mit mehreren Faktoren von z. B. Resistenzmechanismen und anderen patientenindividuellen Aspekten kann CAZ/AVI im individuellen Fall auch die einzige wirksame Therapieoption darstellen. Dies gilt insbesondere

¹ Multiresistente(r) gramnegativer Erreger(r) mit Resistenz gegen 4 Antibiotikagruppen (Acylureidopenicilline, Cephalosporine der 3./4. Generation, Carbapeneme und Fluorchinolone) oder Nachweis einer Carbapenemase unabhängig vom Ergebnis der phänotypischen Resistenzbestimmung für Carbapeneme sowie der anderen 3 Substanzklassen.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

für Neugeborene im Alter von 0-3 Monaten, für die aufgrund des Zulassungsstatus neben CAZ/AVI oftmals keine andere Therapieoption zur Verfügung steht.

In seiner Rolle als Reserveantibiotikum wird CAZ/AVI entsprechend den Grundsätzen des Antibiotic Stewardship in all seinen AWG nur gezielt eingesetzt - bei Verdacht auf, bzw. bei bestätigtem Vorliegen (Erregernachweis) einer Infektion durch multiresistente aerobe gramnegative, insbesondere Carbapenem-resistente, Erreger. Aus den zugelassenen Indikationen und seiner Stellung als Reserveantibiotikum definiert sich für CAZ/AVI folgende **Zielpopulation im tatsächlichen Einsatzgebiet** (Abbildung 2):

- AWG A: Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei pädiatrischen Patient:innen ab der Geburt mit begrenzten Behandlungsoptionen, *die den Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum erfordern,*
- AWG B: Pädiatrische Patient:innen ab der Geburt mit cIAI mit begrenzten Behandlungsoptionen bei aeroben gramnegativer Erregern, *die den Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum erfordern,*
- AWG C: Pädiatrische Patient:innen ab der Geburt mit cUTI einschließlich Pyelonephritis mit begrenzten Behandlungsoptionen bei aeroben gramnegativer Erregern, *die den Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum erfordern,*
- AWG D: Pädiatrische Patient:innen ab der Geburt mit HAP/VAP mit begrenzten Behandlungsoptionen bei aeroben gramnegativer Erregern, *die den Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum erfordern,*

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

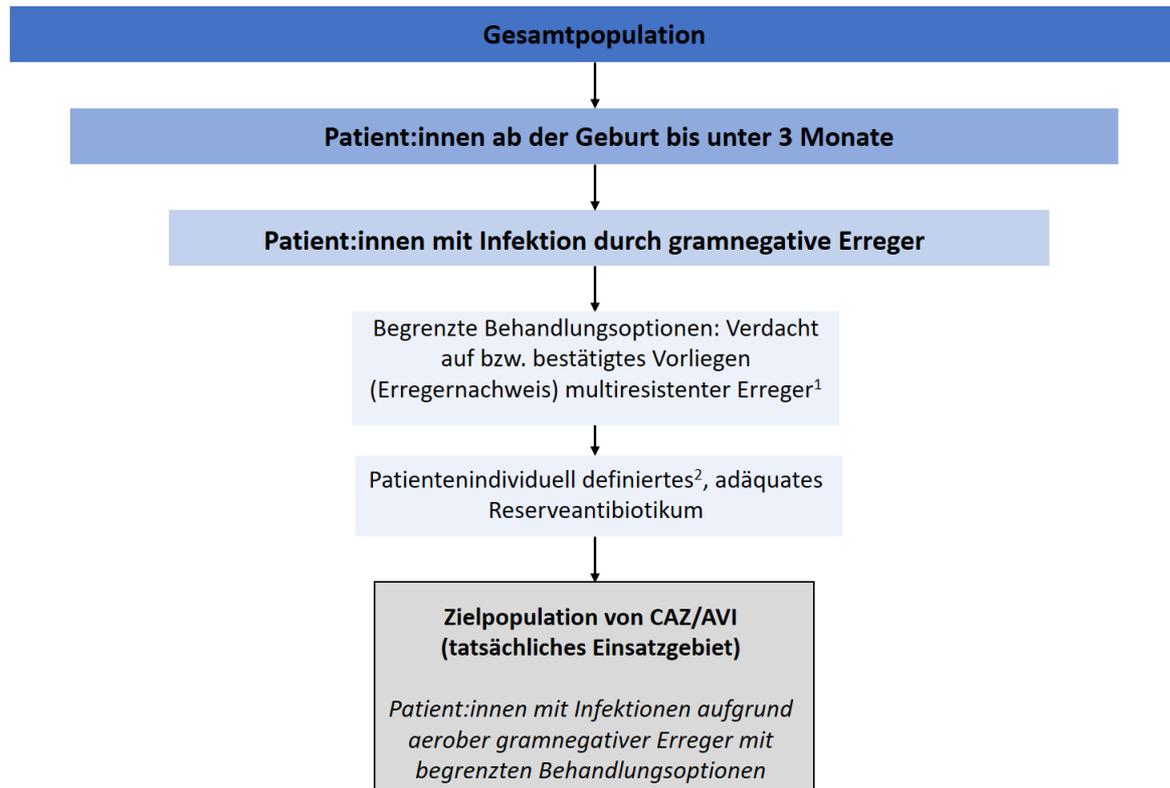


Abbildung 2: Zielpopulation (tatsächliches Einsatzgebiet) von CAZ/AVI

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

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

CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Dringender Bedarf an Reserveantibiotika gegen Infektionen durch multiresistente gramnegative Erreger

Der weltweite Anstieg von Antibiotikaresistenzen ist eine der größten gesundheitlichen Bedrohungen unserer Zeit und eine globale gesellschaftliche Herausforderung. Durch resistente Erreger droht ein Großteil der Behandlungsmöglichkeiten für komplizierte Infektionen wirkungslos zu werden. Besonderen Leidensdruck lassen Antibiotikaresistenzen bei Neugeborenen, Säuglingen, Kindern und deren Angehörigen entstehen. Weltweit sind Infektionskrankheiten nach wie vor eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität bei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

pädiatrischen Patient:innen. Darüber hinaus gibt es kaum Leitlinien und evidenzbasierte Behandlungen, um das gesamte Spektrum lebensbedrohlicher pädiatrischer Infektionen zu bewältigen. Eine Zunahme von Infektionen mit multiresistenten Enterobakterien und Pseudomonaden wäre daher auch in der Pädiatrie besorgniserregend, da hier die Therapieoptionen besonders eingeschränkt sind. Zudem ist insbesondere bei Neugeborenen eine unmittelbare und adäquate Therapie entscheidend, da sich neonatale Infektionen innerhalb weniger Stunden sehr oft zu einer Sepsis und damit zu einem lebensbedrohlichen Notfall entwickeln können.

Die derzeit bedrohlichste Entwicklung stellt die weltweite Ausbreitung von Carbapenemase bei gramnegativen Bakterien dar. Die Resistenz gegen Reserveantibiotika aus der Klasse der Carbapeneme bedeutet in der Regel auch eine Resistenz gegen nahezu alle anderen Antibiotikaklassen, sodass im Fall einer Infektion fast alle zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten unwirksam sind. Die Behandlungsmöglichkeiten sind gerade bei Infektionen mit diesen 4MRGN-Erregern extrem limitiert, sodass ein dringender Bedarf an wirksamen Therapiemöglichkeiten mit einem günstigen Sicherheitsprofil besteht. Die Anteile von initialem Therapieversagen bei Verdacht auf Infektionen mit MRGN-Erregern bei erwachsenen Patient:innen sind hoch (cIAI bis zu 36,4 %; cUTI bis zu 27,3 % und HAP/VAP bis zu 31,0 %) und spiegeln sich in erhöhter Mortalität und Morbidität wider. Die Anzahl der Todesfälle bei Neugeborenen, welche direkt auf eine Infektion mit resistenten Erregern zurückzuführen waren, wurde im Jahr 2019 allein in Ländern mit hohem Einkommen auf 458 und weltweit auf fast 140.000 beziffert. Auch wenn in Deutschland die derzeit nachgewiesene Prävalenz von MRGN-Erregern (noch) gering ist, darf nicht vergessen werden, dass eine Infektion mit einem Carbapenem-resistenten Erreger für die betroffenen Patient:innen mit einer deutlichen Einschränkung der Therapieoptionen, und somit einem erhöhten Risiko, an dieser Infektion zu versterben, einhergeht und für diese Infektionen somit ein hoher therapeutischer Bedarf besteht.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch CAZ/AVI

CAZ/AVI ist ein Kombinationspräparat aus dem Cephalosporin-Antibiotikum Ceftazidim und dem Nicht-Beta-Lactam-Beta-Lactamase-Inhibitor Avibactam, der ein breiteres Inhibitionsspektrum aufweist als ältere Beta-Lactamase-Inhibitoren. Avibactam hemmt Beta-Lactamasen der Klassen A (wie Extended-Spectrum-Beta-Lactamase [ESBL] und Klebsiella-pneumoniae-Carbapenemase [KPC-Carbapenemase]), C (Ampicillinase C, [AmpC]) sowie einige Enzyme der Klasse D (z. B. Oxacillinase [OXA-48]). Avibactam inhibiert keine Enzyme der Klasse B (Metallo-Beta-Lactamasen). Durch seine Wirksamkeit gegen AmpC-Enzyme, ESBL und in der Klinik relevante Carbapenemase wie KPC und OXA-48 bietet Avibactam Schutz vor einer Vielzahl von Beta-Lactamase-vermittelten Resistenzmechanismen. Durch die Kombination mit Avibactam besitzt Ceftazidim eine therapeutische Wirksamkeit auch bei Vorliegen von Carbapenemase bei gleichzeitig guter Verträglichkeit und stellt somit eine relevante Therapieoption dar, wenn Carbapeneme bei der Behandlung von Infektionen durch 4MRGN versagen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Daten einer Phase-II-Studie zur Evaluierung der Sicherheit und Verträglichkeit von CAZ/AVI bei Neugeborenen und pädiatrischen Patient:innen bis zu einem Alter von 3 Monaten zeigen die Wirksamkeit von CAZ/AVI gegen gramnegative Erreger bei gleichzeitig guter Verträglichkeit. In der überwiegenden Zahl der Patient:innen wurde eine klinische Heilung erreicht und in fast allen Patient:innen mit mikrobiologisch nachgewiesener Infektion bei Baseline wurde eine Erregereradikation nachgewiesen. Die in-vitro-Wirksamkeit von CAZ/AVI gegen Carbapenemase-bildende Enterobacterales- und Pseudomonas-Isolate wurde in verschiedenen europäischen Studien bestätigt. Ebenso zeigen Fallserien, dass CAZ/AVI in der klinischen Praxis bei Patient:innen mit Infektionen durch Carbapenem-resistente Enterobacterales (CRE) und Carbapenem-resistente *P. aeruginosa* (CRPA) zielgerichtet und wirksam zum Einsatz kommt. Evidenz zur Wirksamkeit von CAZ/AVI bei pädiatrischen Patient:innen ab der Geburt aus der klinischen Praxis liegt bisher nur im Rahmen weniger publizierter Einzelfallberichte bzw. Fallserien vor. Hierbei handelte es sich überwiegend um Infektionen mit *K. pneumoniae* (häufig Bakteriämie). Die Mehrzahl der Patient:innen zeigte ein klinisches Ansprechen auf CAZ/AVI bei guter Verträglichkeit.

In der nicht abschließenden Liste des Robert Koch-Instituts (RKI) von multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern zur Einordnung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 SGB V sind unter anderem folgende Erreger enthalten:

- *Escherichia (E.) coli* (resistent gegenüber 3. Generations-Cephalosporinen),
- *E. coli* (Carbapenem-resistent),
- *Klebsiella* spp. (resistent gegenüber 3. Generations-Cephalosporinen),
- *Klebsiella* spp. (Carbapenem-resistent),
- *P. aeruginosa* (Carbapenem-resistent).

Das Wirkspektrum von CAZ/AVI umfasst Enterobacterales (Carbapenem-resistent, Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation) sowie CRPA und richtet sich damit explizit gegen Erreger, die entsprechend RKI-Erregerliste zur Einordnung von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 SGB V entscheidend sind. Daten aus der klinischen Praxis und Leitlinien-Empfehlungen zeigen, dass CAZ/AVI nur bei 4MRGN-Erregern zum Einsatz kommt.

CAZ/AVI ist somit eine wirksame und gut verträgliche Therapie zur Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen ab der Geburt mit begrenzten Behandlungsoptionen, insbesondere bei vorliegender Carbapenem-Resistenz, und hilft, den dringenden Bedarf an einer antibiotischen Therapieoption in diesen Fällen zu decken. Insbesondere für Kinder als besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe ist die Verfügbarkeit geeigneter Arzneimittel sehr wichtig. Unter den Antibiotika mit anerkanntem Reservestatus gemäß § 35a Absatz 1c SGB V

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ist CAZ/AVI neben Ceftolozan/Tazobactam das einzige mit einer Zulassung für pädiatrische Patient:innen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	LTO	10-27
Darin enthaltene weitere, teilweise überlappende Anwendungsgebiete:		
B	cIAI	2-7
C	cUTI	3-13
D	HAP/VAP	1-4
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection); cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection); HAP: nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); LTO: begrenzte Behandlungsoptionen (Limited Treatment Options); VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia).</p>		

Die Populationen der AWG B bis D überlappen zum Teil unter anderem aufgrund von Mehrfachinfektionen und sind vollumfänglich in der Zielpopulation des Anwendungsgebietes A (LTO) enthalten.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	LTO	Patient:innen im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit Infektion aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen, <i>die den Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum erfordern</i>	Gemäß den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1c SGB V) gilt für Reserveantibiotika der Zusatznutzen als belegt. ^b	10-27
Darin enthaltene weitere, teilweise überlappende Anwendungsgebiete:				
B	cIAI	Patient:innen im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit cIAI aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen <i>die den Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum erfordern</i>	Gemäß den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1c SGB V) gilt für Reserveantibiotika der Zusatznutzen als belegt. ^b	2-7
C	cUTI	Patient:innen im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit cUTI einschließlich Pyelonephritis aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen <i>die den Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum erfordern</i>	Gemäß den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1c SGB V) gilt für Reserveantibiotika der Zusatznutzen als belegt. ^b	3-13

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
D	HAP/VAP	Patient:innen im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit HAP/VAP aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen <i>die den Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum erfordern</i>	Gemäß den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1c SGB V) gilt für Reserveantibiotika der Zusatznutzen als belegt. ^b	2-9
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Nach Sozialgesetzbuch (SGB) V §35a Absatz 1c gilt der Zusatznutzen eines von der Nutzenbewertung freigestellten Reserveantibiotikums als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten.</p> <p>cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection); cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAP: nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); LTO: begrenzte Behandlungsoptionen (Limited Treatment Options); VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia).</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

AWG A LTO ist das tatsächliche Einsatzgebiet von CAZ/AVI. In den AWG B-D kommen gemäß Fachinformation von CAZ/AVI prinzipiell 2 Behandlungssituationen in Betracht:

Behandlungssituation 1 (formelle Darstellung):

Patient:innen im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit cIAI, cUTI einschließlich Pyelonephritis und HAP/VAP.

Behandlungssituation 2 (tatsächliches Einsatzgebiet):

Patient:innen im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit cIAI, cUTI einschließlich Pyelonephritis und HAP/VAP mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger, die den Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum bedürfen.

Aufgrund des Reservestatus von CAZ/AVI wird Behandlungssituation 1 nur formell beschrieben, da in der klinischen Praxis nur die Behandlungssituation 2 zum Tragen kommt.

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^{b,c,d}	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	<u>Tatsächliches Einsatzgebiet:</u>		
		Reife Neugeborene und Säuglinge, Geburt bis ≤ 28 Tage, mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	2.052,75 €-5.747,70 €
		Reife Neugeborene und Säuglinge, > 28 Tage bis < 3 Monate, mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	2.052,75 €-5.747,70 €
	Frühgeborene und Säuglinge ^e , 26 bis < 31 Wochen PMA, mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	1.368,50 €-3.831,80 €	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^{b,c,d}	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
	Frühgeborene und Säuglinge ^e , 31 bis ≤ 44 Wochen PMA, mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	2.052,75 €-5.747,70 €	
	Frühgeborene und Säuglinge ^e , > 44 bis < 53 Wochen PMA, mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	2.052,75 €-5.747,70 €	
B	<u>Behandlungssituation 1 (formelle Darstellung)^f:</u>		
	Reife Neugeborene und Säuglinge, Geburt bis ≤ 28 Tage mit cIAI	2.052,75 €-5.747,70 €	
	Reife Neugeborene und Säuglinge, > 28 Tage bis < 3 Monate mit cIAI	2.052,75 €-5.747,70 €	
	Frühgeborene und Säuglinge ^e , 26 bis < 31 Wochen PMA mit cIAI	1.368,50 €-3.831,80 €	
	Frühgeborene und Säuglinge ^e , 31 bis ≤ 44 Wochen PMA mit cIAI	2.052,75 €-5.747,70 €	
	Frühgeborene und Säuglinge ^e , > 44 bis < 53 Wochen PMA mit cIAI	2.052,75 €-5.747,70 €	
	<u>Behandlungssituation 2 (tatsächliches Einsatzgebiet):</u>		
	Reife Neugeborene und Säuglinge, Geburt bis ≤ 28 Tage, mit cIAI mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger	2.052,75 €-5.747,70 €	
	Reife Neugeborene und Säuglinge, > 28 Tage bis < 3 Monate, mit cIAI mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger	2.052,75 €-5.747,70 €	
	Frühgeborene und Säuglinge ^e , 26 bis < 31 Wochen PMA, mit cIAI mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger	1.368,50 €-3.831,80 €	
	Frühgeborene und Säuglinge ^e , 31 bis ≤ 44 Wochen PMA, mit cIAI mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger	2.052,75 €-5.747,70 €	
	Frühgeborene und Säuglinge ^e , > 44 bis < 53 Wochen PMA, mit cIAI mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger	2.052,75 €-5.747,70 €	
	C	<u>Behandlungssituation 1 (formelle Darstellung)^f:</u>	
		Reife Neugeborene und Säuglinge, Geburt bis ≤ 28 Tage mit cUTI einschließlich Pyelonephritis	2.052,75 €-5.747,70 €
Reife Neugeborene und Säuglinge, > 28 Tage bis < 3 Monate mit cUTI einschließlich Pyelonephritis		2.052,75 €-5.747,70 €	
Frühgeborene und Säuglinge ^e , 26 bis < 31 Wochen PMA mit cUTI einschließlich Pyelonephritis		1.368,50 €-3.831,80 €	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^{b,c,d}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
	Frühgeborene und Säuglinge ^e , 31 bis ≤ 44 Wochen PMA mit cUTI einschließlich Pyelonephritis	2.052,75 €-5.747,70 €
	Frühgeborene und Säuglinge ^e , > 44 bis < 53 Wochen PMA mit cUTI einschließlich Pyelonephritis	2.052,75 €-5.747,70 €
<u>Behandlungssituation 2 (tatsächliches Einsatzgebiet):</u>		
	Reife Neugeborene und Säuglinge, Geburt bis ≤ 28 Tage, mit cUTI einschließlich Pyelonephritis mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger	2.052,75 €-5.747,70 €
	Reife Neugeborene und Säuglinge, > 28 Tage bis < 3 Monate, mit cUTI einschließlich Pyelonephritis mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger	2.052,75 €-5.747,70 €
	Frühgeborene und Säuglinge ^e , 26 bis < 31 Wochen PMA, mit cUTI einschließlich Pyelonephritis mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger	1.368,50 €-3.831,80 €
	Frühgeborene und Säuglinge ^e , 31 bis ≤ 44 Wochen PMA, mit cUTI einschließlich Pyelonephritis mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger	2.052,75 €-5.747,70 €
	Frühgeborene und Säuglinge ^e , > 44 bis < 53 Wochen PMA, mit cUTI einschließlich Pyelonephritis mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger	2.052,75 €-5.747,70 €
D	<u>Behandlungssituation 1 (formelle Darstellung)^f:</u>	
	Reife Neugeborene und Säuglinge, Geburt bis ≤ 28 Tage mit HAP/VAP	2.873,85 €-5.747,70 €
	Reife Neugeborene und Säuglinge, > 28 Tage bis < 3 Monate mit HAP/VAP	2.873,85 €-5.747,70 €
	Frühgeborene und Säuglinge ^e , 26 bis < 31 Wochen PMA mit HAP/VAP	1.915,90 €-3.831,80 €
	Frühgeborene und Säuglinge ^e , 31 bis ≤ 44 Wochen PMA mit HAP/VAP	2.873,85 €-5.747,70 €
	Frühgeborene und Säuglinge ^e , > 44 bis < 53 Wochen PMA mit HAP/VAP	2.873,85 €-5.747,70 €
	<u>Behandlungssituation 2 (tatsächliches Einsatzgebiet):</u>	
	Reife Neugeborene und Säuglinge, Geburt bis ≤ 28 Tage, mit HAP/VAP mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger	2.873,85 €-5.747,70 €
	Reife Neugeborene und Säuglinge, > 28 Tage bis < 3 Monate, mit HAP/VAP mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger	2.873,85 €-5.747,70 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^{b,c,d}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
	Frühgeborene und Säuglinge ^e , 26 bis < 31 Wochen PMA, mit HAP/VAP mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger	1.915,90 €-3.831,80 €
	Frühgeborene und Säuglinge ^e , 31 bis ≤ 44 Wochen PMA, mit HAP/VAP mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger	2.873,85 €-5.747,70 €
	Frühgeborene und Säuglinge ^e , > 44 bis < 53 Wochen PMA, mit HAP/VAP mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger	2.873,85 €-5.747,70 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Ausgehend von einem Behandlungszyklus pro Jahr.
c: Die Durchstechflaschen sind zum einmaligen Gebrauch gedacht und es kann deshalb pro Gabe zu Verwurf kommen. Da es sich um eine stationäre Behandlung handelt, wird angenommen, dass die noch ungeöffneten Durchstechflaschen einer angebrochenen Packung weiterverwendet werden können und an dieser Stelle kein Verwurf entsteht.
d: Es ist davon auszugehen, dass in dem Lebensabschnitt der Patient:innen, der durch die Indikationserweiterung abgedeckt wird, keine Mehrfachinfektionen auftreten. Deshalb wird von einem Behandlungszyklus pro Patient:in pro Jahr ausgegangen.
e: Frühgeborene definiert als < 37. Schwangerschaftswoche.
f: Aufgrund des Reservestatus werden die Kosten für Behandlungssituation 1 nur formell dargestellt, da in der klinischen Praxis nur Behandlungssituation 2 zum Tragen kommt.
cIAI: komplizierte intraabdominale Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection); cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection); HAP: nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); LTO: begrenzte Behandlungsoptionen (Limited Treatment Options); PMA: Postmenstruelles Alter; VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia).

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

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

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Mit dem Beschluss vom 20. Januar 2022 hat der G-BA den Status von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum entsprechend § 35a Absatz 1c SGB V bestätigt.

Entsprechend Abschnitt 4.1 der Fachinformation sind die Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen. Demnach soll CAZ/AVI entsprechend Leitlinien als Reserveantibiotikum nur restriktiv verordnet werden.

Die Verschreibung von CAZ/AVI ist auf Ärzte beschränkt, die über infektiologische Erfahrung verfügen (Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Im AWG A „Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patienten im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen“ ist die tatbestandliche Voraussetzung, dass der Einsatz des Antibiotikums einer strengen Indikationsstellung unterliegt, dadurch erfüllt, dass gemäß den Feststellungen der Fachinformation die Zulassung auf Patient:innen mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten beschränkt ist. Die Zulassung für eine pathogenspezifische Indikation (gemäß EMA/844951/2018 Rev. 3) für die Behandlung von Infektionen mit MRE (entsprechend Einstufung Erregerliste des RKI) bei Patient:innen mit begrenzten Therapieoptionen ist für CAZ/AVI gegeben. Dementsprechend ist über den Text in der Fachinformation die strenge Indikationsstellung geregelt. Die Einstufung als Reserveantibiotikum wird nicht indikationsbezogen, sondern erregerspezifisch vorgenommen. Daher bezieht sich der Beschluss des G-BA über den Reservestatus eines Arzneimittels auf das Arzneimittel und dessen Einsatz insgesamt. Wie der G-BA in seinem Beschluss zur Nutzenbewertung zur Anwendung von CAZ/AVI vom 03. November 2022 dargestellt hat, gelten strenge Vorgaben zur qualitätsgesicherten Anwendung. Daten zum klinischen Einsatz von CAZ/AVI bei neugeborenen pädiatrischen Patient:innen zeigen, dass CAZ/AVI dementsprechend restriktiv, überwiegend zur Behandlung von Infektionen mit CRE angewendet wird.

In seiner Rolle als Reserveantibiotikum wird CAZ/AVI zur Behandlung von Patient:innen mit multiresistenten gramnegativen, insbesondere Carbapenem-resistenten Enterobakterien sowie multiresistenten Pseudomonaden (4MRGN) eingesetzt. Entsprechend Abschnitt 4.1 der Fachinformation soll CAZ/AVI, gemäß geltender Leitlinien und den Vorgaben des G-BA zur

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

qualitätsgesicherten Anwendung, die auch die Implementierung von Antibiotic Stewardship-Programmen im stationären Bereich fordern, als Reserveantibiotikum nur restriktiv verordnet werden. Aus den Anforderungen der Leitlinien ergeben sich verschiedene Maßnahmen im Rahmen einer erregerspezifischen Antibiotika-Therapie, die eine Resistenzbildung verhindern und die Wirksamkeit des Reserveantibiotikums erhalten sollen (Tabelle 1-12).

Seit 2017 stellt Pfizer mit der Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance (ATLAS)-Datenbank (www.atlas-surveillance.com) einen Zugang zu in-vitro-Wirksamkeitsdaten verschiedener Antibiotikabehandlungen und sich abzeichnender Resistenzmuster in mehr als 60 Ländern zur Verfügung. Über ATLAS können für zahlreiche Antibiotika Daten ausgewertet und Analysen durchgeführt werden, die Parameter wie Pathogene, Resistenzmechanismus, geografische Region, Ort der Probenentnahme und in-vitro-Empfindlichkeitsdaten enthalten. Trends zur Resistenzentwicklung können so auch auf Länderebene abgefragt werden. Die ATLAS-Datenbank wird alle 6 Monate mit neuen Resistenzdaten aus Gesundheitsinstitutionen aktualisiert. Auch ausgewählte deutsche Kliniken beteiligen sich an der Datenerhebung. Diese Informationen sollen Ärzte dabei unterstützen, einen angemessenen Einsatz von Antibiotika zu gewährleisten und die Infektionsprävention und -kontrolle zu verbessern. Daher kann die ATLAS-Datenbank als Maßnahme im Sinne der qualitätsgesicherten Anwendung fungieren.

Als weitere Strategie zur Sicherstellung einer qualitätsgesicherten Anwendung von Reserveantibiotika in Deutschland ist die Meldung von Resistenzen und der Verbrauch von Reserveantibiotika nun seit dem 1. Januar 2024 verpflichtend. Die Dokumentation erfolgt mittels ARS und AVS (Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance) bzw. ARVIA (ARS und AVS – Integrierte Analyse) durch die Behandlungseinrichtungen.

Tabelle 1-12: Maßnahmen zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus

Qualifikation des Fachpersonals	Struktur- und Prozessanforderungen	Sonstige Maßnahmen der Qualitätssicherung
Ärzte: infektiologische Erfahrung	Implementierung eines krankenhausesübergreifenden ABS-Teams sowie ABS-beauftragte Ärzte in den klinischen Fachabteilungen	Surveillance-Daten: Daten zu wichtigen Infektionserregern und Resistenzen sollten verfügbar und einsehbar sein, um epidemiologische Zusammenhänge und entsprechende Optimierungsmöglichkeiten zu erkennen (z. B. ATLAS-Datenbank)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Qualifikation des Fachpersonals	Struktur- und Prozessanforderungen	Sonstige Maßnahmen der Qualitätssicherung
ABS-Team: z. B. speziell qualifizierte Ärzte und Apotheker, Infektiologe, Mikrobiologe, Krankenhaushygieniker	Sicherung einer qualifizierten Fort- und Weiterbildung des ABS-Teams	Therapieoptimierung: mikrobiologische Befundmitteilung (Antibiogramme), Therapieevaluation (z. B. Deeskalation), angepasste Therapiedauer, Oralisierung, Dosisoptimierung
	Ausarbeitung und Umsetzung eines auf die lokalen Bedürfnisse und Möglichkeiten des Krankenhauses zugeschnittenen ABS-Programms unter Berücksichtigung von Antiinfektiva-Einsatz, Erregerspektrum und Resistenzlage sowie Patientenschwerpunkten	Substanzwechsel bei MRE: Anwendungsbeschränkungen: zur Kontrolle nosokomialer Infektionen bzw. kritischer Resistenzentwicklungen Reduktion des Verbrauchs bestimmter Substanzen/-klassen: geringeres Auftreten resistenter gramnegativer Bakterien (insbesondere ESBL) Einbindung der Krankenhaushygiene, Mikrobiologie und Apotheke Kritisches Hinterfragen kalkulierter Therapieempfehlungen mit Fluorchinolonen/Cephalosporinen
	Erstellung und Implementierung hausinterner Empfehlungen und Behandlungspfade zur Diagnostik, Prophylaxe und Therapie der wichtigsten Infektionskrankheiten	
ABS: Antibiotic Stewardship; ATLAS: Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance; ESBL: Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen; MRE: Multiresistenter bakterieller Krankheitserreger.		

Daneben folgt aus den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des G-BA, dass Ceftazidim/Avibactam nicht im Rahmen einer kalkulierten (empirischen) Therapie anzuwenden ist. In Ausnahmefällen sollte eine empirische Therapie so kurz wie möglich erfolgen.

Dementsprechend wird CAZ/AVI auch in den vom Zulassungstext umfassten AWG B (cIAI), C (cUTI) und D (HAP/VAP) in der Praxis nur stark eingeschränkt, entsprechend dem tatsächlichen Einsatzgebiet AWG A („Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen“) und Richtlinien und Leitlinien zu Antibiotic Stewardship, angewendet.

CAZ/AVI ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile sowie bei Überempfindlichkeit gegen jegliche Cephalosporin-Antibiotika oder schweren

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Überempfindlichkeitsreaktion (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen jegliche andere Art von Betalactam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Monobactame oder Carbapeneme).

Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung bei der Anwendung von CAZ/AVI, die die wichtigsten identifizierten Risiken minimieren und den bestimmungsgemäßen Gebrauch sicherstellen sollen, sind im Risk-Management-Plan definiert.