

Ceftazidim/Avibactam (bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

Bewertung gemäß § 35a Abs. 1c SGB V

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

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: G24-34

Version: 1.0

Stand: 12.02.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1935

DOI: 10.60584/G24-34

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

21.11.2024

Interne Projektnummer

G24-34

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/G24-34>

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. Ceftazidim/Avibactam (bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1c SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/G24-34>.

Schlagwörter

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

Keywords

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

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Tobias Effertz
- 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 aufgrund aerober gramnegativer Erreger	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.....	7
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)....	7
3.2.1 Behandlungsdauer.....	8
3.2.2 Verbrauch	8
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	8
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	8
3.2.5 Jahrestherapiekosten	9
3.2.6 Versorgungsanteile.....	9
4 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet B: cIAI	10
4.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2).....	10
4.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
4.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	10
4.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	10
4.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	12
4.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	13

4.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)..	13
4.2.1	Behandlungsdauer.....	13
4.2.2	Verbrauch	13
4.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	14
4.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	14
4.2.5	Jahrestherapiekosten	14
4.2.6	Versorgungsanteile.....	14
5	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet C: cUTI, einschließlich Pyelonephritis.....	15
5.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)	15
5.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
5.1.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	15
5.1.2.1	Beschreibung des Vorgehens des pU	15
5.1.2.2	Bewertung des Vorgehens des pU.....	17
5.1.2.3	Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten	18
5.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)..	18
5.2.1	Behandlungsdauer.....	18
5.2.2	Verbrauch	19
5.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	19
5.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	19
5.2.5	Jahrestherapiekosten	19
5.2.6	Versorgungsanteile.....	19
6	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet D: HAP, einschließlich VAP	21
6.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 D, Abschnitt 3.2).....	21
6.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	21
6.1.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	21
6.1.2.1	Beschreibung des Vorgehens des pU	21
6.1.2.2	Bewertung des Vorgehens des pU.....	23
6.1.2.3	Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten	24
6.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 D, Abschnitt 3.3)..	24
6.2.1	Behandlungsdauer.....	24
6.2.2	Verbrauch	24
6.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	25
6.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	25

6.2.5	Jahrestherapiekosten	25
6.2.6	Versorgungsanteile.....	25
7	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	26
7.1	Zugelassene Anwendungsgebiete	26
7.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	26
7.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	27
7.4	Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	28
8	Literatur	30

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).....	11
Tabelle 3: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet C).....	16
Tabelle 4: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet D)	22
Tabelle 5: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiete A, B, C und D).....	27
Tabelle 6: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient (Anwendungsgebiete A, B, C und D) bezogen auf 1 Jahr	28

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Hintergrund

1.1 Anwendungsgebiete

Ceftazidim/Avibactam ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf folgende Anwendungsgebiete bei Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis unter 3 Monaten: Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen (Anwendungsgebiet A), komplizierte intra-abdominale Infektionen (cIAI) (Anwendungsgebiet B), komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis (Anwendungsgebiet C) sowie nosokomialen Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierte Pneumonien (VAP) (Anwendungsgebiet D).

1.2 Verlauf des Projekts

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

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

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

zu bewerten. Das Dossier wurde dem IQWiG am 18.11.2024 übermittelt.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer / eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis beinhalten. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

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 aufgrund aerober gramnegativer Erreger

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

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamen 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 aufgrund aerober gramnegativer Erreger nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation, um die die Zulassung von Ceftazidim/Avibactam nun erweitert wurde, besteht im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß der Fachinformation aus Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen. Dabei sind „die offiziellen Richtlinien“ für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen [2]. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass Ceftazidim/Avibactam als Reserveantibiotikum eingeordnet wurde [1]. Der pU leitet daraus ab, dass die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet zusätzlich auf solche Infektionen begrenzt ist, die den Einsatz von Ceftazidim/Avibactam als Reserveantibiotikum erfordern. Diese Charakterisierung ist weitgehend nachvollziehbar und wird vor dem Hintergrund des Vorgehens des pU zur Herleitung der Patientenzahlen in Abschnitt 3.1.2.2 näher adressiert und bewertet.

3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

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

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

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Fall- bzw. Patientenzahl)
1	pädiatrische Fälle im Jahr 2023 in stationärer Behandlung mit Nebendiagnose Enterobacterales bzw. Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN	–	40–110
2	Fälle aus Schritt 1 abzüglich Keimträgerinnen bzw. Keimträger ^{a, b}	–	12–31
3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ^b	87,28	10–27
a. In Modul 3 A gibt der pU eine Anzahl von 28 (Altersklasse < 28 Tage nach Geburt) bis 79 (Summe der Altersklassen < 28 Tage nach Geburt sowie 28 Tage bis < 1 Jahr) Keimträgerinnen bzw. Keimträgern an. b. Der pU trifft die Annahme, dass die Anzahl an Fällen der Anzahl an Patientinnen und Patienten entspricht. 4MRGN: multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

In den nachfolgenden Schritten differenziert der pU jeweils zwischen einer unteren Grenze und einer oberen Grenze der Fallzahlen bzw. Patientenzahlen und nutzt für die Herleitung dieser den Datenbrowser des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) [3]. Mit dem InEK-Datenbrowser sind Auswertungen u. a. nach den Altersklassen mit einem Alter bis unter 28 Tagen nach Geburt sowie einem Alter von 28 Tagen bis unter 1 Jahr möglich, nicht jedoch nach einer Altersklasse der Fälle ab Geburt bis unter 3 Monate gemäß dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet. Um die damit einhergehende Unsicherheit über eine Spanne abzubilden, zieht der pU für die nachfolgenden Angaben zur unteren Grenze jeweils Auswertungen für die Altersklasse bis unter 28 Tage nach Geburt heran. Für die Angaben zur oberen Grenze gibt der pU die Summe der Anzahl der Fälle in den beiden genannten Altersklassen an (insgesamt alle Fälle im Alter von unter 1 Jahr).

Schritt 1: pädiatrische Fälle im Jahr 2023 in stationärer Behandlung mit Nebendiagnose Enterobacterales bzw. Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN

Für die Herleitung der Anzahl der Fälle verwendet der pU den Datenbrowser des InEK und zieht die unterjährige Datenlieferung der diagnosebezogenen Fallgruppen (DRG) für den Zeitraum Januar bis Dezember 2023 heran [3]. Der pU filtert im InEK-Datenbrowser nach jenen pädiatrischen Patientinnen und Patienten, die eine Nebendiagnose mit den folgenden Codes gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) aufweisen:

- U81.4-! Enterobacterales mit Multiresistenz, multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen (4MRGN) sowie
- U81.50! Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz, 4MRGN

Durch dieses Vorgehen ermittelt der pU eine Spanne von 40 bis 110 Fällen.

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

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

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

Anhand dieses Vorgehens ermittelt der pU zunächst eine Anzahl von 28 bis 79 Keimträgerfällen für die jeweiligen Altersklassen. Diese Anzahl subtrahiert er von der entsprechenden Untergrenze bzw. Obergrenze aus Schritt 1. Für die Anzahl der Fälle aus Schritt 1 abzüglich der Keimträgerinnen bzw. Keimträger berechnet der pU schließlich eine Spanne von 12 bis 31 Fällen für die jeweiligen Altersklassen. Der pU trifft außerdem die Annahme, dass die ermittelten Fallzahlen für diese Altersklassen mit den Patientenzahlen gleichgesetzt werden können, da Mehrfachinfektionen in der betreffenden Zeitspanne unwahrscheinlich seien.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,28 % [4,5] ermittelt der pU eine Anzahl von 10 bis 27 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Wegen der Einordnung von Ceftazidim/Avibactam als Reserveantibiotikum [1] 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 untere Grenze der Patientenzahl unterschätzt und die obere Grenze mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden nachfolgend erläutert.

Zu Schritt 1: pädiatrische Fälle im Jahr 2023 in stationärer Behandlung mit Nebendiagnose Enterobacterales bzw. Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN

Unter Berücksichtigung der Auswertungsmodalitäten des InEK-Datenbrowsers ist die Vorgehensweise des pU grundsätzlich nachvollziehbar. Allerdings ist für diesen Schritt separat

betrachtet die obere Grenze der Fallzahl tendenziell überschätzt, da sie auch Patientinnen und Patienten im Alter von 3 Monaten bis unter 1 Jahr umfassen kann, die nicht Teil der Zielpopulation sind. Die untere Grenze hingegen ist unterschätzt, da sie Patientinnen und Patienten im Alter von 28 Tagen bis unter 3 Monaten nicht umfasst.

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

Der pU schließt jene Fälle aus, die neben der Codierung mit Enterobacterales bzw. Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN zusätzlich einen Z-Code aufweisen, der bei Keimträgerinnen bzw. Keimträgern angegeben wird. Der pU strebt durch dieses Vorgehen an, jene zu identifizieren, bei denen lediglich eine Kolonisation statt einer Infektion vorliegt. Wie der pU jedoch auch selbst anmerkt, sind die Z-Codes nicht zwangsläufig den abgefragten U-Codes zuzuordnen, sondern die Z-Codes können auch einem anderen ICD-10-Code zugeordnet sein, der nicht explizit vom pU abgefragt wurde. Aus diesem Grund sind möglicherweise zu viele Fälle mit Kolonisationen abgezogen worden. Zusätzlich merkt der pU an, dass bei jenen Fällen, die als Keimträgerinnen bzw. Keimträger klassifiziert wurden, der Erreger möglicherweise noch im weiteren Verlauf zu einer behandlungsbedürftigen Infektion geführt hat, sodass dieser weiterhin für die Fallzahl in Schritt 2 hätte berücksichtigt werden müssen. Insgesamt trägt das Vorgehen des pU in diesem Schritt zusätzlich zur Unterschätzung der unteren Grenze bei und führt für die obere Grenze – wegen der gegenläufigen Abweichung – (siehe Bewertung zu Schritt 1) zu Unsicherheit.

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 [6,7] für die stationäre Antibiotikabehandlung von Kindern und Jugendlichen und möglichen weitergehenden Festlegungen an die Anforderungen einer qualitätsgesicherten Anwendung [1] kann sich in der realen Versorgung eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.

3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass wesentliche Änderungen in der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung nicht zu erwarten und die Fallzahlen auf niedrigem Niveau sehr stabil seien. Hinsichtlich der Fallzahlentwicklung sei von keiner stark steigenden Dynamik auszugehen.

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.

Der pU liefert getrennte Angaben zu mehreren Patientengruppen. Für die Darstellung in der Dossierbewertung werden die Angaben des pU für reife Neugeborene, Säuglinge und

Frühgeborene ab einem postmenstruellen Alter von 31 Wochen in 1 Gruppe zusammengefasst und bewertet. Die Angaben zu Frühgeborenen mit einem postmenstruellen Alter von 26 bis unter 31 Wochen werden separat ausgewiesen und bewertet, da sie sich von denjenigen ab einem postmenstruellen Alter von 31 Wochen unterscheiden.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU gibt in Übereinstimmung mit der Fachinformation an, dass die Behandlungsdauer im vorliegenden Anwendungsgebiet abhängig vom Schweregrad der Infektion, dem Erreger und dem klinischen und bakteriologischen Befund der Patientin bzw. des Patienten ist [2]. In Anlehnung an die Empfehlungen zur Behandlungsdauer für cIAI, cUTI, einschließlich Pyelonephritis und HAP / VAP geht der pU von 1 Behandlungszyklus über einen Zeitraum von 5 bis 14 Tagen pro Patientin bzw. Patient und Jahr aus.

3.2.2 Verbrauch

Der pU legt die Dosierungsempfehlungen gemäß Fachinformation [2] für einen Serumkreatininwert gleich oder unterhalb des oberen Grenzwertes des Normbereiches für das Alter der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zugrunde. Die Angaben zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [2]. Es kann zwar ein geringerer Verbrauch entstehen, wenn 1 Durchstechflasche mehrere Behandlungen abdeckt: Mit 1 Durchstechflasche können mehrere Infusionsbeutel unmittelbar nacheinander vorbereitet werden, wovon der 1. Infusionsbeutel sofort und bis zu 2 weitere Infusionsbeutel für spätere Behandlungen verwendet werden könnten. Allerdings sollte das Arzneimittel aus mikrobiologischer Sicht unverzüglich angewendet werden [2], sodass hierbei Wirkstoffmengen, die nicht für die Vorbereitung später zu verwendender Infusionsbeutel genutzt werden, verworfen werden. Vor diesem Hintergrund ist der vom pU veranschlagte Verbrauch nachvollziehbar.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Der pU gibt an, dass Ceftazidim/Avibactam ausschließlich im Rahmen einer stationären Behandlung vorgesehen ist und entsprechend nur über Krankenhausapotheken und krankenhausbefördernde Apotheken vertrieben wird. Die vom pU veranschlagten Kosten pro Packung ergeben sich aus dem in der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.10.2024 gelisteten Klinikeinkaufspreis zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer. Die Kosten können von den Angaben des pU im Rahmen einer pauschalierten DRG-Vergütung 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 Ceftazidim/Avibactam 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 Ceftazidim/Avibactam für reife Neugeborene, Säuglinge und Frühgeborene ab einem postmenstruellen Alter von 31 Wochen Jahrestherapiekosten in Höhe von 2052,75 € bis 5747,70 € pro Patientin bzw. Patient. Für die Frühgeborenen mit einem postmenstruellen Alter von 26 Wochen bis unter 31 Wochen ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 1368,50 € bis 3831,80 €. Diese Angaben beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, die für die vom pU veranschlagte Behandlungsdauer plausibel sind, wobei unter Berücksichtigung der DRG-Vergütung abweichende Kosten entstehen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass Ceftazidim/Avibactam für die stationäre Therapie vorgesehen ist. Zusätzlich weist der pU auf Kontraindikationen aufgrund von Überempfindlichkeiten gegen den Wirkstoff hin. Er führt aus, dass Ceftazidim/Avibactam aufgrund des Status als Reserveantibiotikum nur im Ausnahmefall verabreicht werden darf, also bei Verdacht oder bei bestätigtem Vorliegen einer Infektion, verursacht durch multiresistente Erreger, für die Ceftazidim/Avibactam eine Wirksamkeit zeigt. Dem pU zufolge müssen bei diesen Patientinnen und Patienten gemäß einer patientenindividuellen Therapie eventuell auch andere antibiotische Therapien eingesetzt werden, sodass Ceftazidim/Avibactam nur bei einem Teil der Patientinnen und Patienten eingesetzt wird.

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

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

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

4.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die cIAI stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation, um die die Zulassung von Ceftazidim/Avibactam nun erweitert wurde, besteht im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß der Fachinformation aus Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis unter 3 Monaten, die eine cIAI aufweisen. Dabei sind „die offiziellen Richtlinien“ für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen [2]. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass Ceftazidim/Avibactam als Reserveantibiotikum eingeordnet wurde [1]. Der pU leitet daraus ab, dass die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet zusätzlich auf solche Infektionen begrenzt ist, die den Einsatz von Ceftazidim/Avibactam als Reserveantibiotikum erfordern. Diese Charakterisierung ist weitgehend nachvollziehbar und wird vor dem Hintergrund des Vorgehens des pU zur Herleitung der Patientenzahlen in Abschnitt 4.1.2.2 näher adressiert und bewertet.

4.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

4.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

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

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

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Fall- bzw. Patientenzahl)
1	pädiatrische Fälle im Jahr 2023 in stationärer Behandlung mit Nebendiagnosen Enterobacterales bzw. Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN	–	40–110
2	Fälle aus Schritt 1 abzüglich Keimträgerinnen bzw. Keimträger ^{a, b}	–	12–31
3	Patientinnen und Patienten mit cIAI ^b	15,06–25,01	2–8
4	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ^b	87,3	2–7

a. In Modul 3 B gibt der pU eine Anzahl von 28 (Altersklasse < 28 Tage nach Geburt) bis 79 (Summe der Altersklassen < 28 Tage nach Geburt sowie 28 Tage bis < 1 Jahr) Keimträgerinnen bzw. Keimträgern an.
b. Der pU trifft die Annahme, dass die Anzahl an Fällen der Anzahl an Patientinnen und Patienten entspricht.

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

Schritte 1 und 2: pädiatrische Fälle im Jahr 2023 in stationärer Behandlung mit Nebendiagnosen Enterobacterales bzw. Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN abzüglich Keimträgerinnen bzw. Keimträger

Da die Herleitung für die Schritte 1 und 2 für das Anwendungsgebiet B identisch zu Anwendungsgebiet A ist, wird auf die Beschreibung dieser Schritte sowie den Altersbereich der unteren bzw. oberen Grenze in Abschnitt 3.1.2.1 verwiesen.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit cIAI

In diesem Schritt ermittelt der pU einen Anteilswert aus dem Verhältnis der Anzahl der Fälle mit cIAI an der Anzahl der Fälle mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen. Hierfür greift der pU auf das Dossier, hier Modul 3 A und Modul 3 B, des vorangegangenen Verfahrens zu dem Reserveantibiotikum Ceftazidim/Avibactam aus dem Jahr 2022 zurück [8]. Die Herleitung der Fallzahlen basierte dort auf der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) sowie der Krankenhaus-Benchmarking-Datenbank (BM-DB). Den genannten Modulen sowie der dazugehörigen Dossierbewertung [9] ist außerdem ausführlich das weitere methodische Vorgehen des pU zur Herleitung der Anzahl der Fälle mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen sowie der Fälle mit cIAI zu entnehmen. Für die Fälle, die eine cIAI und begrenzte Behandlungsoptionen, operationalisiert über das Vorliegen spezifischer 4MRGN-Erreger, aufweisen, entnimmt der pU zunächst aus dem damaligen Modul 3 B eine Anzahl von 1238 (auf Basis der DADB) bis 1368 (auf Basis der BM-DB) Fällen. Darüber hinaus entnimmt der pU aus dem damaligen Modul 3 A eine Anzahl von 4950 (auf Basis der DADB) bis 9083 (auf Basis der BM-DB) Fällen mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen, ebenso operationalisiert über das

Vorliegen spezifischer 4MRGN-Erreger (siehe die Dossierbewertung [9] zur Auswahl der Erreger). Anschließend berechnet der pU für die jeweilige verwendete Datenbank das Verhältnis der cIAI-Fallzahl an der Anzahl aller Fälle mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen und erhält Anteilswerte von 25,01 % für die DADB und von 15,06 % für die BM-DB, die er auf die Spanne aus Schritt 2 überträgt. Der pU gibt schließlich eine Anzahl von 2 bis 8 Patientinnen und Patienten an.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,3 % [4,5] ermittelt der pU eine Anzahl von 2 bis 7 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

4.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Wegen der Einordnung von Ceftazidim/Avibactam als Reserveantibiotikum [1] und aufgrund der Angaben in der Fachinformation zur Wirksamkeit gegen spezifische Pathogene [2] erfolgt die Bewertung unter der Annahme, dass die Zielpopulation hauptsächlich Fälle mit Infektionen durch Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen – operationalisiert über das Vorliegen von spezifischen 4MRGN-Erregern – umfasst. Für diese Operationalisierung sind die vom pU angegebenen Patientenzahlen mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden nachfolgend erläutert.

Zu Schritten 1 und 2: pädiatrische Fälle im Jahr 2023 in stationärer Behandlung mit Nebendiagnosen Enterobacterales bzw. Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN abzüglich Keimträgerinnen bzw. Keimträger

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

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit cIAI

Das Ermitteln eines Anteilswerts aus dem Verhältnis der Fälle mit cIAI an denjenigen Fällen mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen ist methodisch nur teilweise nachvollziehbar. Sowohl die in dem damaligen Dossier hergeleiteten Fallzahlen im Anwendungsgebiet cIAI als auch die Fallzahlen im Anwendungsgebiet Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger wurden in der dazugehörigen Dossierbewertung [9] als unsicher bewertet. Dies war insbesondere durch die vom pU verwendeten Aufgreifkriterien bedingt, mittels derer er jene den Anwendungsgebieten zugehörigen Fälle identifiziert hat. Die in der dazugehörigen Dossierbewertung [9] adressierten Unsicherheiten bestehen auch für das aktuelle Verfahren fort. Ebenso ist darauf hinzuweisen, dass für den Ausschluss von Fällen, bei denen lediglich eine Kolonisation aber keine Infektion vorliegt, im damaligen Modul zum Anwendungsgebiet cIAI ein vom aktuellen

Verfahren abweichendes Vorgehen beschrieben wird. Abschließend sei erwähnt, dass die vom pU ermittelten Anteilswerte der cIAI an allen Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger jeweils auf einer Datenbasis beruhen, die Patientinnen und Patienten jeglichen Alters umfasst. Die Übertragung dieser Anteilswerte auf die pädiatrischen Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 ist ebenso mit Unsicherheit behaftet.

Weiterhin sind gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation „die offiziellen Richtlinien“ für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen [2]. Vor dem Hintergrund von Leitlinienhinweisen [6,7] für die stationäre Antibiotikabehandlung von Kindern und Jugendlichen und möglichen weitergehenden Festlegungen an die Anforderungen einer qualitätsgesicherten Anwendung [1] kann sich in der realen Versorgung eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.

4.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass wesentliche Änderungen in der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung nicht zu erwarten und die Fallzahlen auf niedrigem Niveau sehr stabil seien. Hinsichtlich der Fallzahlentwicklung sei von keiner stark steigenden Dynamik auszugehen.

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.

Der pU liefert getrennte Angaben zu mehreren Patientengruppen. Für die Darstellung in der Dossierbewertung werden die Angaben des pU für reife Neugeborene, Säuglinge und Frühgeborene ab einem postmenstruellen Alter von 31 Wochen in 1 Gruppe zusammengefasst und bewertet. Die Angaben zu Frühgeborenen mit einem postmenstruellen Alter von 26 bis unter 31 Wochen werden separat ausgewiesen und bewertet, da sie sich von denjenigen ab einem postmenstruellen Alter von 31 Wochen unterscheiden.

4.2.1 Behandlungsdauer

Der pU gibt in Übereinstimmung mit der Fachinformation [2] an, dass die Behandlungsdauer für das vorliegende Anwendungsgebiet 5 bis 14 Tage beträgt. Für die weitere Berechnung geht der pU von 1 Behandlungszyklus pro Patientin bzw. Patient und Jahr aus.

4.2.2 Verbrauch

Der pU legt die Dosierungsempfehlungen gemäß Fachinformation [2] für einen Serumkreatininwert gleich oder unterhalb des oberen Grenzwertes des Normbereiches für das Alter der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zugrunde. Die Angaben zum Verbrauch für die Patientengruppe mit einem Alter bis unter 3 Monaten entsprechen der Fachinformation [2]. Es kann zwar ein geringerer Verbrauch entstehen, wenn 1

Durchstechflasche mehrere Behandlungen abdeckt: Mit 1 Durchstechflasche können mehrere Infusionsbeutel unmittelbar nacheinander vorbereitet werden, wovon der 1. Infusionsbeutel sofort und bis zu 2 weitere Infusionsbeutel für spätere Behandlungen verwendet werden könnten. Allerdings sollte das Arzneimittel aus mikrobiologischer Sicht unverzüglich angewendet werden [2], sodass hierbei Wirkstoffmengen, die nicht für die Vorbereitung später zu verwendender Infusionsbeutel genutzt werden, verworfen werden. Vor diesem Hintergrund ist der vom pU veranschlagte Verbrauch nachvollziehbar.

4.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Der pU gibt an, dass Ceftazidim/Avibactam ausschließlich im Rahmen einer stationären Behandlung vorgesehen ist und entsprechend nur über Krankenhausapotheken und krankenhausbefördernde Apotheken vertrieben wird. Die vom pU veranschlagten Kosten pro Packung ergeben sich aus dem in der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.10.2024 gelisteten Klinikeinkaufspreis zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer. Die Kosten können von den Angaben des pU im Rahmen einer pauschalierten DRG-Vergütung 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 Ceftazidim/Avibactam 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 Ceftazidim/Avibactam für reife Neugeborene, Säuglinge und Frühgeborene ab einem postmenstruellen Alter von 31 Wochen Jahrestherapiekosten in Höhe von 2052,75 € bis 5747,70 € pro Patientin bzw. Patient. Für die Frühgeborenen mit einem postmenstruellen Alter von 26 Wochen bis unter 31 Wochen ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 1368,50 € bis 3831,80 €. Diese Angaben beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, die plausibel sind, wobei unter Berücksichtigung der DRG-Vergütung abweichende Kosten entstehen.

4.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass Ceftazidim/Avibactam für die stationäre Therapie vorgesehen ist. Zusätzlich weist der pU auf Kontraindikationen aufgrund von Überempfindlichkeiten gegen den Wirkstoff hin. Er führt aus, dass Ceftazidim/Avibactam aufgrund des Status als Reserveantibiotikum nur im Ausnahmefall verabreicht werden darf, also bei Verdacht oder bei bestätigtem Vorliegen einer Infektion, verursacht durch multiresistente Erreger, für die Ceftazidim/Avibactam eine Wirksamkeit zeigt. Dem pU zufolge müssen bei diesen Patientinnen und Patienten gemäß einer patientenindividuellen Therapie eventuell auch andere antibiotische Therapien eingesetzt werden, sodass Ceftazidim/Avibactam nur bei einem Teil der Patientinnen und Patienten eingesetzt wird.

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

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

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

5.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Die Zielpopulation, um die die Zulassung von Ceftazidim/Avibactam nun erweitert wurde, besteht im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß der Fachinformation aus Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis unter 3 Monaten, die eine cUTI, einschließlich Pyelonephritis, aufweisen. Dabei sind „die offiziellen Richtlinien“ für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen [2]. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass Ceftazidim/Avibactam als Reserveantibiotikum eingeordnet wurde [1]. Der pU leitet daraus ab, dass die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet zusätzlich auf solche Infektionen begrenzt ist, die den Einsatz von Ceftazidim/Avibactam als Reserveantibiotikum erfordern. Diese Charakterisierung ist weitgehend nachvollziehbar und wird vor dem Hintergrund des Vorgehens des pU zur Herleitung der Patientenzahlen in Abschnitt 5.1.2.2 näher adressiert und bewertet.

5.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

5.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

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

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

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Fall- bzw. Patientenzahl)
1	pädiatrische Fälle im Jahr 2023 in stationärer Behandlung mit Nebendiagnosen Enterobacterales bzw. Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN	–	40–110
2	Fälle aus Schritt 1 abzüglich Keimträgerinnen bzw. Keimträger ^{a, b}	–	12–31
3	Patientinnen und Patienten mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis ^b	31,84– 48,95	4–15
4	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ^b	87,3	3–13

a. In Modul 3 C gibt der pU eine Anzahl von 28 (Altersklasse < 28 Tage nach Geburt) bis 79 (Summe der Altersklassen < 28 Tage nach Geburt sowie 28 Tage bis < 1 Jahr) Keimträgerinnen bzw. Keimträgern an.
 b. Der pU trifft die Annahme, dass die Anzahl an Fällen der Anzahl an Patientinnen und Patienten entspricht.
 4MRGN: multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen;
 cUTI: komplizierte Harnwegsinfektion; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritte 1 und 2: pädiatrische Fälle im Jahr 2023 in stationärer Behandlung mit Nebendiagnosen Enterobacterales bzw. Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN sowie Fälle aus Schritt 1 abzüglich Keimträgerinnen bzw. Keimträger

Da die Herleitung für die Schritte 1 und 2 für das Anwendungsgebiet C identisch zu Anwendungsgebiet A ist, wird auf die Beschreibung dieser Schritte sowie den Altersbereich der unteren bzw. oberen Grenze in Abschnitt 3.1.2.1 verwiesen.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis

In diesem Schritt ermittelt der pU einen Anteilswert aus dem Verhältnis der Anzahl der Fälle mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis, an der Anzahl der Fälle mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen. Hierfür greift der pU auf das Dossier, hier Modul 3 A und Modul 3 C, des vorangegangenen Verfahrens zu dem Reserveantibiotikum Ceftazidim/Avibactam aus dem Jahr 2022 zurück [8]. Die Herleitung der Fallzahlen basierte dort auf der DADB sowie der BM-DB. Den genannten Modulen sowie der dazugehörigen Dossierbewertung [9] ist außerdem ausführlich das weitere methodische Vorgehen des pU zur Herleitung der Anzahl der Fälle mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen sowie der Fälle mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis, zu entnehmen. Für die Fälle, die eine cUTI, einschließlich Pyelonephritis, und begrenzte Behandlungsoptionen, operationalisiert über das Vorliegen spezifischer 4MRGN-Erreger, aufweisen, entnimmt der pU zunächst aus dem damaligen Modul 3 C eine Anzahl von 2423 (auf Basis der DADB) Fällen und gibt zusätzlich im aktuellen Modul 3 C eine Anzahl von 2892 (auf Basis der BM-DB) Fällen an. Darüber hinaus entnimmt der pU aus dem damaligen Modul 3 A eine Anzahl von 4950 (auf Basis der DADB) bis 9083 (auf

Basis der BM-DB) Fällen mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen, ebenso operationalisiert über das Vorliegen spezifischer 4MRGN-Erreger (siehe die Dossierbewertung [9] zur Auswahl der Erreger). Anschließend berechnet der pU für die jeweilige verwendete Datenbank das Verhältnis der Fallzahl derjenigen mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis, an der Anzahl aller Fälle mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen und erhält Anteilswerte von 48,95 % für die DADB und von 31,84 % für die BM-DB, die er auf die Spanne aus Schritt 2 überträgt. Der pU gibt schließlich eine Anzahl von 4 bis 15 Patientinnen und Patienten an.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,3 % [4,5] ermittelt der pU eine Anzahl von 3 bis 13 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

5.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Wegen der Einordnung von Ceftazidim/Avibactam als Reserveantibiotikum [1] und aufgrund der Angaben in der Fachinformation zur Wirksamkeit gegen spezifische Pathogene [2] erfolgt die Bewertung unter der Annahme, dass die Zielpopulation hauptsächlich Fälle mit Infektionen durch Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen – operationalisiert über das Vorliegen von spezifischen 4MRGN-Erregern – umfasst. Für diese Operationalisierung sind die vom pU angegebenen Patientenzahlen mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden nachfolgend erläutert.

Zu Schritten 1 und 2: pädiatrische Fälle im Jahr 2023 in stationärer Behandlung mit Nebendiagnosen Enterobacterales bzw. Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN abzüglich Keimträgerinnen bzw. Keimträger

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

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis

Das Ermitteln eines Anteilswerts aus dem Verhältnis der Fälle mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis, an denjenigen Fällen mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen ist methodisch nur teilweise nachvollziehbar. Sowohl die in dem damaligen Dossier hergeleiteten Fallzahlen im Anwendungsgebiet cUTI, einschließlich Pyelonephritis, als auch die Fallzahlen im Anwendungsgebiet Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger wurden in der dazugehörigen Dossierbewertung [9]

als unsicher bewertet. Dies war insbesondere durch die vom pU verwendeten Aufgreifkriterien bedingt, mittels derer er jene den Anwendungsgebieten zugehörigen Fälle identifiziert hat. Die in der dazugehörigen Dossierbewertung [9] adressierten Unsicherheiten bestehen auch für das aktuelle Verfahren fort. Ebenso ist darauf hinzuweisen, dass für den Ausschluss von Fällen, bei denen lediglich eine Kolonisation aber keine Infektion vorliegt, in den betreffenden Modulen des Dossiers ein vom aktuellen Verfahren abweichendes Vorgehen beschrieben wird. Abschließend sei erwähnt, dass die vom pU ermittelten Anteilswerte der cUTI, einschließlich Pyelonephritis, an allen Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger jeweils auf einer Datenbasis beruhen, die Patientinnen und Patienten jeglichen Alters umfasst. Die Übertragung dieser Anteilswerte auf die pädiatrischen Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 ist ebenso mit Unsicherheit behaftet.

Weiterhin sind gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation „die offiziellen Richtlinien“ für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen [2]. Vor dem Hintergrund von Leitlinienhinweisen [6,7] für die stationäre Antibiotikabehandlung von Kindern und Jugendlichen und möglichen weitergehenden Festlegungen an die Anforderungen einer qualitätsgesicherten Anwendung [1] kann sich in der realen Versorgung eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.

5.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass wesentliche Änderungen in der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung nicht zu erwarten und die Fallzahlen auf niedrigem Niveau sehr stabil seien. Hinsichtlich der Fallzahlentwicklung sei von keiner stark steigenden Dynamik auszugehen.

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.

Der pU liefert getrennte Angaben zu mehreren Patientengruppen. Für die Darstellung in der Dossierbewertung werden die Angaben des pU für reife Neugeborene, Säuglinge und Frühgeborene ab einem postmenstruellen Alter von 31 Wochen in 1 Gruppe zusammengefasst und bewertet. Die Angaben zu Frühgeborenen mit einem postmenstruellen Alter von 26 bis unter 31 Wochen werden separat ausgewiesen und bewertet, da sie sich von denjenigen ab einem postmenstruellen Alter von 31 Wochen unterscheiden.

5.2.1 Behandlungsdauer

Der pU gibt in Übereinstimmung mit der Fachinformation [2] an, dass die Behandlungsdauer für das vorliegende Anwendungsgebiet 5 bis 14 Tage beträgt. Für die weitere Berechnung geht der pU von 1 Behandlungszyklus pro Patientin bzw. Patient und Jahr aus.

5.2.2 Verbrauch

Der pU legt die Dosierungsempfehlungen gemäß Fachinformation [2] für einen Serumkreatininwert gleich oder unterhalb des oberen Grenzwertes des Normbereiches für das Alter der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zugrunde. Die Angaben zum Verbrauch für die Patientengruppe mit einem Alter bis unter 3 Monaten entsprechen der Fachinformation [2]. Es kann zwar ein geringerer Verbrauch entstehen, wenn 1 Durchstechflasche mehrere Behandlungen abdeckt: Mit 1 Durchstechflasche können mehrere Infusionsbeutel unmittelbar nacheinander vorbereitet werden, wovon der 1. Infusionsbeutel sofort und bis zu 2 weitere Infusionsbeutel für spätere Behandlungen verwendet werden könnten. Allerdings sollte das Arzneimittel aus mikrobiologischer Sicht unverzüglich angewendet werden [2], sodass hierbei Wirkstoffmengen, die nicht für die Vorbereitung später zu verwendender Infusionsbeutel genutzt werden, verworfen werden. Vor diesem Hintergrund ist der vom pU veranschlagte Verbrauch nachvollziehbar.

5.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Der pU gibt an, dass Ceftazidim/Avibactam ausschließlich im Rahmen einer stationären Behandlung vorgesehen ist und entsprechend nur über Krankenhausapotheken und krankenhausbefördernde Apotheken vertrieben wird. Die vom pU veranschlagten Kosten pro Packung ergeben sich aus dem in der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.10.2024 gelisteten Klinikeinkaufspreis zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer. Die Kosten können von den Angaben des pU im Rahmen einer pauschalierten DRG-Vergütung 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 Ceftazidim/Avibactam 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 Ceftazidim/Avibactam für reife Neugeborene, Säuglinge und Frühgeborene ab einem postmenstruellen Alter von 31 Wochen Jahrestherapiekosten in Höhe von 2052,75 € bis 5747,70 € pro Patientin bzw. Patient. Für die Frühgeborenen mit einem postmenstruellen Alter von 26 Wochen bis unter 31 Wochen ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 1368,50 € bis 3831,80 €. Diese Angaben beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, die plausibel sind, wobei unter Berücksichtigung der DRG-Vergütung abweichende Kosten entstehen.

5.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass Ceftazidim/Avibactam für die stationäre Therapie vorgesehen ist. Zusätzlich weist der pU auf Kontraindikationen aufgrund von Überempfindlichkeiten gegen

den Wirkstoff hin. Er führt aus, dass Ceftazidim/Avibactam aufgrund des Status als Reserveantibiotikum nur im Ausnahmefall verabreicht werden darf, also bei Verdacht oder bei bestätigtem Vorliegen einer Infektion, verursacht durch multiresistente Erreger, für die Ceftazidim/Avibactam eine Wirksamkeit zeigt. Dem pU zufolge müssen bei diesen Patientinnen und Patienten gemäß einer patientenindividuellen Therapie eventuell auch andere antibiotische Therapien eingesetzt werden, sodass Ceftazidim/Avibactam nur bei einem Teil der Patientinnen und Patienten eingesetzt wird.

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

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

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

6.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Die Zielpopulation, um die die Zulassung von Ceftazidim/Avibactam nun erweitert wurde, besteht im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß der Fachinformation aus Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis unter 3 Monaten, die eine HAP, einschließlich VAP, aufweisen. Dabei sind „die offiziellen Richtlinien“ für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen [2]. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass Ceftazidim/Avibactam als Reserveantibiotikum eingeordnet wurde [1]. Der pU leitet daraus ab, dass die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet zusätzlich auf solche Infektionen begrenzt ist, die den Einsatz von Ceftazidim/Avibactam als Reserveantibiotikum erfordern. Diese Charakterisierung ist weitgehend nachvollziehbar und wird vor dem Hintergrund des Vorgehens des pU zur Herleitung der Patientenzahlen in Abschnitt 6.1.2.2 näher adressiert und bewertet.

6.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

6.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

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

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

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Fall- bzw. Patientenzahl)
1	pädiatrische Fälle im Jahr 2023 in stationärer Behandlung mit Nebendiagnosen Enterobacterales bzw. Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN	–	40–110
2	Fälle aus Schritt 1 abzüglich Keimträgerinnen bzw. Keimträger ^{a, b}	–	12–31
3	Patientinnen und Patienten mit HAP / VAP ^b	18,58– 34,38	2–11
4	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ^b	87,3	2–9

a. In Modul 3 D gibt der pU eine Anzahl von 28 (Altersklasse < 28 Tage nach Geburt) bis 79 (Summe der Altersklassen < 28 Tage nach Geburt sowie 28 Tage bis < 1 Jahr) Keimträgerinnen bzw. Keimträgern an.
b. Der pU trifft die Annahme, dass die Anzahl an Fällen der Anzahl an Patientinnen und Patienten entspricht.
4MRGN: multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen;
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAP: nosokomiale Pneumonie; pU: pharmazeutischer Unternehmer;
VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie

Schritte 1 und 2: pädiatrische Fälle im Jahr 2023 in stationärer Behandlung mit Nebendiagnosen Enterobacterales bzw. Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN sowie Fälle aus Schritt 1 abzüglich Keimträgerinnen bzw. Keimträger

Da die Herleitung für die Schritte 1 und 2 für das Anwendungsgebiet D identisch zu Anwendungsgebiet A ist, wird auf die Beschreibung dieser Schritte sowie den Altersbereich der unteren bzw. oberen Grenze in Abschnitt 3.1.2.1 verwiesen.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit HAP / VAP

In diesem Schritt ermittelt der pU einen Anteilswert aus dem Verhältnis der Anzahl der Fälle mit HAP / VAP an der Anzahl der Fälle mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen. Hierfür greift der pU auf das Dossier, hier Modul 3 A und Modul 3 D, des vorangegangenen Verfahrens zu dem Reserveantibiotikum Ceftazidim/Avibactam aus dem Jahr 2022 zurück [8]. Die Herleitung der Fallzahlen basierte dort auf der DADB sowie der BM-DB. Den genannten Modulen sowie der dazugehörigen Dossierbewertung [9] ist außerdem ausführlich das weitere methodische Vorgehen des pU zur Herleitung der Anzahl der Fälle mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen sowie der Fälle mit HAP / VAP zu entnehmen. Für die Fälle, die eine HAP / VAP und begrenzte Behandlungsoptionen, operationalisiert über das Vorliegen spezifischer 4MRGN-Erreger, aufweisen, ermittelt der pU zunächst eine Anzahl von 1688 (auf Basis der BM-DB) bis 1702 (auf Basis der DADB) Fällen. Darüber hinaus entnimmt der pU aus dem damaligen Modul 3 A eine Anzahl von 4950 (auf Basis der DADB) bis 9083 (auf Basis der BM-DB) Fällen mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen, ebenso operationalisiert über das Vorliegen spezifischer 4MRGN-

Erreger (siehe die Dossierbewertung [9] zur Auswahl der Erreger). Anschließend berechnet der pU für die jeweilige verwendete Datenbank das Verhältnis der HAP / VAP-Fallzahl an der Anzahl aller Fälle mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen und erhält Anteilswerte von 34,38 % für die DADB und von 18,58 % für die BM-DB, die er auf die Spanne aus Schritt 2 überträgt. Der pU gibt schließlich eine Anzahl von 2 bis 11 Patientinnen und Patienten an.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,3 % [4,5] ermittelt der pU eine Anzahl von 2 bis 9 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

6.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Wegen der Einordnung von Ceftazidim/Avibactam als Reserveantibiotikum [1] und aufgrund der Angaben in der Fachinformation zur Wirksamkeit gegen spezifische Pathogene [2] erfolgt die Bewertung unter der Annahme, dass die Zielpopulation hauptsächlich Fälle mit Infektionen durch Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen – operationalisiert über das Vorliegen von spezifischen 4MRGN-Erregern – umfasst. Für diese Operationalisierung sind die vom pU angegebenen Patientenzahlen mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden nachfolgend erläutert.

Zu Schritten 1 und 2: pädiatrische Fälle im Jahr 2023 in stationärer Behandlung mit Nebendiagnosen Enterobacterales bzw. *Pseudomonas aeruginosa* mit Multiresistenz 4MRGN abzüglich Keimträgerinnen bzw. Keimträger

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

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit HAP / VAP

Das Ermitteln eines Anteilswerts aus dem Verhältnis der Fälle mit HAP / VAP an denjenigen Fällen mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen ist methodisch nur teilweise nachvollziehbar. Sowohl die in dem damaligen Dossier hergeleiteten Fallzahlen im Anwendungsgebiet HAP / VAP als auch die Fallzahlen im Anwendungsgebiet Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger wurden in der dazugehörigen Dossierbewertung [9] als unsicher bewertet. Dies war insbesondere durch die vom pU verwendeten Aufgreifkriterien bedingt, mittels derer er jene den Anwendungsgebieten zugehörigen Fälle identifiziert hat. Die in der dazugehörigen Dossierbewertung [9] adressierten Unsicherheiten bestehen auch für das aktuelle Verfahren fort. Ebenso ist darauf hinzuweisen, dass für den Ausschluss von Fällen, bei denen lediglich eine Kolonisation aber keine Infektion vorliegt, in den betreffenden Modulen des Dokuments ein vom aktuellen

Verfahren abweichendes Vorgehen beschrieben wird. Abschließend sei erwähnt, dass die vom pU ermittelten Anteilswerte der HAP / VAP an allen Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger jeweils auf einer Datenbasis beruhen, die Patientinnen und Patienten jeglichen Alters umfasst. Die Übertragung dieser Anteilswerte auf die pädiatrischen Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 ist ebenso mit Unsicherheit behaftet.

Weiterhin sind gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation „die offiziellen Richtlinien“ für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen [2]. Vor dem Hintergrund von Leitlinienhinweisen [6,7] für die stationäre Antibiotikabehandlung von Kindern und Jugendlichen und möglichen weitergehenden Festlegungen an die Anforderungen einer qualitätsgesicherten Anwendung [1] kann sich in der realen Versorgung eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.

6.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass wesentliche Änderungen in der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung nicht zu erwarten und die Fallzahlen auf niedrigem Niveau sehr stabil seien. Hinsichtlich der Fallzahlentwicklung sei von keiner stark steigenden Dynamik auszugehen.

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.

Der pU liefert getrennte Angaben zu mehreren Patientengruppen. Für die Darstellung in der Dossierbewertung werden die Angaben des pU für reife Neugeborene, Säuglinge und Frühgeborene ab einem postmenstruellen Alter von 31 Wochen in 1 Gruppe zusammengefasst und bewertet. Die Angaben zu Frühgeborenen mit einem postmenstruellen Alter von 26 bis unter 31 Wochen werden separat ausgewiesen und bewertet, da sie sich von denjenigen ab einem postmenstruellen Alter von 31 Wochen unterscheiden.

6.2.1 Behandlungsdauer

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

6.2.2 Verbrauch

Der pU legt die Dosierungsempfehlungen gemäß Fachinformation [2] für einen Serumkreatininwert gleich oder unterhalb des oberen Grenzwertes des Normbereiches für das Alter der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zugrunde. Die Angaben zum Verbrauch für die Patientengruppe mit einem Alter bis unter 3 Monaten entsprechen der Fachinformation [2]. Es kann zwar ein geringerer Verbrauch entstehen, wenn 1

Durchstechflasche mehrere Behandlungen abdeckt: Mit 1 Durchstechflasche können mehrere Infusionsbeutel unmittelbar nacheinander vorbereitet werden, wovon der 1. Infusionsbeutel sofort und bis zu 2 weitere Infusionsbeutel für spätere Behandlungen verwendet werden könnten. Allerdings sollte das Arzneimittel aus mikrobiologischer Sicht unverzüglich angewendet werden [2], sodass hierbei Wirkstoffmengen, die nicht für die Vorbereitung später zu verwendender Infusionsbeutel genutzt werden, verworfen werden. Vor diesem Hintergrund ist der vom pU veranschlagte Verbrauch nachvollziehbar.

6.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Der pU gibt an, dass Ceftazidim/Avibactam ausschließlich im Rahmen einer stationären Behandlung vorgesehen ist und entsprechend nur über Krankenhausapotheken und krankenhausbefördernde Apotheken vertrieben wird. Die vom pU veranschlagten Kosten pro Packung ergeben sich aus dem in der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.10.2024 gelisteten Klinikeinkaufspreis zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer. Die Kosten können von den Angaben des pU im Rahmen einer pauschalierten DRG-Vergütung 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 Ceftazidim/Avibactam 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 Ceftazidim/Avibactam für reife Neugeborene, Säuglinge und Frühgeborene ab einem postmenstruellen Alter von 31 Wochen Jahrestherapiekosten in Höhe von 2873,85 € bis 5747,70 € pro Patientin bzw. Patient. Für die Frühgeborenen mit einem postmenstruellen Alter von 26 Wochen bis unter 31 Wochen ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 1915,90 € bis 3831,80 €. Diese Angaben beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, die plausibel sind, wobei unter Berücksichtigung der DRG-Vergütung abweichende Kosten entstehen.

6.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass Ceftazidim/Avibactam für die stationäre Therapie vorgesehen ist. Zusätzlich weist der pU auf Kontraindikationen aufgrund von Überempfindlichkeiten gegen den Wirkstoff hin. Er führt aus, dass Ceftazidim/Avibactam aufgrund des Status als Reserveantibiotikum nur im Ausnahmefall verabreicht werden darf, also bei Verdacht oder bei bestätigtem Vorliegen einer Infektion, verursacht durch multiresistente Erreger, für die Ceftazidim/Avibactam eine Wirksamkeit zeigt. Dem pU zufolge müssen bei diesen Patientinnen und Patienten gemäß einer patientenindividuellen Therapie eventuell auch andere antibiotische Therapien eingesetzt werden, sodass Ceftazidim/Avibactam nur bei einem Teil der Patientinnen und Patienten eingesetzt wird.

7 Zusammenfassung der Dossierbewertung

7.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet A

Ceftazidim/Avibactam wird angewendet bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis unter 3 Monaten, um die die Zulassung von Ceftazidim/Avibactam nun erweitert wurde, zur Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen.

Anwendungsgebiet B

Ceftazidim/Avibactam wird angewendet bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis unter 3 Monaten, um die die Zulassung von Ceftazidim/Avibactam nun erweitert wurde, zur Behandlung der cIAI.

Anwendungsgebiet C

Ceftazidim/Avibactam wird angewendet bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis unter 3 Monaten, um die die Zulassung von Ceftazidim/Avibactam nun erweitert wurde, zur Behandlung der cUTI, einschließlich Pyelonephritis.

Anwendungsgebiet D

Ceftazidim/Avibactam wird angewendet bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab der Geburt bis unter 3 Monaten, um die die Zulassung von Ceftazidim/Avibactam nun erweitert wurde, zur Behandlung der HAP, einschließlich VAP.

7.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Ceftazidim/ Avibactam	Patientinnen und Patienten ab Geburt bis unter 3 Monaten mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen (Anwendungsgebiet A) ^b	10–27	<p>Die Angaben des pU sind für die Operationalisierung über spezifische 4MRGN-Erreger insgesamt mit Unsicherheit behaftet – mit Ausnahme der unteren Grenze zu Anwendungsgebiet A, die unterschätzt ist. Maßgebliche Gründe für diese Bewertung sind</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fallzahlen, die sich auf abweichende Altersbereiche beziehen, ▪ ein tendenziell zu hoher Abzug von Keimträgerinnen und Keimträgern und ▪ die Verwendung von Anteilswerten mit eingeschränkter Übertragbarkeit auf Basis eines vorangegangenen Dossiers, denen selbst unsichere Angaben zugrunde lagen (betrifft die Anwendungsgebiete B, C und D). <p>Es ist darauf hinzuweisen, dass sich in der realen Versorgung eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.</p>
	Patientinnen und Patienten ab Geburt bis unter 3 Monaten mit cIAI (Anwendungsgebiet B) ^b	2–7	
	Patientinnen und Patienten ab Geburt bis unter 3 Monaten mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis (Anwendungsgebiet C) ^b	3–13	
	Patientinnen und Patienten ab Geburt bis unter 3 Monaten mit HAP, einschließlich VAP (Anwendungsgebiet D) ^b	2–9	
<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 Ceftazidim/Avibactam 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>			

7.4 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

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

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	
Ceftazidim/ Avibactam	Patientinnen und Patienten ab Geburt bis unter 3 Monaten mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen (Anwendungsgebiet A), davon:					Die angegebenen Arzneimittelkosten sind für die vom pU veranschlagte Behandlungsdauer plausibel, wobei unter Berücksichtigung der DRG-Vergütung abweichende Kosten entstehen.	
	reife Neugeborene und Frühgeborene mit einem postmenstruellen Alter ab 31 Wochen	2052,75– 5747,70	0	0	2052,75– 5747,70		
	Frühgeborene mit einem postmenstruellen Alter ab 26 Wochen bis unter 31 Wochen	1368,50– 3831,80	0	0	1368,50– 3831,80		
	Patientinnen und Patienten ab Geburt bis unter 3 Monaten mit cIAI (Anwendungsgebiet B), davon:					Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel, wobei unter Berücksichtigung der DRG-Vergütung abweichende Kosten entstehen.	
		reife Neugeborene und Frühgeborene mit einem postmenstruellen Alter ab 31 Wochen	2052,75– 5747,70	0	0		2052,75– 5747,70
		Frühgeborene mit einem postmenstruellen Alter ab 26 Wochen bis unter 31 Wochen	1368,50– 3831,80	0	0		1368,50– 3831,80

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

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
Ceftazidim/Avibactam	Patientinnen und Patienten ab Geburt bis unter 3 Monaten mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis (Anwendungsgebiet C), davon:					Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel, wobei unter Berücksichtigung der DRG-Vergütung abweichende Kosten entstehen.
	reife Neugeborene und Frühgeborene mit einem postmenstruellen Alter ab 31 Wochen	2052,75–5747,70	0	0	2052,75–5747,70	
	Frühgeborene mit einem postmenstruellen Alter ab 26 Wochen bis unter 31 Wochen	1368,50–3831,80	0	0	1368,50–3831,80	
	Patientinnen und Patienten ab Geburt bis unter 3 Monaten mit HAP, einschließlich VAP (Anwendungsgebiet D), davon:					
	reife Neugeborene und Frühgeborene mit einem postmenstruellen Alter ab 31 Wochen	2873,85–5747,70	0	0	2873,85–5747,70	
	Frühgeborene mit einem postmenstruellen Alter ab 26 Wochen bis unter 31 Wochen	1915,90–3831,80	0	0	1915,90–3831,80	
a. Angaben des pU cIAI: komplizierte intraabdominale Infektion; cUTI: komplizierte Harnwegsinfektion; DRG: diagnosebezogene Fallgruppe; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAP: nosokomiale Pneumonie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie						

8 Literatur

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

1. Gemeinsamer B. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Ceftazidim/Avibactam. 2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8184/2022-01-20_AM-RL_Freistellung_Ceftazidim-Avibactam_R-001_TrG.pdf
[https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8184/2022-01-20_AM-RL_Freistellung_Ceftazidim-Avibactam_R-001_TrG.pdfY3 - 01.10.2024M4 - Citavi](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8184/2022-01-20_AM-RL_Freistellung_Ceftazidim-Avibactam_R-001_TrG.pdfY3-01.10.2024M4-Citavi).
2. Pfizer Ireland P. Fachinformation Zavicefta. 2024. URL: www.fachinfo.de.
3. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. InEK Datenbrowser; Unterjährige Datenlieferung DRG Januar bis Dezember 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 11.10.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/DRG202401>.
4. Bundesministerium für G. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. 2023. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2023Bund_August_2023.pdf.
5. Statistisches B. Bevölkerung Deutschland zum 31.12.2022 nach Altersjahren. 2023.
6. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e V. S2k Leitlinie „Antibiotic Stewardship – Konzeption und Umsetzung in der stationären Kinder- und Jugendmedizin“ – Version 1.12.2018. 2018. URL: https://dgpi.de/wp-content/uploads/2019/01/S2k_LL_ABS_Konzeption-Umsetzung.pdf.
7. Kommission ART. Handreichung der Kommission ART für infektiologische Leitlinien; Version 2.0 [online]. 2021 [Zugriff: 23.05.2022]. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ART/Positionspapier/Handreichung_infektiologische_Leitlinien.pdf? blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ART/Positionspapier/Handreichung_infektiologische_Leitlinien.pdf?blob=publicationFile).
8. Pfizer Pharma. Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/827/#dossier>.
9. 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.