

Zusammenfassende Dokumentation



Gemeinsamer
Bundesausschuss

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Aztreonam/Avibactam (Bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

Vom 20. Februar 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	15
4.	Verfahrensablauf.....	15
5.	Beschluss	17
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	24
B.	Bewertungsverfahren	25
1.	Bewertungsgrundlagen	25
1.1	Entwurf der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	25
2.	Bewertungsentscheidung.....	30
2.1	Nutzenbewertung	30
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	31
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	32
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	37
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	38
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	38

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	39
5.1	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH	39
5.2	Stellungnahme von Prof. Dr. med. Achim Hörauf und Dr. med. Ernst Molitor/ Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Universitätsklinikum Bonn	61
5.3	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	73
5.4	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	77
5.5	Stellungnahme von Prof. Dr. Markus Weigand, Universitätsklinikum Heidelberg..	80
5.6	Stellungnahme der Berlin-Chemie AG	85
D.	Anlagen.....	91
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	91

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat den pharmazeutischen Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V (medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie) auf Antrag freizustellen, wenn es sich um ein Antibiotikum handelt, das gegen durch multiresistente bakterielle Krankheitserreger verursachte Infektionen, für die nur eingeschränkte alternative Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen, wirksam ist und der Einsatz dieses Antibiotikums einer strengen Indikationsstellung unterliegt (Reserveantibiotikum).

Hat der Gemeinsame Bundesausschuss eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht zu bewerten.

Bei dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V hat der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 35a Absatz 1c Satz 8 SGB V Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Reserveantibiotikums unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Resistenzsituation festzulegen. Der Gemeinsame Bundesausschuss kann gemäß 5. Kapitel § 20 Absatz 6 Satz 3 Verfo zur Gewährleistung einer strengen Indikationsstellung für die Anwendung des Antibiotikums einschränkende Anforderungen festlegen, wenn dies für den Erhalt des Reservestatus des Arzneimittels erforderlich ist. Zu diesen Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Reserveantibiotikums holt er eine Stellungnahme beim Robert Koch-Institut ein, die im Einvernehmen mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zu erstellen ist.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung unter Berücksichtigung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung nach § 35a Absatz 1c Satz 8 SGB V innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat mit Beschluss vom 4. April 2024 entschieden, dass der pharmazeutische Unternehmer im Nutzenbewertungsverfahren für das Arzneimittel Emblaveo mit der Wirkstoffkombination Aztreonam/Avibactam von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V unter der aufschiebenden Bedingung freigestellt wird, dass der Wirkstoff in einer pathogenspezifischen Indikation gemäß CPMP/EWP/558/95 Rev 3 für die Behandlung von Infektionen mit einem multiresistenten Erreger entsprechend der Indikatorliste des Robert Koch-Instituts zur Einstufung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c Satz 5 SGB V bei Patienten mit begrenzten Therapieoptionen zugelassen wird. Die aufschiebende Bedingung ist mit der Zulassung des Arzneimittels Emblaveo mit der Wirkstoffkombination Aztreonam/Avibactam eingetreten, sodass der pharmazeutische Unternehmer ein Dossier mit den Nachweisen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Reserveantibiotikums unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Resistenzsituation (Anlage II.1. Abschnitt 1.4 zum 5. Kapitel Verfo des G-BA) einzureichen hatte.

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen der Wirkstoffkombination Aztreonam/Avibactam am 1. September 2024 gewesen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 27. August 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht. In diesem hat er Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 1, 4 und 5 SGB V sowie zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Reserveantibiotikums unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Resistenzsituation (5. Kapitel VerfO Anlage II. 1 Abschnitt 1.4) vorgelegt. Das Bewertungsverfahren begann am 1. September 2024.

Hat der Gemeinsame Bundesausschuss eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht zu bewerten. Bei dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V hat der Gemeinsame Bundesausschuss Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Reserveantibiotikums unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Resistenzsituation festzulegen.

Ein Entwurf der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung des Reserveantibiotikums wurde dem Robert Koch-Institut zur Stellungnahme im Einvernehmen mit dem BfArM gemäß § 35a Absatz 1c SGB V zur Verfügung gestellt.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt.

Der Entwurf der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung sowie die im Einvernehmen mit dem BfArM erstellte Stellungnahme des RKI wurde zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, des vom G-BA unter Berücksichtigung der Stellungnahme des RKI/BfArM erstellten Entwurfs der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G24-21) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Aztreonam/Avibactam (Emblaveo) gemäß Fachinformation

Emblaveo ist bei erwachsenen Patienten zur Behandlung der folgenden Infektionen indiziert:

- Komplizierte intraabdominelle Infektionen (cIAI)
- Nosokomiale Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP)
- Komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis

Emblaveo ist auch für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen.

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Februar 2025):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Aztreonam/Avibactam wie folgt bewertet:

a) Erwachsene mit komplizierte intraabdominellen Infektionen (cIAI)

Der Zusatznutzen gilt als belegt.

b) Erwachsene mit nosokomialen Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassozierten Pneumonien (VAP)

Der Zusatznutzen gilt als belegt.

c) Erwachsene mit komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis

Der Zusatznutzen gilt als belegt.

d) Erwachsene mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen

Der Zusatznutzen gilt als belegt.

Begründung:

Für das Arzneimittel Emblaveo mit der Wirkstoffkombination Aztreonam/Avibactam wurde mit Beschluss vom 4. April 2024 eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V erteilt, da es sich um ein Reserveantibiotikum i.S.d § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V handelt.

Hat der Gemeinsame Bundesausschuss eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht zu bewerten.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Aztreonam/Avibactam wird zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen angewendet:

- Komplizierte intraabdominelle Infektionen(cIAI)
- Nosokomiale Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP)
- Komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis

- Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen.

Es wurden vier Patientengruppen gemäß den einzelnen Anwendungsgebieten gebildet.

Der Zusatznutzen von Aztreonam/Avibactam wird für jede der Patientengruppen wie folgt bewertet:

Der Zusatznutzen gilt als belegt.

Für das Arzneimittel Emblaveo mit der Wirkstoffkombination Aztreonam/Avibactam wurde mit Beschluss vom 4. April 2024 eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V erteilt, da es sich um ein Reserveantibiotikum i.S.d. § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V handelt.

Hat der Gemeinsame Bundesausschuss eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht zu bewerten.

Bei dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V hat der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 35a Absatz 1c Satz 8 SGB V Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Reserveantibiotikums unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Resistenzsituation festgelegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die Herleitung der Patientenzahlen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist mit größeren Unsicherheiten behaftet. Da sich aus den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung für Aztreonam/Avibactam der restriktive Einsatz für alle Anwendungsgebiete ergibt, und sich andererseits aus dem in der Fachinformation genannten Wirksamkeitsspektrum ein Einsatz überwiegend für Infektionen mit gramnegativen Erregern herleitet, ergibt sich annähernd eine analoge Berechnung der Patientenzahlen wie im Beschluss zu Cefiderocol (Beschluss des G-BA vom 5. Mai 2022) im Anwendungsgebiet „Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, bei denen nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen“. Daher werden für die Darstellung der Patientenzahlen des gesamten Anwendungsgebiets (alle Patientengruppen) von Aztreonam/Avibactam die Angaben aus dem Beschluss zu Cefiderocol zugrunde gelegt.

Die Berechnung erfolgte dort über zwei unterschiedliche Ansätze auf Basis von Daten des RKI bzw. der KISS (Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System)-Erregersurveillance, jeweils für das Jahr 2019. Auch diese Patientenzahlen sind insgesamt als unsicher zu bewerten.

Insbesondere vor dem Hintergrund des restriktiven Einsatzes von Aztreonam/Avibactam im Rahmen der qualitätsgesicherten Anwendung als Reserveantibiotikum kann sich jedoch eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Bei dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V hat der Gemeinsame Bundesausschuss Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Reserveantibiotikums unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Resistenzsituation festzulegen. Den Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung liegt der vom Gemeinsamen Bundesausschuss erstellte Entwurf und die Stellungnahme des Robert Koch-Instituts, die im Einvernehmen mit dem BfArM erstellt wurde, zugrunde. Die im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen wurden berücksichtigt.

Zu den Hinweisen zur Anwendung

Es wird auf die Vorgaben der Zulassung verwiesen. Die Anforderung, dass Aztreonam/Avibactam nur dann zur Behandlung von den im Anwendungsgebiet genannten Infektionen angewendet werden darf, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, ergibt sich im Falle des Teilanwendungsgebietes „Infektionen mit gramnegativen Erregern“ direkt aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet (Abschnitt 4.1 der Fachinformation). Für die weiteren Teilanwendungsgebiete wird im Rahmen der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im vorliegenden Beschluss festgelegt, um die strenge Indikationsstellung gemäß § 35a Absatz 1c SGB V sicherzustellen.

Die qualifizierte Rücksprache erfolgt entsprechend der Fachexpertise mit einer/einem Fachärztin/Facharzt im Bereich Infektiologie (Innere Medizin und Infektiologie¹, Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie oder Zusatzbezeichnung Infektiologie) oder, bei Nichtverfügbarkeit, mit einer/einem Fachärztin/Facharzt aus anderen Fachrichtungen, die/der angemessenen Erfahrung in der Behandlung von Infektionskrankheiten mit multiresistenten Erregern haben muss. Die Formulierung „bei Nichtverfügbarkeit“ verdeutlicht in diesem Zusammenhang die besondere Bedeutung des Bereiches der Infektiologie.

Zu den Hinweisen zum Erregernachweis

Grundsätzlich ist Aztreonam/Avibactam nicht im Rahmen einer kalkulierten (empirischen) Therapie anzuwenden. Die strenge Indikationsstellung als Reserveantibiotikum setzt die Kenntnis des Erregers voraus. Auch in den genannten Ausnahmefällen ist die Infektion mit einem multiresistenten aeroben gramnegativen Erreger zumindest wahrscheinlich. In der Regel kann spätestens nach 72 Stunden ein Erregernachweis erwartet werden. Sollte sich im Rahmen des Erregernachweises ergeben, dass der Erreger gegen andere Antibiotika (ohne Reservestatus) eine Sensibilität aufweist, ist die Therapie entsprechend zu deeskalieren, um eine nicht notwendige Verwendung des Reserveantibiotikums zu vermeiden. Eine empirische Therapie mit Aztreonam/Avibactam sollte so kurz wie möglich erfolgen.

Zu den Hinweisen zur Durchführung

Zur Umsetzung der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung ist es notwendig, dass sie in den klinikinternen Regelungen/Prozessen Berücksichtigung finden. Für die Integration in die Prozesse ist die jeweilige Arzneimittelkommission zuständig. Für die Umsetzung kommen evidenzbasiert insbesondere Antibiotic-Stewardship-Teams in Frage.

Gemäß § 23 Absatz 4 Infektionsschutzgesetz führt die Behandlungseinrichtung verpflichtend eine Verbrauchs- und Resistenzsurveillance durch, wobei keine Vorgabe der zu verwendenden Systeme besteht. Im Hinblick auf die zukünftige Beurteilung der Resistenz- und Verbrauchssituation ist die Verwendung eines einheitlichen Systems notwendig. Die Systeme ARS, AVS und ARVIA des RKI aggregieren deutschlandweit Daten zu Antibiotikaresistenzen und -Verbrauch. ARS bildet zudem die Grundlage für die Beteiligung Deutschlands an

¹ Die Weiterbildung zur/zum Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Infektiologie wurde 2021 in die Musterweiterbildungsordnung der Bundesärztekammer aufgenommen

internationalen Surveillancesystemen.² Aus diesem Grund soll die Teilnahme der Kliniken, in denen Aztreonam/Avibactam angewendet wird, an diesen Systemen angestrebt werden. Die Meldung der Verbrauchs- und Resistenzdaten zu Aztreonam/Avibactam an die genannten Systeme soll binnen sechs Monaten ab Inkrafttreten dieses Beschlusses gewährleistet sein. Bis zu einer Teilnahme an den genannten Systemen ist die Verbrauchs- und Resistenzsituation über die bestehenden Systeme zu gewährleisten.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2025).

Aztreonam/Avibactam ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur als Klinikpackung abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach derzeit nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe der Einkaufspreis der Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuersatzes von 19 % zu Grunde gelegt.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, zum Beispiel aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Aztreonam/Avibactam wird nach einmaliger Aufsättigung alle 6 Stunden infundiert. Aufgrund der potenziellen Schwere der Infektionen der vorliegenden Anwendungsgebiete wird im Rahmen der Bewertung davon ausgegangen, dass der Einsatz von Aztreonam/Avibactam stationär erfolgt.

Behandlungsdauer:

a) Erwachsene mit komplizierte intraabdominellen Infektionen (cIAI) und

c) Erwachsene mit komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Aztreonam/Avibactam	4 x täglich, über 5- 10 Tage	1,0	5,0 – 10,0	5,0 – 10,0

b) Erwachsene mit nosokomialen Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierten Pneumonien (VAP)

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Aztreonam/Avibactam	4 x täglich, über 7- 14 Tage	1,0	7,0 – 14,0	7,0 – 14,0

d) Erwachsene mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Aztreonam/Avibactam	4 x täglich, über 7- 14 Tage	1,0	5,0 – 14,0	5,0 – 14,0

Verbrauch:

a) Erwachsene mit komplizierte intraabdominellen Infektionen (cIAI) und

c) Erwachsene mit komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Aztreonam/ Avibactam	<u>1. Dosis:</u> 2 g/ 0,67 g <u>weitere Dosen</u> <u>Tag 1-10:</u> 1,5 g/0,5 g	<u>1. Tag:</u> 6,5 g/2,17 g <u>Tag 2-10:</u> 6 g/2 g	<u>1. Tag:</u> 5 x 1,5 g/0,5 g <u>Tag 2-10:</u> 4 x 1,5 g/0,5 g	5,0 – 10,0	21 x 1,5 g/0,5 g - 41 x 1,5 g/0,5 g

b) Erwachsene mit nosokomialen Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierten Pneumonien (VAP)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Aztreonam/ Avibactam	<u>1. Dosis:</u> 2 g/ 0,67 g <u>weitere Dosen</u> <u>Tag 1-14:</u> 1,5 g/0,5 g	<u>1. Tag:</u> 6,5 g/2,17 g <u>Tag 2-14:</u> 6 g/2 g	<u>1. Tag:</u> 5 x 1,5 g/0,5 g <u>Tag 2-14:</u> 4 x 1,5 g/0,5 g	7,0 – 14,0	29 x 1,5 g/0,5 g - 57 x 1,5 g/0,5 g

d) Erwachsene mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Aztreonam/Avibactam	<u>1. Dosis:</u> 2 g/0,67 g <u>weitere Dosen</u> <u>Tag 1-14:</u> 1,5 g/0,5 g	<u>1. Tag:</u> 6,5 g/2,17 g <u>Tag 2-14:</u> 6 g/2 g	<u>1. Tag:</u> 5 x 1,5 g/0,5 g <u>Tag 2-14:</u> 4 x 1,5 g/0,5 g	5,0 – 14,0	21 x 1,5 g/0,5 g - 57 x 1,5 g/0,5 g

Kosten:

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Patientenpopulation a-d)

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Taxe-Klinik-EK)	Mehrwertsteuer (19%)	Kosten des Arzneimittels
Aztreonam/Avibactam 1,5 g/0,5 g	10 PKI	1 975,00 €	375,25 €	2 350,25 €
Abkürzungen: PKI: Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung				

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (zum Beispiel. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden.

Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder

- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

a) Erwachsene mit komplizierte intraabdominellen Infektionen (cIAI)

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat.

b) Erwachsene mit nosokomialen Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassozierten Pneumonien (VAP)

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat.

c) Erwachsene mit komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat.

d) Erwachsene mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 27. August 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Aztreonam/Avibactam beim G-BA eingereicht.

Der Entwurf der Anforderungen an eine Qualitätsgesicherte Anwendung des G-BA wurde am 2. Dezember 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Dezember 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Januar 2025 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Februar 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	1. Oktober 2024 20. November 2024	Beratung zum Entwurf der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Oktober 2024	Entwurf der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung; Benachrichtigung

		des RKI und des BfArM
Unterausschuss Arzneimittel	26. November 2024	Entwurf der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung unter Berücksichtigung der Stellungnahme des Robert-Koch-Instituts
Unterausschuss Arzneimittel	6. Januar 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Januar 2025 5. Februar 2025	Beratung über die Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Februar 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 20. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Aztreonam/Avibactam (Bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

Vom 20. Februar 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Februar 2025 (BAnz AT 10.04.2025 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Aztreonam/Avibactam wie folgt ergänzt:

Aztreonam/Avibactam

Beschluss vom: 20. Februar 2025

In Kraft getreten am: 20. Februar 2025

BAnz AT 28.04.2025 B4

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. April 2024):

Emblaveo ist bei erwachsenen Patienten zur Behandlung der folgenden Infektionen indiziert:

- Komplizierte intraabdominelle Infektionen (cIAI)
- Nosokomiale Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP)
- Komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis

Emblaveo ist auch für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen indiziert.

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Februar 2025):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Für das Arzneimittel Emblaveo mit der Wirkstoffkombination Aztreonam/Avibactam wurde mit Beschluss vom 4. April 2024 eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V erteilt, da es sich um ein Reserveantibiotikum i.S.d. § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V handelt. Hat der Gemeinsame Bundesausschuss eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht zu bewerten. Bei dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V hat der Gemeinsame Bundesausschuss Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Reserveantibiotikums unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Resistenzsituation festzulegen.

e) Erwachsene mit komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI)

Zusatznutzen von Aztreonam/Avibactam:

Der Zusatznutzen gilt als belegt.

f) Erwachsene mit nosokomialen Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassozierten Pneumonien (VAP)

Zusatznutzen von Aztreonam/Avibactam:

Der Zusatznutzen gilt als belegt.

g) Erwachsene mit komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis

Zusatznutzen von Aztreonam/Avibactam:

Der Zusatznutzen gilt als belegt.

h) Erwachsene mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen

Zusatznutzen von Aztreonam/Avibactam:

Der Zusatznutzen gilt als belegt.

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Erwachsene mit komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI)

und

b) Erwachsene mit nosokomialen Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierten Pneumonien (VAP)

und

c) Erwachsene mit komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis

und

d) Erwachsene mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen

circa 2600 – 6600 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Hinweise zur Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Emblaveo (Wirkstoff: Aztreonam/Avibactam) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23.09.2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/emblaveo-epar-product-information_de.pdf

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Aztreonam/Avibactam gelten für die zum Stand September 2024 zugelassenen Anwendungsgebiete.

Aztreonam/Avibactam darf bei Erwachsenen zur Behandlung

- komplizierter intraabdomineller Infektionen (cIAI)
- nosokomialer Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP),
- komplizierter Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis,
- von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger

ausschließlich angewendet werden, wenn der Nachweis oder in Ausnahmefällen der dringende Verdacht besteht, dass die Infektion durch multiresistente aerobe gramnegative Erreger verursacht ist sowie nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (siehe auch Hinweise zum Erregernachweis).

Vor dem Einsatz von Aztreonam/Avibactam ist mit einer/einem Fachärztin/Facharzt mit Zusatzbezeichnung Infektiologie, einer/einem Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Infektiologie, oder einer/einem Fachärztin/Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie Rücksprache zu halten. Bei Nichtverfügbarkeit der genannten Facharztgruppen zum Zeitpunkt des Einsatzes ist die Rücksprache mit einer/einem Fachärztin/Facharzt, die/der angemessene Erfahrung in der Behandlung von Infektionskrankheiten mit multiresistenten Erregern hat, zu halten.

Wenn erwiesen ist oder vermutet wird, dass an der Infektion auch grampositive oder anaerobe Erreger beteiligt sind, sollten zusätzliche antibakterielle Wirkstoffe angewendet werden.

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

Hinweise zum Erregernachweis

Das Reserveantibiotikum darf nur im Rahmen einer gezielten Therapie eingesetzt werden. Vor der Anwendung ist grundsätzlich der ursächliche Erreger sowie eine Erregersensibilität über eine mikrobiologische Diagnostik von geeignetem klinischem Material nachzuweisen.

Eine kalkulierte (empirische) Anwendung von Aztreonam/Avibactam ohne Erregernachweis sollte nur in besonderen Ausnahmefällen erfolgen. Dazu zählen eine bekannte Resistenzproblematik in der Behandlungseinrichtung bzw. bei einer Verlegung aus einer Einrichtung mit einer bekannten Resistenzproblematik sowie bei fehlendem Therapieansprechen gegenüber einer Standardantibiotikatherapie bei einer schwerwiegenden Infektion und dringendem Verdacht, dass die Infektion durch multiresistente aerobe gramnegative Erreger verursacht und eine Wirksamkeit von Aztreonam/Avibactam zu erwarten ist. Die Probengewinnung zum Erregernachweis hat vor Therapiebeginn zu erfolgen. Die kalkulierte Therapie ist in der Regel nach maximal 72 Stunden, bei vorliegendem Antibiogramm, falls notwendig, anzupassen.

Aztreonam/Avibactam darf nicht angewendet werden, sofern der Erreger eine Sensibilität gegenüber anderen Antibiotika (ohne Reservestatus) aufweist, es sei denn, andere Antibiotika

können nicht angewendet werden, beispielsweise wegen Kontraindikationen oder zu erwartender schwerer Komplikationen.

Hinweise zur Durchführung

Die aktuellen Leitlinien der AWMF und medizinischen, gegebenenfalls auch internationalen Fachgesellschaften für die angemessene Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen. Des Weiteren ist auf die aufgeführten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Aztreonam/Avibactam in den lokal verfügbaren Behandlungsleitlinien und Regelungen der Maßnahmen zum restriktiven Antibiotikaeinsatz zu verweisen.

Die genannten Vorgaben sind im Rahmen von Regelungen der Arzneimittelkommission des Krankenhauses umzusetzen. Die Durchführung sollte insbesondere im Rahmen des hausinternen Antibiotic-Stewardship-Programms (ABS) erfolgen.

Die Behandlungseinrichtung oder Klinik muss eine lokale Freigaberegulierung für den Einsatz von Aztreonam/Avibactam in der jeweiligen Behandlungseinrichtung vorsehen.

Die Restriktionsmaßnahmen sind schriftlich zu formulieren und zu erläutern.

Die Verbrauchs- und Resistenzsurveillance gemäß § 23 Abs. 4 Infektionsschutzgesetz ist umzusetzen. Diese soll über die Teilnahme an den Systemen AVS (Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance) und ARS (Antibiotika-Resistenz-Surveillance) bzw. ARVIA (ARS und AVS – Integrierte Analyse) erfolgen.

Die Meldung der Verbrauchs- und Resistenzdaten zu Aztreonam/Avibactam an die genannten Systeme soll binnen sechs Monaten ab Inkrafttreten dieses Beschlusses gewährleistet sein. Bis zu einer Teilnahme an den genannten Systemen ist die Verbrauchs- und Resistenzsurveillance über die bestehenden Systeme zu gewährleisten.

Die Grundsätze der Antibiotika-Therapie der Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie (ART) beim Robert Koch-Institut sind zu beachten (letzter Zugriff: 26. September 2024):

<https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ART/Links/Grundsätze-der-Therapie.html>

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) Erwachsene mit komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Aztreonam/Avibactam	7 050,75 € - 11 751,25 €

b) Erwachsene mit nosokomialen Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierten Pneumonien (VAP)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Aztreonam/Avibactam	7 050,75 € - 14 101,50 €

c) Erwachsene mit komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Aztreonam/Avibactam	7 050,75 € - 11 751,25 €

d) Erwachsene mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Aztreonam/Avibactam	7 050,75 € - 14 101,50 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

a) Erwachsene mit komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI)

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat.

b) Erwachsene mit nosokomialen Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierten Pneumonien (VAP)

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat.

c) Erwachsene mit komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat.

d) Erwachsene mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Februar 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 28.04.2025 B4

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat mit Beschluss vom 20. Februar 2025 entschieden, dass der pharmazeutische Unternehmer im Nutzenbewertungsverfahren für das Arzneimittel Emblaveo mit der Wirkstoffkombination Aztreonam/Avibactam von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V freigestellt wird, da es sich bei dem Arzneimittel Emblaveo mit der Wirkstoffkombination Aztreonam/Avibactam zur Behandlung von bakteriellen Infektionen um ein Reserveantibiotikum i.S.d § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V handelt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. August 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Aztreonam/Avibactam eingereicht.

Der G-BA hat ein Entwurf der Anforderungen an eine Qualitätsgesicherte Anwendung (siehe Abschnitt 1.1) erstellt, der dem RKI und BfArM zur Stellungnahme gemäß § 35a Absatz 1c Satz 9 zur Verfügung gestellt wurde.

Die Stellungnahme des RKI, die im Einvernehmen mit dem BfArM erstellt wurde, der angepasste Entwurf der Anforderungen an eine Qualitätsgesicherte Anwendung und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 2. Dezember 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

1.1 Entwurf der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

für Reserveantibiotika nach § 35a Absatz 1c SGB V

Wirkstoff: Aztreonam/Avibactam

Versendet an RKI und BfArM: 8. Oktober 2024

Aztreonam/Avibactam

Zugelassene Anwendungsgebiete – (Stand April 2024)

–

Emblaveo ist bei erwachsenen Patienten zur Behandlung der folgenden Infektionen indiziert:

- Komplizierte intraabdominelle Infektionen (cIAI)
- Nosokomiale Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP)
- Komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis

Emblaveo ist auch für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen indiziert.

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

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat den pharmazeutischen Unternehmer von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V (medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie) auf Antrag freizustellen, wenn es sich um ein Antibiotikum handelt, das gegen durch multiresistente bakterielle Krankheitserreger verursachte Infektionen, für die nur eingeschränkte alternative Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen, wirksam ist und der Einsatz dieses Antibiotikums einer strengen Indikationsstellung unterliegt (Reserveantibiotikum).

Hat der Gemeinsame Bundesausschuss eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht zu bewerten.

Bei dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V hat der Gemeinsame Bundesausschuss Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Reserveantibiotikums unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Resistenzsituation festzulegen. Dazu holt er eine Stellungnahme beim Robert Koch-Institut (RKI) ein, die im Einvernehmen mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu erstellen ist.

Verfahrensablauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat mit Beschluss vom 4. April 2024 entschieden, dass der pharmazeutische Unternehmer im Nutzenbewertungsverfahren zur Wirkstoffkombination Aztreonam/Avibactam von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V freigestellt wird. Bei Aztreonam/Avibactam handelt es sich um ein Reserveantibiotikum i.S.d. § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V.

Das Verfahren der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V startete am 1. September 2024. Der pharmazeutische Unternehmer hat das erforderliche Dossier nach § 35a SGB V dem G-BA zum 27. August 2024 vorgelegt.

Der Entwurf der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung wurde dem RKI zur Stellungnahme in Einvernehmen mit dem BfArM gemäß § 35a Absatz 1c SGB V zur Verfügung gestellt.

Der Entwurf der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung sowie die Stellungnahme des RKI wird zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG dem gesetzlichen Stellungnahmeverfahren gemäß 5. Kapitel § 19 Verfo zugänglich gemacht.

2. Entwurf der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Resistenzsituation

Hinweise zur Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Emblaveo (Wirkstoff: Aztreonam/Avibactam) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23.09.2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/emblaveo-epar-product-information_de.pdf

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Aztreonam/Avibactam gelten für die zum Stand September 2024 zugelassenen Anwendungsgebiete.

Aztreonam/Avibactam darf bei Erwachsenen zur Behandlung

- komplizierter intraabdomineller Infektionen (cIAI)
- nosokomialer Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP),
- komplizierter Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis,
- von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger

ausschließlich angewendet werden, wenn der Nachweis oder in Ausnahmefällen der dringende Verdacht besteht, dass die Infektion durch multiresistente aerobe gramnegative Erreger verursacht ist sowie nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (siehe auch Hinweise zum Erregernachweis).

Vor dem Einsatz von Aztreonam/Avibactam ist mit einer/einem Fachärztin/Facharzt mit Zusatzbezeichnung Infektiologie, einer/einem Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Infektiologie, oder einer/einem Fachärztin/Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie Rücksprache zu halten. Bei Nichtverfügbarkeit der genannten Facharztgruppen zum Zeitpunkt des Einsatzes ist die Rücksprache mit einer/einem

Fachärztin/Facharzt, die/der angemessenen Erfahrung in der Behandlung von Infektionskrankheiten mit multiresistenten Erregern hat, zu halten.

Wenn erwiesen ist oder vermutet wird, dass an der Infektion auch grampositive oder anaerobe Erreger beteiligt sind, sollten zusätzliche antibakterielle Wirkstoffe angewendet werden.

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

Hinweise zum Erregernachweis

Das Reserveantibiotikum darf nur im Rahmen einer gezielten Therapie eingesetzt werden. Vor der Anwendung ist grundsätzlich der ursächliche Erreger sowie eine Erregersensibilität über eine mikrobiologische Diagnostik von geeignetem klinischem Material nachzuweisen.

Eine kalkulierte (empirische) Anwendung von Aztreonam/Avibactam ohne Erregernachweis sollte nur in besonderen Ausnahmefällen erfolgen. Dazu zählen eine bekannte Resistenzproblematik in der Behandlungseinrichtung bzw. bei einer Verlegung aus einer Einrichtung mit einer bekannten Resistenzproblematik sowie bei fehlendem Therapieansprechen gegenüber einer Standardantibiotikatherapie bei einer schwerwiegenden Infektion und dringendem Verdacht, dass die Infektion durch multiresistente aerobe gramnegative Erreger verursacht ist. Die Probengewinnung zum Erregernachweis hat vor Therapiebeginn zu erfolgen. Die kalkulierte Therapie ist in der Regel nach maximal 72 Stunden, bei vorliegendem Antibiogramm, falls notwendig, anzupassen.

Aztreonam/Avibactam darf nicht angewendet werden, sofern der Erreger eine Sensibilität gegenüber anderen Antibiotika (ohne Reservestatus) aufweist, es sei denn, andere Antibiotika können nicht angewendet werden, beispielsweise wegen Kontraindikationen oder zu erwartender schwerer Komplikationen.

Hinweise zur Durchführung

Die aktuellen Leitlinien der AWMF und medizinischen, ggf. auch internationalen Fachgesellschaften für die angemessene Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen. Des Weiteren ist auf die aufgeführten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Aztreonam/Avibactam in den lokal verfügbaren Behandlungsleitlinien und Regelungen der Maßnahmen zum restriktiven Antibiotikaeinsatz zu verweisen.

Die genannten Vorgaben sind im Rahmen von Regelungen der Arzneimittel-Kommission des Krankenhauses umzusetzen. Die Durchführung sollte insbesondere im Rahmen des hausinternen Antibiotic-Stewardship-Programms (ABS)¹ erfolgen.

Die Behandlungseinrichtung oder Klinik muss eine lokale Freigaberegelung für den Einsatz von Aztreonam/Avibactam in der jeweiligen Behandlungseinrichtung vorsehen.

Die Restriktionsmaßnahmen sind schriftlich zu formulieren und zu erläutern.

Die Verbrauchs- und Resistenzsurveillance gemäß § 23 Abs. 4 Infektionsschutzgesetz ist umzusetzen. Diese soll über die Teilnahme an den Systemen AVS (Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance) und ARS (Antibiotika-Resistenz-Surveillance) bzw. ARVIA (ARS und AVS – Integrierte Analyse) erfolgen.

Die Meldung der Verbrauchs- und Resistenzdaten zu Aztreonam/Avibactam an die genannten Systeme soll binnen sechs Monaten ab Inkrafttreten dieses Beschlusses gewährleistet sein. Bis zu einer Teilnahme an den genannten Systemen ist die Verbrauchs- und Resistenzsituation über die bestehenden Systeme zu gewährleisten.

Die Grundsätze der Antibiotika-Therapie der Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie (ART) beim Robert Koch-Institut sind zu beachten (letzter Zugriff: 26. September 2024):

<https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ART/Links/Grundsätze-der-Therapie.html>

¹ Siehe S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus, Update 2018: https://register.awmf.org/assets/guidelines/092-001l_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02-abgelaufen.pdf (Leitlinie wird zur Zeit überarbeitet)

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Aztreonam/Avibactam (Bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Aztreonam/Avibactam
- **Handelsname:** Emblaveo
- **Therapeutisches Gebiet:** Bakterielle Infektionen (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.12.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.12.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c SGB V
Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerFO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-09-01-D-1101)

Modul 1

(PDF 422,56 kB)

Modul 2

(PDF 494,94 kB)

Modul 3A

(PDF 1,31 MB)

Modul 3B

(PDF 1,02 MB)

Modul 3C

(PDF 992,63 kB)

Modul 3D

(PDF 991,40 kB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1119/>

02.12.2024 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.12.2024 veröffentlicht:

Entwurf der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

(PDF 171,03 kB)

Stellungnahme des RKI im Einvernehmen mit dem BfArM

(PDF 122,09 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 251,77 kB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 425,11 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.12.2024
 - Mündliche Anhörung: 06.01.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.12.2024 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum 23.12.2024 elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Aztreonam/Avibactam - 2024-09-01-D-1101*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 06.01.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.12.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1119/>

02.12.2024 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Aztreonam/Avibactam (Bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete) - Gemeinsam
3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum: Aztreonam/Avibactam

Beschlussdatum: 04.04.2024

Inkrafttreten: mit Beschlussdatum

Beschlusstext

(PDF 99,45 kB)

Tragende Gründe zum Beschluss

(PDF 117,25 kB)

[Details zu diesem Beschluss](#)

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Januar 2025 um 14:35 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Aztreonam/Avibactam**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG	19.12.2024
Prof. Dr. med. Achim Hörauf und Dr. med. Ernst Molitor/ Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Universitätsklinikum Bonn	19.12.2024
MSD Sharp & Dohme GmbH	20.12.2024
vfa - Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	20.12.2024
Prof. Dr. Markus Weigand, Universitätsklinikum Heidelberg	20.12.2024
Berlin-Chemie AG	23.12.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG						
Hr. Dr. Urban	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Röhling	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Kürschner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Trescher	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Universitätsklinikum Bonn						
Hr. Dr. Molitor	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Hr. Prof. Dr. Hörauf	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
vfa - Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Universitätsklinikum Heidelberg						
Hr. Prof. Dr. Weigand	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Berlin-Chemie AG						
Fr. Dr. Templin	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Thoma	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	19.12.2024
Stellungnahme zu	Aztreonam/Avibactam (Emblaveo®)
Stellungnahme von	PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der weltweite Anstieg von Antibiotikaresistenzen stellt eine der größten gesundheitlichen Bedrohungen unserer Zeit und eine globale gesellschaftliche Herausforderung dar. Durch eine weitere Ausbreitung resistenter Erreger droht ein Großteil der verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten für komplizierte Infektionen wirkungslos zu werden [1]. Dabei ist der Zusammenhang zwischen intensivem Antibiotikaeinsatz und ansteigenden bakteriellen Resistenzraten belegt [2]. Angesichts dieser Entwicklung wird der verantwortungsvolle und kontrollierte Einsatz von Antibiotikatherapien in allen medizinischen Bereichen unabdingbar [3].</p> <p>Die Hygieneklassifizierung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) gruppiert multiresistente gramnegative (MRGN)-Bakterien anhand ihrer Resistenz gegenüber 4 Antibiotikagruppen, die primär bei schweren Infektionen eingesetzt werden: Acylureidopenicilline, Cephalosporine der 3. und 4. Generation, Carbapeneme und Fluorchinolone. Es werden Bakterien mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen (3MRGN) und solche mit Resistenz gegen alle 4 Antibiotikagruppen bzw. mit Nachweis einer Carbapenemase (4MRGN) unterschieden. [4]. 4MRGN-Enterobakterien unterscheiden sich dabei von 3MRGN-Stämmen durch das zusätzliche Vorhandensein einer Carbapenemase [5].</p>	<p>Die Hintergrundinformationen werden zur Kenntnis genommen.</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die derzeit bedrohlichste Entwicklung von Antibiotika-Resistenzen stellt die weltweite Ausbreitung von Carbapenemasen bei gramnegativen Bakterien dar. Die Resistenz gegenüber Carbapenemen, die zu den Antibiotika der (WHO) Reserve-Gruppe gehören, bedeutet in der Regel auch eine Resistenz gegen fast alle anderen Antibiotikaklassen, sodass im Fall einer Infektion fast alle zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten unwirksam sind [6]. Seit 2019 erfolgt beim Nachweis einer Carbapenemase unabhängig vom Ergebnis der phänotypischen Resistenztestung automatisch die Einstufung als 4MRGN [7].</p> <p>Die Behandlungsmöglichkeiten sind gerade bei Infektionen mit Carbapenem-resistenten Enterobacterales (CRE) stark eingeschränkt und bei Metallo-Beta-Lactamase (MBL)-Produzenten (New Delhi Metallo-Beta-Lactamase, NDL) und <i>S. maltophilia</i> noch stärker limitiert, sodass ein dringender Bedarf an wirksamen Therapiemöglichkeiten mit einem günstigen Sicherheitsprofil besteht.</p> <p>ATM-AVI ist ein Kombinationspräparat aus dem Beta-Lactam-Antibiotikum Aztreonam (ATM) und dem Nicht-Beta-Lactam-Beta-Lactamase-Inhibitor Avibactam (AVI). Aztreonam ist ein Beta-Lactam-Antibiotikum aus der Gruppe der Monobactame und ist wirksam bei aeroben, gramnegativen Erregern wie <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>, <i>Escherichia coli</i> und <i>Klebsiella pneumoniae</i>. Eine Besonderheit stellt die Stabilität Aztreonams gegenüber einer Untergruppe der Carbapenemasen – den MBL – dar, die wiederum in der Lage sind, fast alle anderen therapeutisch eingesetzten Beta-Lactame zu zerstören.</p>	<p>Die Angaben zum Wirkmechanismus und Wirkspektrum werden zur Kenntnis genommen.</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Avibactam ist ein bekannter, potenter Nicht-Beta-Lactam-Beta-Lactamase-Inhibitor. Es inhibiert sowohl Beta-Lactamasen der Ambler-Klassifizierung A und C als auch einige Enzyme der Klasse D, einschließlich Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen (ESBLs), einiger Serin-Carbapenemasen (u.a. Klebsiella pneumoniae-Carbapenemasen [KPC] und Oxacillinasen [OXA]-48) sowie auch Ampicillinase (Amp) C-Enzyme. AVI inhibiert somit die häufigsten in Deutschland nachgewiesenen Carbapenemasen, mit Ausnahme von Enzymen der Klasse B (MBL).</p> <p>Die Kombination ATM-AVI ist eine wirksame Behandlungsoption gegen gramnegative multiresistente Bakterien, einschließlich solcher, die MBLs und andere Beta-Lactamasen produzieren und ermöglicht somit die Behandlung von Infektionen, für die es bisher nur begrenzte oder überhaupt keine Behandlungsmöglichkeiten gibt. Das Wirkspektrum von ATM-AVI umfasst unter anderem Escherichia coli (Carbapenem-resistent), Klebsiella pneumoniae (Carbapenem-resistent) sowie Stenotrophomonas maltophilia und richtet sich damit explizit gegen Erreger, die entsprechend RKI-Erregerliste zur Einordnung von ATM-AVI als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 SGB V entscheidend sind.</p> <p>Laut Zulassung ist ATM-AVI „bei erwachsenen Patienten zur Behandlung der folgenden Infektionen indiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Komplizierte intraabdominelle Infektionen (cIAI) • Nosokomiale Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP) 	<p>Entspricht dem Anwendungsgebiet des Beschlusses (laut Zulassung vom 22. April 2024).</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis <p>ATM-AVI ist auch für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen indiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation)</p> <p>Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.“ [8].</p> <p>Während sich die AWG B-D (cIAI, cUTI und HAP/VAP) auf Infektionen definierter Organsysteme (Gastrointestinaltrakt, Urogenital- oder respiratorisches System) beziehen, enthält AWG A (Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen, LTO) keine Einschränkung auf bestimmte Organsysteme. Das AWG A überschneidet sich daher mit den AWG B (cIAI), C (cUTI) und D (HAP/VAP). Voraussetzung für den Einsatz von ATM-AVI ist das Bestehen von begrenzten Behandlungsoptionen, welche durch das Vorliegen multiresistenter gramnegativer Erreger begründet sind.</p> <p>Mit dem Beschluss vom 04.04.2024 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Status von ATM-AVI als Reserveantibiotikum entsprechend § 35a Absatz 1c SGB V bestätigt [9]. Um ein Reserveantibiotikum handelt es sich dabei, wenn das Antibiotikum auch bei der Behandlung von schwerwiegenden Infektionen wirksam ist, die durch multiresistente Bakterien verursacht wurden und für die alternative Therapiemöglichkeiten nur eingeschränkt verfügbar sind. Zudem muss der Einsatz des</p>	<p>Aztreonam/Avibactam darf gemäß den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bei Erwachsenen zur Behandlung komplizierter intraabdomineller Infektionen (cIAI), nosokomialer Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP), komplizierter Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis, von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger ausschließlich angewendet werden, wenn der Nachweis oder in Ausnahmefällen der dringende Verdacht besteht, dass die Infektion durch multiresistente aerobe gramnegative Erreger verursacht ist sowie nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.</p> <p>Für das Arzneimittel Emblaveo mit der Wirkstoffkombination Aztreonam/Avibactam wurde mit Beschluss vom 4. April 2024 eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V erteilt, da es sich um ein Reserveantibiotikum i.S.d. § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V handelt.</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Antibiotikums einer strengen Indikationsstellung unterliegen – es muss im Einzelfall immer überprüft werden, ob ein Antibiotikum ohne Reservestatus zur Behandlung in Frage kommt. In seiner Rolle als Reserveantibiotikum wird ATM-AVI entsprechend den Grundsätzen des Antibiotic Stewardship (ABS) in all seinen AWG nur gezielt eingesetzt, nämlich bei Verdacht auf, bzw. bei bestätigtem Vorliegen einer Infektion durch CRE. ATM-AVI wird daher in der klinischen Praxis nur bei denjenigen cIAI, cUTI oder HAP/VAP eingesetzt, für die begrenzte Behandlungsoptionen bestehen und die daher den Einsatz von ATM-AVI als Reserveantibiotikum erforderlich machen [3, 9, 10].</p> <p>Fazit: Als anerkanntes Reserveantibiotikum wird ATM-AVI in Deutschland restriktiv und gezielt bei stationären Patient:innen mit bakteriellen Infektionen mit bestimmten Carbapenem-resistenten Erregern (4MRGN) im Sinne des ABS eingesetzt. Der Einsatz wird über die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des G-BA in Deutschland offiziell geregelt.</p> <p>Pfizer geht in dieser Stellungnahme auf die folgenden Themen ein:</p> <p>1. Erläuterungen zur Unter- und Überschätzung der Fälle mit Nebendiagnose Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN und Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren</p> <p>1.1. Unterschätzung der Fälle mit Nebendiagnose Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN aufgrund Nichtberücksichtigung der Erreger <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> und <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>	

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1.2. Überschätzung der Fälle durch das Berücksichtigen eines allgemeinen ICD-10-Codes (U81.48! Sonstige Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN)</p> <p>1.3 Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren</p> <p>2. Die im Dossier dargestellten Kosten für ATM-AVI fallen unabhängig von der DRG-Vergütung an</p> <p>3. Information bzgl. formaler Korrektur einiger berichteter Konfidenzintervalle der Studie C3601002</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG- Bewertung, S. 6 unten, S. 7, oben S. 12 unten S. 18 unten S. 24 unten	<p>Thema 1. Erläuterungen zur Unter- und Überschätzung der Fälle mit Nebendiagnose Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN und Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren</p> <p>1.1 Unterschätzung der Fälle mit Nebendiagnose Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN aufgrund Nichtberücksichtigung der Erreger <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> und <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p>„Zu Schritt 1: Fälle mit Nebendiagnose Enterobacterales mit Multi-resistenz 4MRGN: Der pU berücksichtigt in seiner Herleitung ausschließlich Fälle mit Infektionen mit Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN. Der Fachinformation zu Aztreonam/Avibactam ist in Abschnitt 5.1 das Wirkspektrum der zu bewertenden Therapie zu entnehmen. Dieses umfasst, neben den meisten vom pU erfassten Enterobacterales, ebenso die Erreger <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> sowie <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, die außerdem auf der Liste der multiresistenten bakteriellen Krankheitserreger gemäß § 35a Abs. 1c Satz 6 SGB V des Robert Koch-Instituts (RKI) geführt werden. Der pU berücksichtigt jedoch keinen entsprechenden ICD-</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>10-Code, um die genannten Erreger aufzugreifen, weswegen jene Fälle in der Herleitung des pU fehlen. Hierdurch kann einerseits eine Unterschätzung in diesem Schritt entstehen.“ (AWG A)</i></p> <p>„Zu den Schritten 1 und 2: Fälle mit Nebendiagnose Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN [...]: <i>Da die Herleitung für die Schritte 1 und 2 für das Anwendungsgebiet B [C, D] identisch zu Anwendungsgebiet A ist, sind auch für diese Schritte die gleichen Unsicherheitsaspekte zu berücksichtigen, die bereits in Abschnitt 3.1.2.2 ausführlich adressiert wurden.“ (AWG B-D)</i></p> <p><u>Anmerkung von Pfizer</u></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass ausschließlich Fälle von Infektionen mit Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN in der Herleitung der Fallzahlen berücksichtigt wurden und dass aufgrund der Nichtberücksichtigung der Erreger <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> und <i>Pseudomonas aeruginosa</i> eine Unterschätzung der Fallzahlen entstehen kann.</p> <p><u>Stenotrophomonas maltophilia</u></p> <p>Eine Berücksichtigung von <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ist nur über die Sekundärdiagnosecodes der Gruppe U81.6! (<i>Burkholderia</i>, <i>Stenotrophomonas</i> und andere Nonfermenter mit Resistenz gegen</p>	<p>Die Herleitung der Patientenzahlen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist mit größeren Unsicherheiten behaftet. Da sich aus den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung für Aztreonam/Avibactam der restriktive Einsatz für alle Anwendungsgebiete ergibt, und sich andererseits aus dem in der Fachinformation genannten Wirksamkeitsspektrum ein Einsatz überwiegend für Infektionen mit gramnegativen Erregern herleitet, ergibt sich annähernd eine analoge Berechnung der Patientenzahlen wie im Beschluss zu Cefiderocol (Beschluss des G-BA vom 5. Mai 2022) im</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Chinolone, Amikacin, Ceftazidim, Piperacillin/Tazobactam oder Cotrimoxazol) möglich. Da in der Gruppe U81.6! jedoch neben den im Anwendungsgebiet relevanten Stenotrophomonas maltophilia noch weitere Erreger enthalten sind, die einen Großteil der Fälle der Gruppe U81.6! ausmachen und nicht im AWG von ATM-AVI liegen, hätte dies wiederum zu einer hohen Überschätzung geführt (Tabelle 1). Wie in Tabelle 1 gezeigt, würde die Berücksichtigung der Sekundärdiagnosecodes der Gruppe U81.6! mehr als zu einer Verdoppelung der Fallzahlen führen. Da zu den Anteilswerten aus U81.6! keine Informationen zum Anteil an Stenotrophomonas maltophilia vorliegen, ist es nicht möglich, diese prozentual aus der Patienten- bzw. Fallzahl herauszurechnen.</p>	<p>Anwendungsgebiet „Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, bei denen nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen“.</p>

Tabelle 1: Fallzahlen der Nebendiagnosen ICD-10 Codes U81.4! mit und ohne die Sekundärdiagnosecodes der Gruppe U81.6! für die Jahre 2021-2023

Neben-diagnosen	2021		2022		2023	
	ohne U81.6!	mit U81.6!	ohne U81.6!	mit U81.6!	ohne U81.6!	mit U81.6!
U-Codes	4.461	10.664	5.508	11.249	6.669	11.902
U Codes und Z-Codes	2.668	3.894	3.396	4.684	3.904	4.996
U-Codes ohne Carrier	1.793	6.770	2.112	6.565	2.765	6.906

U-Codes: U81.40, U81.41, U81.42, U81.43, U81.44, U81.45, U81.46, U81.47, U81.48 und U81.6 (nur in den Spalten "mit U81.6")

Z-Codes: Z22.3, Z22.8, Z22.9

Quelle: InEK Datenportal <https://datenbrowser.inek.org/>

Pseudomonas aeruginosa

Der Erreger *Pseudomonas aeruginosa* wurde in der Herleitung der Patientenzahl nicht berücksichtigt, da die Prävalenz MBL-produzierender Pseudomonaden im Vergleich zu MBL-produzierenden Enterobacterales geringer ist [11]. Weiterhin gibt es derzeit keinen EUCAST-Grenzwert für die Anwendung von Aztreonam/Avibactam bei *Pseudomonas*, sodass eine Beurteilung der phänotypischen Resistenztestung nicht ausreichend valide möglich ist [12, 13].

Vorgeschlagene Änderung

Stenotrophomonas maltophilia

Die Berücksichtigung der Sekundärdiagnosecodes der Gruppe U81.6! würde zu mehr als einer Verdoppelung der Fallzahlen führen. Da zu den Fällen aus U81.6! keine Informationen zum Anteil

Für die Darstellung der Patientenzahlen des gesamten Anwendungsgebiets (alle Patientengruppen) von Aztreonam/Avibactam werden die Angaben aus dem Beschluss zu Cefiderocol zugrunde gelegt. Auch diese Patientenzahlen sind insgesamt als unsicher zu bewerten. Insbesondere vor dem

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>an Stenotrophomonas maltophilia vorliegen, wird U81.6!, um eine massive Überschätzung zu vermeiden, nicht berücksichtigt.</p> <p><u>Pseudomonas aeruginosa</u></p> <p>Die Prävalenz von MBL-produzierenden Pseudomonaden im Vergleich zu MBL-produzierenden Enterobacterales ist deutlich geringer [11]. Aktuell gibt es derzeit keinen EUCAST-Grenzwert für die Anwendung von Aztreonam/Avibactam bei Pseudomonas, sodass eine Beurteilung der phänotypischen Resistenztestung nur schwierig möglich ist. Der Erreger wird aufgrund dieser Unsicherheiten und Einschränkungen nicht bei den Patientenzahlen berücksichtigt.</p>	<p>Hintergrund des restriktiven Einsatzes von Aztreonam/Avibactam im Rahmen der qualitätsgesicherten Anwendung als Reserveantibiotikum kann sich eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.</p>
<p>S. 7, oben S. 12 unten S. 18 unten S. 24 unten</p>	<p>1.2 Überschätzung der Fälle durch das Berücksichtigen eines allgemeinen ICD-10-Codes (U81.48! Sonstige Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN)</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Zu Schritt 1: Fälle mit Nebendiagnose Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN: [...]Andererseits bleibt unklar, inwieweit der pU neben den relevanten 4MRGN-Erregern durch das Berücksichtigen eines allgemeinen ICD-10-Codes (U81.48! Sonstige Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN) noch weitere Erreger aufgegriffen hat, die jedoch nicht auf der Liste der multiresistenten bakteriellen Krankheitserreger des RKI geführt werden und / oder die nicht vom Wirkspektrum von Aztreonam/Avibactam umfasst sind, was in einer Überschätzung resultieren könnte. Durch diese Aspekte ist die ermittelte Fallzahl in Schritt 1 insgesamt mit Unsicherheit behaftet.“ (AWG A)</p> <p>„Zu den Schritten 1 und 2: Fälle mit Nebendiagnose Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN [...]: Da die Herleitung für die Schritte 1 und 2 für das Anwendungsgebiet B [C, D] identisch zu Anwendungsgebiet A ist, sind auch für diese Schritte die gleichen Unsicherheitsaspekte zu berücksichtigen, die bereits in Abschnitt 3.1.2.2 ausführlich adressiert wurden.“ (AWG B-D)</p> <p><u>Anmerkung von Pfizer</u></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<p>Das IQWiG merkt an, dass es zu einer Überschätzung der Fälle durch das Berücksichtigen eines allgemeinen ICD-10-Codes (U81.48! Sonstige Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN) kommen kann.</p> <p>Da bei dem allgemeinen ICD-10-Code: „U81.48!: Sonstige Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN“ nicht genau definiert ist, welche Erreger genau in diese Gruppe fallen, kann es bei der Berücksichtigung zu einer Überschätzung der Fallzahlen kommen. Wie in Tabelle 2 für das Jahr 2023 dargestellt, ist diese Überschätzung allerdings sehr gering und macht lediglich einen Anteil von 6,6 % an der Gesamtfallzahl aus. Dabei muss berücksichtigt werden, dass ein Teil dieser 6,6 % auch Erreger umfasst, die ins Anwendungsgebiet von ATM-AVI fallen und somit die Überschätzung noch geringer ausfällt.</p> <p>Tabelle 2: Fallzahlen der Nebendiagnosen des ICD-10 Codes U81.48</p> <table border="1" data-bbox="342 1193 1061 1334"> <thead> <tr> <th></th> <th>2023</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>U81.48</td> <td>503</td> </tr> <tr> <td>U81.48 mit Z-Codes</td> <td>321</td> </tr> <tr> <td>U81.48 ohne Carrier</td> <td>182</td> </tr> </tbody> </table>		2023	U81.48	503	U81.48 mit Z-Codes	321	U81.48 ohne Carrier	182	<p>Die Herleitung der Patientenzahlen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist mit größeren Unsicherheiten behaftet. Da sich aus den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung für Aztreonam/Avibactam der restriktive Einsatz für alle Anwendungsgebiete ergibt, und sich andererseits aus dem in der Fachinformation genannten Wirksamkeitsspektrum ein Einsatz überwiegend für Infektionen mit gramnegativen Erregern herleitet, ergibt sich annähernd eine analoge Berechnung der Patientenzahlen wie im Beschluss zu Cefiderocol (Beschluss des G-BA vom 5. Mai 2022) im Anwendungsgebiet „Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, bei denen nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen“.</p>
	2023									
U81.48	503									
U81.48 mit Z-Codes	321									
U81.48 ohne Carrier	182									

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<table border="1" data-bbox="344 528 1061 727"> <tr> <td data-bbox="344 528 689 627">Anteil an der Gesamtfallzahl^a 2023 ohne Carrier</td> <td data-bbox="689 528 1061 627">6,6 %^b</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="344 627 1061 727"> ^a Gesamtfallzahl 2023 (ohne U81.6!): siehe Tabelle 1 ^b Rechnung: $(182/2.765)*100 = 6,6$ Quelle: InEK Datenportal https://datenbrowser.inek.org/ </td> </tr> </table> <p data-bbox="344 746 696 778"><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p data-bbox="344 802 1216 911">Im vorletzten Satz: „[...] was in einer Überschätzung resultieren könnte“ ergänzen, dass die Überschätzung vernachlässigbar gering ist.</p>	Anteil an der Gesamtfallzahl^a 2023 ohne Carrier	6,6 % ^b	^a Gesamtfallzahl 2023 (ohne U81.6!): siehe Tabelle 1 ^b Rechnung: $(182/2.765)*100 = 6,6$ Quelle: InEK Datenportal https://datenbrowser.inek.org/		<p data-bbox="1240 770 2085 1114">Für die Darstellung der Patientenzahlen des gesamten Anwendungsgebiets (alle Patientengruppen) von Aztreonam/Avibactam werden die Angaben aus dem Beschluss zu Cefiderocol zugrunde gelegt. Auch diese Patientenzahlen sind insgesamt als unsicher zu bewerten. Insbesondere vor dem Hintergrund des restriktiven Einsatzes von Aztreonam/Avibactam im Rahmen der qualitätsgesicherten Anwendung als Reserveantibiotikum kann sich eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.</p>
Anteil an der Gesamtfallzahl^a 2023 ohne Carrier	6,6 % ^b					
^a Gesamtfallzahl 2023 (ohne U81.6!): siehe Tabelle 1 ^b Rechnung: $(182/2.765)*100 = 6,6$ Quelle: InEK Datenportal https://datenbrowser.inek.org/						
S. 8 Mitte S. 14 oben S. 20 oben S. 26 oben	<p data-bbox="344 1177 1043 1209">1.3 Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren</p> <p data-bbox="344 1233 658 1265"><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p>					

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>„ [...] Lediglich im Verfahren zu Ceftazidim/Avibactam wurde der Erreger Pseudomonas aeruginosa (neben den hier aufgegriffenen Enterobacterales) in der Herleitung berücksichtigt. Vor dem Hintergrund, dass dieser Erreger ebenfalls vom Wirkspektrum von Aztreonam/Avibactam umfasst ist und auf der Liste der multiresistenten bakteriellen Krankheitserreger des RKI geführt wird, bildet die damalige Herleitung im Verfahren zu Ceftazidim/Avibactam das aktuelle Wirkspektrum umfassender ab. Im damaligen Verfahren zu Ceftazidim/Avibactam ist eine Anzahl von 2600 bis 6600 erwachsenen Patientinnen und Patienten als Summe über alle zugehörigen Anwendungsgebiete hinweg beschlossen worden.“ (AWG A-D)</i></p> <p><u>Anmerkung von Pfizer</u></p> <p>Bei der Berechnung der Patienten- bzw. Fallzahlen greift das IQWiG das Verfahren zu Ceftazidim/Avibactam auf und merkt an, dass die damalige Herleitung im Verfahren zu Ceftazidim/Avibactam das aktuelle Wirkspektrum umfassender abbildet, da der Erreger Pseudomonas aeruginosa berücksichtigt wurde.</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wie bereits von Pfizer unter 1.1 angemerkt, wurde der Erreger Pseudomonas aeruginosa in der Herleitung der Patientenzahl bewusst nicht berücksichtigt, da die Prävalenz MBL-produzierender Pseudomonaden im Vergleich zu MBL-produzierenden Enterobacteriales geringer ist [11]. Weiterhin gibt es derzeit keinen EUCAST-Grenzwert für die Anwendung von Aztreonam/Avibactam bei Pseudomonas, sodass eine Beurteilung der phänotypischen Resistenztestung nur schwierig möglich ist [12, 13]. Zudem befinden sich im Anwendungsgebiet von Ceftazidim/Avibactam auch pädiatrischen Patient:innen ab einem Alter von 3 Monaten, im Anwendungsgebiet von ATM-AVI jedoch nur erwachsene Patient:innen.</p> <p>Zusammengenommen ist die im Dossier von ATM-AVI angegebene Anzahl von 2.170 GKV-Patient:innen zutreffend.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p>	<p>Für die Darstellung der Patientenzahlen des gesamten Anwendungsgebiets (alle Patientengruppen) von Aztreonam/Avibactam werden die Angaben aus dem Beschluss zu Cefiderocol zugrunde gelegt. Die Berechnung erfolgte dort über zwei unterschiedliche Ansätze auf Basis von Daten des RKI bzw. der KISS (Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System)-Erregersurveillance, jeweils für das Jahr 2019. Auch diese Patientenzahlen sind insgesamt als unsicher zu bewerten. Insbesondere vor dem Hintergrund des restriktiven Einsatzes von Aztreonam/Avibactam im Rahmen der qualitätsgesicherten Anwendung als Reserveantibiotikum kann sich eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die im Dossier angegebene Anzahl von 2.170 GKV-Patient:innen bildet die Patientenzahl von ATM-AVI hinreichend ab. Dementsprechend soll die Anzahl von 2.170 GKV-Patient:innen mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen vom IQWiG im AWG A (LTO) berücksichtigt werden.	
IQWiG- Bewertung, S. 9 Mitte S. 15 oben und Mitte S. 21 oben und Mitte S. 27 oben und Mitte S. 30 Tab. 6	<p>Thema 2. Die im Dossier dargestellten Kosten für ATM-AVI fallen unabhängig von der DRG-Vergütung an</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p>„3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels: [...]Die Kosten können von den Angaben des pU abweichen, wenn die Kosten über eine DRG abgegolten werden.“ (AWG A-D)</p> <p>und</p> <p>„3.2.5 Jahrestherapiekosten: [...]wobei unter Berücksichtigung der DRG-Vergütung abweichende Kosten entstehen.“ (AWG A-D).</p> <p>und</p> <p>„7.4 Kosten der Therapie für die GKV. Tabelle 6: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient (Anwendungsgebiete A, B, C und D) bezogen auf 1 Jahr: [...] Die</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel, wobei unter Berücksichtigung der DRG-Vergütung abweichende Kosten entstehen.“</i></p> <p><u>Anmerkung von Pfizer</u></p> <p>ATM-AVI wird lediglich im Rahmen einer stationären Behandlung angewendet, sodass die Vergütung ausschließlich über DRG Fallpauschalen erfolgt. Über DRG-Kosten werden alle klinischen Maßnahmen, die während des Krankenhausaufenthaltes eines Patienten anfallen, abgedeckt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Pfizer schlägt vor, die entsprechenden Sätze bzgl. der DRG-Abgeltung zu streichen, da die im Dossier dargestellten Kosten für ATM-AVI unabhängig von der DRG-Vergütung anfallen.</p>	<p>Aztreonam/Avibactam ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur als Klinikpackung abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach derzeit nicht der Arzneimittelpreisverordnung und esfallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe der Einkaufspreis der Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuersatzes von 19 % zu Grunde gelegt.</p>
	<p>Thema 3. Information bzgl. formaler Korrektur einiger berichteter Konfidenzintervalle der Studie C3601002</p> <p>Pfizer möchte den G-BA im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens darüber informieren, dass am 12.11.2024 eine Variation vom Type II, C.I.13 zur Korrektur eines festgestellten Fehlers in den</p>	<p>Die Angaben werden zur Kenntnis genommen. Es ergibt sich keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wirksamkeitstabellen im klinischen Studienbericht der Studie C3601002 (REVISIT) bei der EMA eingereicht wurde.</p> <p>Nach der Genehmigung der Marktzulassung (22. April 2024) wurde festgestellt, dass in einigen Wirksamkeitstabellen des klinischen Studienberichts von C3601002 anstatt eines 95%-Konfidenzintervalls ein 99,75%-Konfidenzintervall berichtet wurde. Der Fehler hat keinen Einfluss auf die Interpretation der Studienergebnisse und die Schlussfolgerungen zur Gesamtwirksamkeit.</p> <p>Pfizer übersendet daher dem G-BA die korrigierten Fassungen des Studienberichts zur Studie C3601002 (REVISIT) sowie der Zulassungsmodule 2.5 und 2.7.3.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Antao, E. M., Wagner-Ahlf, C. [Antibiotic resistance: A challenge for society]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2018; 61(5): 499-506.
2. Kern, W. V. Rationale Antibiotikaverordnung in der Humanmedizin. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2018; 61(5): 580-588.
3. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI). S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF Registernummer 092/001 – update 2018 [online]. Stand: 31.01.2019. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/092-001I_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02-abgelaufen.pdf [Zugriff: 04.12.2024]. 2019.
4. Robert Koch-Institut (RKI) Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Bundesgesundheitsbl 2012; 55: 1311-1354.
5. Fritzenwanker, M., Imirzalioglu, C., Herold, S., Wagenlehner, F. M., Zimmer, K.-P. et al. Therapieoptionen bei Carbapenem-resistenten gramnegativen Erregern. Dtsch Arztebl International 2018; 115(20-21): 345-52.
6. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin 19/2013. Zur aktuellen Situation bei Carbapenemase-bildenden gramnegativen Bakterien [online]. Stand: 13.05.2013. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/19_13.pdf?blob=publicationFile [Zugriff: 04.12.2024]. 2013.
7. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin 9/2019. Ergänzung zur Empfehlung der KRINKO „Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen“ (2012) im Zusammenhang mit der von EUCAST neu definierten Kategorie „I“ bei der Antibiotika-Resistenzbestimmung: Konsequenzen für die Definition von MRGN [online]. Stand: 28.02.2019. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/09_19.pdf?blob=publicationFile [Zugriff: 04.12.2024]. 2019.
8. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Emblaveo® 1,5 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 04.2024. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 04.12.2024]. 2024.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Reserveantibiotikum. Aztreonam-Avibactam. [online]. Stand: 04.04.2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6786/2024-04-04_AM-RL-XII_Aztreonam-Avibactam_2024-R-001_Freistellung.pdf [Zugriff: 11.11.2024]. 2024.
10. Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e. V. (ADKA), Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e. V. (DGHM), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V. (DGI), Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene e. V. (DGKH), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e. V. (DGPI) et al. [Organisational and staff requirements for antimicrobial stewardship activities in hospitals: Position paper of the Commission on Anti-Infectives, Resistance and Therapy (Commission ART) at the Robert Koch Institute, with advice from professional associations]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2020; 63(6): 749-760.
11. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin - 27/2023. NRZ-Bericht 2022: Gramnegative Krankhauserreger [online]. Stand: 06.07.2023. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/27_23.pdf?blob=publicationFile [Zugriff: 04.12.2024]. 2023.

12. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 14.0 [online]. Stand: 01.01.2024. URL: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints [Zugriff: 04.12.2024]. 2024.

13. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoints for aztreonam-avibactam. Addendum (May 2024) to EUCAST breakpoint tables v. 14.0 Breakpoints to be included in EUCAST breakpoint tables v. 15.0, January 2025 [online]. Stand: 05.2024. URL: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/Addenda/Aztreonam-avibactam_addendum_22_May_2024.pdf [Zugriff: 04.12.2024]. 2024.

**5.2 Stellungnahme von Prof. Dr. med. Achim Hörauf und Dr. med. Ernst Molitor/
Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie,
Universitätsklinikum Bonn**

Datum	<< 16.12.2024 >>
Stellungnahme zu	<< Aztreonam-Avibactam/Emblaveo >>
Stellungnahme von	<< <i>Prof. Dr. med. Achim Hörauf und Dr. med. Ernst Molitor/ Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parsitologie, Universitätsklinikum Bonn</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Achim Hörauf und Dr. med. Ernst Molitor/ Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Universitätsklinikum Bonn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Achim Hörauf und Dr. med. Ernst Molitor/ Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Universitätsklinikum Bonn

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3, 30-32 4, 23 f.	<p>Anmerkung: Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beschränken - von Ausnahmefällen abgesehen - die Anwendung von Aztreonam-Avibactam auf die gezielte Therapie, die den Erregernachweis und den Nachweis der Empfindlichkeit des Erregers gegen die Wirkstoffkombination voraussetzt. Lebensbedrohliche Infektionserkrankungen durch multiresistente Erreger treten vorwiegend bei Patientinnen und Patienten auf, die an einer langwierigen Erkrankung leiden, in deren Verlauf wiederholt als Komplikationen auftretende Infektionserkrankungen antimikrobiell therapiert werden müssen. Das bedingt eine Beeinträchtigung des körpereigenen Mikrobioms und prädestiniert die betroffenen Menschen für die Besiedlung mit multiresistenten Erregerstämmen. Zu Recht fordert die Vorgabe zur qualitätsgesicherten Anwendung von Aztreonam-Avibactam eine adäquate mikrobiologische Diagnostik mit dem Ziel des raschen Nachweises der Erreger lebensbedrohlicher Infektionserkrankungen. Leider sind der Erregernachweis und die Empfindlichkeitsprüfung zeitaufwendig. Es muss unbedingt bedacht werden, dass die Chance eines Therapie-Erfolges umso geringer ist,</p>	<p>Grundsätzlich ist Aztreonam/Avibactam nicht im Rahmen einer kalkulierten (empirischen) Therapie anzuwenden. Die strenge Indikationsstellung als Reserveantibiotikum setzt die Kenntnis des Erregers voraus.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Achim Hörauf und Dr. med. Ernst Molitor/ Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Universitätsklinikum Bonn

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>je länger die Zeitspanne zwischen Beginn der Infektionserkrankung und Einsetzen einer wirksamen Therapie derselben währt. In einer Untersuchung von 2731 Patientinnen und Patienten mit septischem Schock lag die Überlebensrate bei denjenigen, die innerhalb der ersten Stunde nach Sepsisbeginn eine wirksame antimikrobielle Therapie erhalten hatten, bei 79,9%; bei späterem Beginn der wirksamen spezifischen Behandlung sank die Überlebenswahrscheinlichkeit in den ersten sechs Krankheitsstunden stündlich um 7,6%, erreichte somit bei Beginn einer wirksamen Antibiotikatherapie nach 6-8 h einen Wert von nur noch 34,3% [1].</p> <p>Bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf lebensbedrohlicher Infektionserkrankungen, zumal bei Patienten mit eingeschränkter oder fehlender Immunfunktion, ergibt sich somit aus einer wirksamen antimikrobiellen Therapie allzu oft kaum noch ein Überlebensvorteil, wenn die Therapie zu spät begonnen wird.</p> <p>Bei unverzüglicher Abnahme von Blutkulturen, sofortigem Bebrütungsbeginn und verzögerungsloser weiterer Bearbeitung können auch schnellwachsende gramnegative Bakterien selbst bei kindlichen Patientinnen und Patienten, die oft höhere Bakterienkonzentrationen im Blut aufweisen als Erwachsene, erst</p>	<p>Auch in den genannten Ausnahmefällen ist die Infektion mit einem multiresistenten aeroben gramnegativen Erreger zumindest wahrscheinlich. In der Regel kann spätestens nach 72 Stunden ein Erregernachweis erwartet werden.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Achim Hörauf und Dr. med. Ernst Molitor/ Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Universitätsklinikum Bonn

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nach Bebrütungszeiten von im Median 10,5 h detektiert werden [2]. Bei unverzüglicher Anlage von Empfindlichkeitsbestimmung und Identifizierung mittels MALDI TOF MS können im Idealfall Erregerart und Antibiotika-Empfindlichkeit nach weiteren 8 h ermittelt werden; nicht selten benötigt die Empfindlichkeitsprüfung länger. Ist keine Mikrobiologie vor Ort oder wachsen die Erreger langsamer, ist der Zeitbedarf für Erregeridentifizierung und Empfindlichkeitsbestimmung oft wesentlich größer.</p> <p>Es zeigt sich, dass die geforderte gezielte Therapie selbst unter bestmöglichen Gegebenheiten frühestens 18 h nach Erkrankungsbeginn erfolgen kann. Nur bei wirksamer initialer, kalkulierter Antibiotika-Therapie kann eine inakzeptabel hohe Zunahme der Sterblichkeit, die von wesentlicher Verzögerung bis zum Beginn einer wirksamen antimikrobiellen Therapie ausgeht, vermieden werden.</p> <p>Eine im Rahmen der erforderlichen Diagnostik festgestellte Besiedlung von Haut oder Schleimhäuten einer Patientin oder eines Patienten mit multiresistenten gramnegativen Bakterien bedingt ein wesentliches Risiko einer lebensbedrohlichen Infektionserkrankung mit dem jeweiligen multiresistenten Stamm. Eine Untersuchung des Risikos lebensbedrohlicher Erkrankungen durch multiresistente</p>	<p>In der Regel kann spätestens nach 72 Stunden ein Erregernachweis erwartet werden.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Achim Hörauf und Dr. med. Ernst Molitor/ Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Universitätsklinikum Bonn

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erreger zeigte, dass eine Besiedlung mit solchen Bakterien zu einer Risikozunahme um mehr als das Zehnfache (relatives Risiko: 13,64) führt [3].</p> <p>Bei kritisch kranken Patienten - etwa Patienten mit Neutropenie nach Chemotherapie wegen solider Tumoren oder Leukämie oder immunsuppressiver Behandlung nach Organtransplantation - muss nach meiner Überzeugung auch die wohlüberlegte kalkulierte Therapie mit Aztreonam-Avibactam möglich sein, wenn durch Nachweis einer Besiedlung mit multiresistenten Erregern, die einzig durch Reserveantibiotika wirksam behandelt werden können, der begründete Verdacht gegeben ist, dass eine lebensbedrohliche Infektionskomplikation durch die bei der Patientin oder dem Patienten bereits als Besiedler nachgewiesenen Bakterien hervorgerufen wird. Stellt sich aufgrund der mikrobiologischen Diagnostik - in der Regel innerhalb von maximal 3 bis 4 Tagen - heraus, dass der Erreger der lebensbedrohlichen Infektionserkrankung auch mit anderen Anti-Infektiva behandelt werden kann, muss die Therapie unverzüglich umgestellt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Auf S. 4 unter „Hinweise zum Erregernachweis“ sollte der Satz</p>	<p>Eine kalkulierte (empirische) Anwendung von Aztreonam/Avibactam ohne Erregernachweis sollte nur in besonderen Ausnahmefällen erfolgen. Dazu zählen eine bekannte Resistenzproblematik in der Behandlungseinrichtung bzw. bei einer Verlegung aus einer Einrichtung mit einer bekannten Resistenzproblematik sowie bei fehlendem Therapieansprechen gegenüber einer Standardantibiotikatherapie bei einer schwerwiegenden Infektion und dringendem Verdacht, dass die Infektion durch multiresistente aerobe gramnegative 5 Erreger verursacht und eine Wirksamkeit von Aztreonam/Avibactam zu erwarten ist.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Achim Hörauf und Dr. med. Ernst Molitor/ Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Universitätsklinikum Bonn

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Das Reserveantibiotikum darf nur im Rahmen einer gezielten Therapie eingesetzt werden.“</p> <p>durch die Sätze</p> <p>„Das Reserveantibiotikum darf nur im Rahmen einer gezielten oder einer wohlbegründeten kalkulierten Therapie eingesetzt werden. Eine kalkulierte Therapie kann bei lebensbedrohlichen Infektionskrankheiten durch Nachweis von Bakterien (auch als Besiedler) bei dem lebensbedrohlich infektionserkrankten Menschen begründet werden, die nur mit Reserveantibiotika wirksam behandelt werden können und die als Erreger der Infektionserkrankung in Betracht kommen.</p> <p>Eine kalkulierte Antibiotika-Therapie muss bei Erregernachweis und Vorliegen der Empfindlichkeitsprüfungsergebnisse unverzüglich an diese angepasst und möglichst optimiert werden. Falls der Erreger gegen Antibiotika empfindlich ist, die nicht zu den Reserveantibiotika zählen, muss das Reserveantibiotikum unverzüglich durch andere wirksame Antiinfektiva ersetzt werden.“</p>	<p>Auf die Möglichkeiten einer kalkulierten Therapie in besonderen Ausnahmefällen wird in den Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung verwiesen.</p> <p>Die kalkulierte Therapie ist in der Regel nach maximal 72 Stunden, bei vorliegendem Antibiogramm, falls notwendig, anzupassen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Achim Hörauf und Dr. med. Ernst Molitor/ Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Universitätsklinikum Bonn

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
4, ab Zeile 22	<p>Anmerkung: Die Definition der Empfindlichkeit eines Erregers gegenüber einem Reserveantibiotikum muss nach meiner Überzeugung dem Umstand Rechnung tragen, dass - anders als zuvor - von EUCAST ab dem 1.1.2024 keine PK-PD-Grenzwerte für die Empfindlichkeitsbestimmung von Bakterienarten mehr bereitgestellt werden, für die es keine spezifischen Empfindlichkeitsgrenzwerte gibt [4]. In der EUCAST-Grenzwerttabelle V. 13.1 waren PK-PD-Grenzwerte für die Reserveantibiotika Cefiderocol, Ceftrazidim-Avibactam, Ceftolozan-Tazobactam, Imipenem-Relebactam und Meropenem-Vaborbactam enthalten, so dass Empfindlichkeitskategorien auch für Bakterienarten nach EUCAST-Regeln ermittelt werden konnten, für die es keine spezifischen Grenzwerte gibt [5].</p> <p>Diese Möglichkeit ist nun weggefallen, zumal, da im aktuellen EUCAST-Guidance-Dokument zum Vorgehen beim Fehlen von Grenzwerten [6] nur ein Hinweis zur Bewertung der Empfindlichkeit von Cefiderocol enthalten ist - Angaben zu anderen Reserveantibiotika fehlen darin bislang.</p> <p>Anstelle aus MHK-Werten oder Hemmhofdurchmessern abgeleiteter Empfindlichkeitskategorien (S, I oder R) empfiehlt EUCAST für die Bewertung von MHK-Werten zu Erregerart-Antibiotika-Kombinatio-</p>	<p>Die Ausführungen zum EU-CAST-Guidance-Dokument werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Achim Hörauf und Dr. med. Ernst Molitor/ Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Universitätsklinikum Bonn

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nen, zu denen keine EUCAST-Grenzwerte verfügbar sind, die Angabe von Befundkommentaren. Das gilt auch für die zunehmende Zahl von Erregerart-Antibiotika-Kombinationen, für die bei EUCAST nur noch „Grenzwerte in Klammern“ angegeben werden.</p> <p>Obwohl beispielsweise das entsprechende EUCAST Guidance Document zu <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> feststellt: „[...] Currently, cefiderocol is the agent with the most favourable in vitro activity and may be preferable to the traditional trimethoprim-sulfamethoxazole as first line therapy. [...]“, wird darin kein MHK-Grenzwert für die Empfindlichkeitsbewertung genannt [7].</p> <p>Auf der Basis des EUCAST Guidance Documents „When there are no breakpoints ...“ [6] könnte bei Unterschreiten des darin für Cefiderocol genannten Grenzwertes EUCAST-konform lediglich ein Befundkommentar folgender Art gegeben werden: “Formal categorising of the susceptibility of the organism is not possible. A cautious interpretation suggests that the agent may be considered for therapy.”</p> <p>Soweit die mikrobiologischen Laboratorien sich strikt an die EUCAST-Empfehlungen halten, könnte bei einem gegen alle Nicht-Reserveantibiotika resistenten Erreger einer lebensbedrohlichen Infektion die</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Achim Hörauf und Dr. med. Ernst Molitor/ Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Universitätsklinikum Bonn

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beste verfügbare Therapieoption der Einsatz eines Reserveantibiotikums sein. Ergibt die Empfindlichkeitsprüfung ein Resultat, das zu einem Befundkommentar wie</p> <p>„Eine Empfindlichkeitsbewertung nach formalen EUCAST-Kriterien ist zur Zeit nicht möglich. Bei vorsichtiger Interpretation der Untersuchungsergebnisse ergibt sich die Einschätzung, dass der antimikrobielle Wirkstoff zur Therapie eingesetzt werden kann.“</p> <p>führt, sollte die Therapie im Rahmen der Anwendungsvorgaben möglich sein.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Dem ersten Absatz unter der Überschrift „Hinweise zum Erregernachweis“ sollte folgender Satz hinzugefügt werden: „Bei Empfindlichkeitsuntersuchung gemäß EUCAST-Vorgaben ergibt sich die Erregersensibilität aus der Empfindlichkeitskategorie S oder I im Antibiogramm oder einem Befundkommentar, der für den Erreger eine (ggf. vorsichtige) Therapie-Empfehlung beinhaltet.“</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Achim Hörauf und Dr. med. Ernst Molitor/ Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Universitätsklinikum Bonn

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Vor der Anwendung ist grundsätzlich der ursächliche Erreger sowie eine Erregersensibilität über eine mikrobiologische Diagnostik von geeignetem klinischem Material nachzuweisen. Im Rahmen der qualitätsgesicherten Anwendung im Beschluss über Nutzenbewertung des Reserveantibiotikums werden keine detaillierten Festlegungen hinsichtlich der Methodik getroffen.

Literaturverzeichnis

1. Kumar, Anand, Daniel Roberts, Kenneth E. Wood, Bruce Light, Joseph E. Parrillo, Satendra Sharma, Robert Suppes, u. a. 2006. „Duration of Hypotension before Initiation of Effective Antimicrobial Therapy Is the Critical Determinant of Survival in Human Septic Shock*“: *Critical Care Medicine* 34 (6): 1589–96.
<https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9>.
2. Andrade-Fernandez, Joam C, Ivan Felipe Gutierrez-Tobar, und Juan Pablo Londono-Ruiz. 2023. „1673. Time to Positivity of Blood Cultures in a Pediatric Hospital: More Tools to Reconsider Empirical Treatment in Suspected Infections.“ *Open Forum Infectious Diseases* 10 (Supplement_2): ofad500.1506. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad500.1506>.
3. Almohaya, Abdullellah, Jordana H Fersovich, Benson Weyant, Oscar A Fernandez Garcia, Sandra M Campbell, Tamara Lotfi, Juan Gonzalez-Abraldes, Karen Doucette, Carlos Cervera, und Dima Kabbani. 2022. „2111. Impact of Colonization by Multi Drug Resistant Bacteria on Graft Survival, Risk of Infection, and Mortality in Recipients of Solid Organ Transplant: Systematic Review and Meta-Analysis“. *Open Forum Infectious Diseases* 9 (Supplement_2): ofac492.1732. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac492.1732>.
4. EUCAST Breakpoint tables V. 14.0:
https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_14.0_Breakpoint_Tables.xlsx
5. EUCAST Breakpoint tables V. 13.1:
https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_13.1_Breakpoint_Tables.pdf
6. When there are no breakpoints guidance document:
https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Guidance_documents/When_there_are_no_breakpoints_2024-09-03.pdf
7. EUCAST Guidance Document für *Stenotrophomonas maltophilia*:
https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Guidance_documents/Stenotrophomonas_maltophilia_guidance_document_v2_20241114.pdf

5.3 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	20.12.2024
Stellungnahme zu	Aztreonam/Avibactam / EMBLAVEO®
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren</p> <p>Das IQWiG merkt unter <i>Abschnitt 3.1.2.2 ‚Bewertung des Vorgehens des pU – Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren‘</i> der jeweiligen Anwendungsgebiete an, dass in vorangegangenen Verfahren aus den Jahren 2021 und 2022 Patienten- bzw. Fallzahlen vorgelegt wurden.</p> <p>Allgemein ist ein Vergleich von Verfahren zu Reserveantibiotika aufgrund der unterschiedlichen Wirkspektren der Substanzen jedoch nur bedingt anwendbar, da nicht jede Substanz in der Lage ist alle 4 MRGN unabhängig vom Resistenzmechanismus zu behandeln. Ein Einsatz eines Reserveantibiotikums im Sinne des § 35a Abs. 1c Satz 1 SGB V erfolgt nur nach qualitätsgesicherter Anwendung [1], einem leitliniengerechten Einsatz in Bezug auf Einhaltung von ABS- Maßnahmen [2-4], sowie dem grundsätzlichen Einsatz eines Reserveantibiotikums nur nach Antibiogramm nach Rücksprache mit einem infektiologisch versiertem Arzt [1].</p> <p>Eine reine Betrachtung der Erreger der Fachinformation und Anwendungsgebiete kann damit nicht die genauen Patientenzahlen erfassen, da eine ICD-10 Kodierung über die 4 MRGN Klassifikation die Resistenzmechanismen nicht berücksichtigt.</p>	<p>Die Herleitung der Patientenzahlen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist mit größeren Unsicherheiten behaftet.</p> <p>Für die Darstellung der Patientenzahlen des gesamten Anwendungsgebiets (alle Patientengruppen) von Aztreonam/Avibactam werden die Angaben aus dem Beschluss zu Cefiderocol zugrunde gelegt. Die Berechnung erfolgte dort über zwei unterschiedliche Ansätze auf Basis von Daten des RKI bzw. der KISS (Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System)-Erregersurveillance, jeweils für das Jahr 2019. Auch diese Patientenzahlen sind insgesamt als unsicher zu bewerten. Insbesondere vor dem Hintergrund des restriktiven Einsatzes von Aztreonam/Avibactam im Rahmen der qualitätsgesicherten Anwendung als Reserveantibiotikum kann sich jedoch eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.7/10	<p>Anmerkung:</p> <p>Zu Schritt 2: Fälle aus Schritt 1 abzüglich Keimträgerinnen bzw. Keimträger</p> <p>Zu Schritt 2 merkt das IQWiG an, dass das Vorgehen des pU in diesem Schritt die Patientenzahlen unterschätzt. Es besteht jedoch leider nicht die Möglichkeit eine Kolonisation mittels spezifischen ICD-10 Code gesondert darzustellen. Hier kommt die ICD-10 Kodierung an methodische Grenzen, womit das Vorgehen des pU als sachgerecht anzusehen ist.</p>	<p>Die Herleitung der Patientenzahlen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist mit größeren Unsicherheiten behaftet.</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (2024). Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung für Reserveantibiotika nach § 35a Absatz 1c SGB V (Entwurf unter Berücksichtigung der Stellungnahme des Robert Koch-Instituts). Wirkstoff: Aztreonam/Avibactam. Datum der Veröffentlichung: 02. Dezember 2024. [Zugriff: 15.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7894/2024-09-01_G-BA-Entwurf-QgA_Aztreonam-Avibactam_D-1101.pdf.
2. Awmf (2018). S3-Leitlinie "Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus". AWMF-Registernummer 092/001 – Update 2018. [Zugriff. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-001l_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02.pdf.
3. Awmf (2024). S3-Leitlinie "Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie" - AWMF-Registernummer: 020-013. [Zugriff: 16.12.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-013l_S3_Epidemiologie-Diagnostik-Therapie-erwachsener-Patienten-nosokomiale-Pneumonie_2024-03.pdf.
4. Awmf (2024). S3-Leitlinie "Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen (HWI)". [Zugriff: 15.12.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/043-044l_S3_KF2_Epidemiologie-Diagnostik-Therapie-Prävention-Management-Harnwegsinfektionen-Erwachsene_2024-05_1.pdf.

5.4 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	20.12.2024
Stellungnahme zu	Aztreonam/Avibactam (Emblaveo)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Dezember 2024 eine Nutzenbewertung zu Olaparib (Lynparza) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht.</p> <p>Emblaveo ist bei erwachsenen Patienten zur Behandlung der folgenden Infektionen indiziert: 1) Komplizierte intraabdominale Infektionen (cIAI), 2) Nosokomiale Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP), 3) Komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis. Hierbei handelt es sich um ein Reserveantibiotikum, bei dem der Zusatznutzen gemäß gesetzlichen Vorgaben als belegt gilt. Es wurden vier Dokumente veröffentlicht: Der Entwurf der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die Stellungnahme des RKI im Einvernehmen mit dem BfArM, die Benennung der Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren sowie die Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG. Das RKI verzichtet im Einvernehmen mit dem BfArM in seiner Stellungnahme auf jegliche inhaltlichen Anmerkungen.</p>	
<p>Verbrauchs- und Resistenzsurveillance</p> <p>Es ist zu begrüßen, dass inzwischen häufiger OPS-Codes für Reserveantibiotika etabliert wurden. Jedoch sollte diskutiert werden, ob es sinnvoll wäre, zukünftig einen Automatismus zur Vergabe eines OPS-Codes für jedes Reserveantibiotikum einzuführen.</p>	<p>Der Kommentar wird zur Kenntnis genommen. Eine Anpassung des OPS-Kodiersystems fällt nicht in den Regelungsbereich der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.5 Stellungnahme von Prof. Dr. Markus Weigand, Universitätsklinikum Heidelberg

Datum	<< 23.Dezember. 2024>>
Stellungnahme zu	<< Aztreonam-Avibactem / Emblaveo>>
Stellungnahme von	<< <i>Markus Weigand, Uniklinikum Heidelberg</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Markus Weigand, Universitätsklinikum Heidelberg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Resistenzen gegen Antibiotika nehmen weltweit zu. Ab dem Jahr 2025 werden jährlich acht Millionen Todesfälle im Zusammenhang mit Antibiotikaresistenz prognostiziert.</p> <p>Aus unserer/meiner Sicht stellt dabei besonders die Zunahme der Prävalenz Carbapenem-resistenter Erreger aufgrund limitierter antibiotischer Therapieoptionen eine große Herausforderung dar. Das gilt speziell für Enterobacterales, die Metallo-β-Laktamasen (MBL) bilden. Gegen diesen Erregertyp sind nur noch wenige ältere „Reserveantibiotika“ wie z.B. Colistin oder Aminoglykoside wirksam. Im Rahmen der klinischen Anwendung dieser Substanzen sehen wir/ich allerdings oftmals erhebliche nephro- und neurotoxische Nebenwirkungen. Mit Blick auf die neuere Substanz Cefiderocol wurde sowohl in der Zulassungsstudie CREDIBLE als auch in der Folgestudie GAMECHANGER (bisher nur als Abstract verfügbar) eine - bisher ungeklärte - Übersterblichkeit im Vergleich zu einer „besten verfügbaren Therapie“ beobachtet. Ich/wir setzen daher Cefiderol bei schweren Infektionen nur zurückhaltend ein.</p> <p>Insgesamt sind also die Behandlungsoptionen besonders bei schweren Infektionen verursacht durch MBL-Bildner sehr beschränkt. Wir/ich sehen daher einen dringenden Bedarf an neuen, gut verträglichen Substanzen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Markus Weigand, Universitätsklinikum Heidelberg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aztreonam-Avibactam (ATM-AVI) ist die fixe Kombination aus dem altbewährten Monobactam Aztreonam und dem β-Laktamase-Inhibitor Avibactam. In-vitro inhibiert ATM-AVI u.a. auch MBLL-produzierende Enterobacterales. In einer in Deutschland durchgeführten Multicenterstudie – an der unsere Mikrobiologie beteiligt war – war ATM-AVI gegen MBL-Bildner deutlich besser wirksam als Cefiderocol.</p> <p>Die klinische Prüfung von ATM-AVI wurde gegen Meropenem durchgeführt. Dabei wurde „Nicht-Unterlegenheit“ bei gutem Sicherheitsprofil gezeigt. Wir wissen, dass die Patienten klinischer Studien z.B. mit Blick auf Alter, Krankheitsschwere oder Begleiterkrankungen nicht den Patienten entsprechen, die wir auf unseren Intensivstationen sehen. Die Daten klinischer Zulassungsstudien sind daher nicht notwendigerweise auf den klinischen Alltag übertragbar. Das gilt aus unserer/meiner Sicht auch für die Zulassungsstudien ATM-AVI.</p> <p>Aufgrund der o.g. beschränkten Therapieoptionen haben wir/ich bereits die „Notkombination“ aus Ceftazidim-Avibactam (CAZ-AVI) und Aztreonam (ATM) zur Behandlung von Infektionen verursacht durch MBL-positive Enterobacterales eingesetzt. Unsere/meine Erfahrungen damit sind sehr gut. Die publizierte Datenlage, speziell aus Italien, zeigt bei Infektionen durch MBL-Bildner bessere Wirksamkeit von CAZ-AVI +</p>	<p>Die Angaben zum Wirkmechanismus und klinischer Wirksamkeit werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Markus Weigand, Universitätsklinikum Heidelberg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ATM im Vergleich zu konventionellen, meist Colistin-basierten Therapieregimen. Sowohl die IDSA als auch ESCMID haben CAZ-AVI + ATM in ihre Empfehlungen zur Behandlung von Infektionen durch MBL-Bildner aufgenommen. Wir/ich sind daher überzeugt, dass die sehr guten klinischen Ergebnisse für CAZ-AVI + ATM auf die neue Kombination ATM-AVI extrapolierbar sind.</p> <p>Fazit: Wir/ich sehen daher in ATM-AVI eine wirksame antibiotische Option gegen multiresistente gramnegative Erreger, einschließlich MBL-Bildner, die somit die Behandlung von Infektionen ermöglicht, für die es bisher nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten gibt.</p>	<p>Für das Arzneimittel Emblaveo mit der Wirkstoffkombination Aztreonam/Avibactam wurde mit Beschluss vom 4. April 2024 eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V erteilt, da es sich um ein Reserveantibiotikum i.S.d. § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V handelt. Hat der Gemeinsame Bundesausschuss eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht zu bewerten.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Markus Weigand, Universitätsklinikum Heidelberg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.6 Stellungnahme der Berlin-Chemie AG

Datum	23.12.2024
Stellungnahme zu	Aztreonam/Avibactam (Emblaveo®)
Stellungnahme von	<i>Berlin-Chemie AG Glienicker Weg 125 12489 Berlin</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Berlin-Chemie AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund:</p> <p>Emblaveo ist bei Erwachsenen zur Behandlung der folgenden Infektionen indiziert¹:</p> <ul style="list-style-type: none">- Komplizierte intraabdominelle Infektionen (cIAI)- Nosokomiale Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP)- Komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis <p>Emblaveo ist auch für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen indiziert.</p> <p>Aztreonam/Avibactam wurde gemäß Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 04.04.2024 basierend auf dem Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Abs. 1c Sozialgesetzbuch (SGB) V von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V freigestellt (Gemeinsamer Bundesausschuss 04.04.2024).</p> <p>Am 02.12.2024 hat der G-BA eine vom IQWiG erstellte Bewertung gemäß § 35a Abs. 1c SGB V zu Aztreonam/Avibactam (Emblaveo) von PFIZER PHARMA GmbH veröffentlicht. In dieser Bewertung wird detailliert auf die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgenommene Herleitung der Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation eingegangen.</p>	<p>Für das Arzneimittel Emblaveo mit der Wirkstoffkombination Aztreonam/Avibactam wurde mit Beschluss vom 4. April 2024 eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V erteilt, da es sich um ein Reserveantibiotikum i.S.d. § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V handelt. Hat der Gemeinsame Bundesausschuss eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht zu bewerten.</p>

Stellungnehmer: Berlin-Chemie AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der pU legt für die Bestimmung der Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation die die unterjährige Datenlieferung der diagnosebezogenen Fallgruppen (DRG) für den Zeitraum Januar bis Dezember 2023 des InEK-Datenbrowsers zu Grunde. Dabei wurden die in 2023 stationär behandelten Fälle mit Nebendiagnose Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN abzüglich Keimträger:innen nach Umrechnung von Fall- auf Patienten zahlen ermittelt. Das IQWiG gibt an, dass die ermittelten Fall- bzw. Patientenzahlen mit Unsicherheiten behaftet sind. Zum einen seien laut Einschätzung des IQWiG nicht alle relevanten Erreger in die Berechnung einbezogen worden. Zum anderen seien zu viele Keimträger abgezogen worden, da sich auch aufgrund einer zunächst ausschließlichen Kolonisation ebenfalls eine Infektion entwickeln kann.</p> <p>In diesem Punkt merkt die Berlin-Chemie AG Folgendes an:</p> <p>Aufgrund der aktuellen Datenlage lässt sich aus Sicht von Berlin-Chemie lediglich die Aussage ableiten, dass es unklar ist, ob die Berücksichtigung der Fälle von Kolonisation überhaupt zur besseren Annäherung an die reale Anzahl an Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet beiträgt.</p> <p>In der aktuellen Ausgabe des Infektionsepidemiologischen Jahrbuchs des Robert Koch-Instituts aus dem Jahr 2022 wird auf Infektionen und Kolonisationen durch meldepflichtige Enterobacterales mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen oder bei Nachweis einer Carbapenemase-Determinate eingegangen². Dabei lag lediglich für 58 % eine Angabe zum Infektionsstatus (Kolonisation bzw. Infektion) vor. So-</p>	<p>Die Herleitung der Patientenzahlen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist mit größeren Unsicherheiten behaftet.</p>

Stellungnehmer: Berlin-Chemie AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit war für 42 % aller gemeldeten Fälle mit Nachweis eines entsprechenden Erregers nicht möglich zuzuordnen, ob es sich bei den gemeldeten Fällen um eine Kolonisation oder eine Infektion handelte. Auch wenn die Übertragbarkeit dieser Datenlage auf das Kodierungsvorgehen im Rahmen des DRG-Systems in deutschen Kliniken nicht gesichert ist, so verdeutlicht dieser hohe Anteil nicht klassifizierter Nachweise von Enterobacteriales Infektionen bzw. Kolonisation, dass die Datenlage mit Unsicherheit behaftet ist. Es ist möglich, dass sich eine Kolonisation im weiteren Verlauf zu einer behandlungsbedürftigen Infektion entwickeln kann. Es besteht jedoch auch die Möglichkeit, dass eine behandlungsbedürftige Infektion nicht durch den als Kolonisation kodierten Erreger, sondern einen abweichenden Erreger ausgelöst wird. Gemäß aktueller Kodierleitfäden sollte sowohl die Kolonisation als auch die Infektion mit multiresistenten Erregern (MRE) mittels spezifischer ICD-10-Codes erfasst werden, um den klinischen Zustand des Patienten präzise abzubilden. Dies wird im "Kodierleitfaden Nephrologie 2021" der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) erläutert³. Durch dieses Vorgehen wäre die Berücksichtigung der Kolonisationszahlen irrelevant.</p> <p>Aus Sicht von Berlin-Chemie besteht bei der Betrachtung der Kolonisations-Fälle eine große Unsicherheit und es ist unklar, ob hierdurch eine Unter- oder Überschätzung der tatsächlichen Anzahl an Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet herbeigeführt wird.</p>	<p>Für die Darstellung der Patientenzahlen des gesamten Anwendungsgebiets (alle Patientengruppen) von Aztreonam/Avibactam werden die Angaben aus dem Beschluss zu Cefiderocol zugrunde gelegt. Die Berechnung erfolgte dort über zwei unterschiedliche Ansätze auf Basis von Daten des RKI bzw. der KISS (Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System)-Erregersurveillance, jeweils für das Jahr 2019. Auch diese Patientenzahlen sind insgesamt als unsicher zu bewerten</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Berlin-Chemie AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	PFIZER PHARMA GmbH
	TI:	Fachinformation Emblaveo® 1,5 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
	SO:	www.Fachinfo.de [Zugriff: 09.12.2024]
2	AU:	Robert Koch-Institut
	TI:	Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2022
	SO:	https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2022.html?nn=2374622 [Zugriff: 19.12.2024]
3	AU:	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie
	TI:	Kodierleitfaden Nephrologie 2021
	SO:	https://www.dgfn.eu/leistungsabrechnung.html?file=files/content/downloads/abrechnung/Kodierleitfaden_Nephrologie_2021.pdf&cid=2241

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Aztreonam/Avibactam

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 6. Januar 2025

von 14.35 Uhr bis 15.01 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH**:

Herr Dr. Urban

Herr Dr. Röhling

Herr Kürschner

Frau Dr. Trescher

Angemeldete Teilnehmende des **Instituts für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Universitätsklinikum Bonn**:

Herr Prof. Dr. Hörauf

Herr Dr. Molitor

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Heidelberg**:

Herr Prof. Dr. Weigand

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Berlin-Chemie AG**:

Frau Dr. Templin

Frau Dr. Thoma

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Angemeldete **Gäste des Robert-Koch-Instituts (RKI)**:

Frau Gröschner

Herr Eckmanns

Beginn der Anhörung: 14:35 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Zunächst einmal Entschuldigung, wir starten mittlerweile 20 Minuten zu spät, aber die vorangegangene Anhörung hat unerwartet lange gedauert. Wir beschäftigen uns jetzt mit Aztreonam/Avibactam als Reserveantibiotikum zur Behandlung bakterieller Infektionen bei Erwachsenen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei begrenzten Behandlungsoptionen. Dass es hier um ein Reserveantibiotikum geht, brauchen wir nicht mehr zu diskutieren. Deshalb geht es um die Frage, was die Rahmenbedingungen für die Verordnung und die entsprechenden damit zusammenhängenden Fragestellungen sind.

Wir haben Stellungnahmen erhalten, zum einen von Pfizer Pharma, Herrn Professor Dr. Weigand vom Universitätsklinikum in Heidelberg, Herrn Professor Dr. Hörauf und Dr. Molitor vom Universitätsklinikum Bonn, von Berlin-Chemie AG, MSD und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Pfizer Pharma GmbH müssten anwesend sein Herr Dr. Urban, Herr Dr. Röhling, Herr Kürschner und Frau Dr. Trescher, für das Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie am Universitätsklinikum Bonn Herr Professor Dr. Hörauf

(Herr Dr. Molitor, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie Universitätsklinikum Bonn: Er hat den Link gerade erst bekommen. Er wird gleich dazukommen.)

– Danke –, und Herr Dr. Molitor, für das Universitätsklinikum Heidelberg Herr Professor Dr. Weigand – Fragezeichen –, für Berlin-Chemie Frau Dr. Templin und Frau Dr. Thoma, für den vfa Herr Dr. Rasch. Das Robert Koch-Institut und das BfArM haben die Teilnahme abgesagt. Wir müssten bis auf Herrn Professor Dr. Hörauf beisammen sein.

Ich erteile zunächst Pfizer Pharma das Wort, damit Sie ihre Sichtweise vortragen können, danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. – Herr Professor Weigand ist auch anwesend. – Herr Kürschner, bitte.

Herr Kürschner (Pfizer): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Zunächst einmal stelle ich kurz meine Kollegen vor, die heute mit mir anwesend sind. Herr Dr. Nico Urban leitet als Medical Director das zuständige Medizin-Team.

Herr Dr. Urban (Pfizer): Guten Tag.

Herr Kürschner (Pfizer): Herr Dr. Martin Röhling ist Medical Affairs Scientist und für medizinische Themen verantwortlich.

Herr Dr. Röhling (Pfizer): Guten Tag.

Herr Kürschner (Pfizer): Frau Dr. Saskia Trescher ist Senior Manager Health Technology Assessment und verantwortlich für Aztreonam/Avibactam.

Frau Dr. Trescher (Pfizer): Guten Tag.

Herr Kürschner (Pfizer): Mein Name ist Niclas Kürschner. Ich leite bei Pfizer eines der Teams, das für alle Projekte im Zusammenhang mit der Nutzenbewertung verantwortlich ist. Ihr Einverständnis vorausgesetzt, sehr geehrter Herr Vorsitzender, werden Herr Röhling und ich uns die einführenden Worte aufteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kein Problem.

Herr Kürschner (Pfizer): Danke. – Aztreonam/Avibactam wurde im April 2024 durch die Europäische Kommission für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen, komplizierten intraabdominellen Infektionen, komplizierten Harnwegsinfektionen und nosokomialen Pneumonien einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien zugelassen.

Das Thema Resistenzentwicklung von Antibiotika ist nach wie vor ein weltweites Problem, das Gesundheitssysteme vor große Herausforderungen stellt. Mit Aztreonam/Avibactam steht Ärztinnen und Ärzten eine dringend benötigte, neue wirksame Therapieoption zur Verfügung, die einen maßgeblichen Beitrag zur Verbesserung der Versorgung leistet. Der G-BA hat den Status von Aztreonam/Avibactam als Reserveantibiotikum bestätigt. Gemäß den gesetzlichen Vorgaben gilt damit der Zusatznutzen als belegt. – Ich danke Ihnen vielmals und übergebe an meinen Kollegen, Herrn Röhling.

Herr Dr. Röhling (Pfizer): Vielen lieben Dank für die Einleitung. – Wie mein Kollege, Herr Kürschner, bereits erwähnt hat, stellt Aztreonam/Avibactam eine dringend benötigte neue Therapieoption bei multiresistenten aeroben Gram-negativen Erregern dar. Wichtig für mich persönlich ist aus medizinischer Sicht noch hinzuzufügen, dass wir von einem Patientenkollektiv sprechen, das schwerstkrank ist und sich in einer lebensbedrohlichen Situation befindet. Ich kann aus eigener Erfahrung sagen und schildern, beispielsweise im Rahmen der Koordination des Härtefallprogramms von Aztreonam/Avibactam, dass es sich bei den Patientinnen und Patienten um schwerstkranke Menschen handelt.

Bei multiresistenten Erregern wirkt nur noch eine Handvoll von Medikamenten. Für Patientinnen und Patienten kann Aztreonam/Avibactam die letztverbliebene Therapieoption sein. Allein die Tatsache, dass das BfArM dem Härtefallprogramm über Aztreonam/Avibactam und dessen Einsatz vor Einführung des Medikamentes in Deutschland zugestimmt hat, unterstreicht die Wichtigkeit dieses neuen Reserveantibiotikums.

Diese neue Therapieoption ist insbesondere auf die Behandlung von Metallo-Beta-Lactamase bildende Carbapenem-resistente Erreger ausgerichtet.

Carbapeneme galten früher als letzte Therapieoption. Da aber die Carbapeneme in den letzten Jahren immer häufiger eingesetzt wurden, finden wir hier zunehmend Resistenzen durch Carbapenemasen wie beispielsweise diese Metallo-Beta-Lactamasen. Selbst neuere Antibiotika zeigen heute schon erste Resistenzen.

Mit Aztreonam/Avibactam stellen wir nun eine neue Therapieoption zur Verfügung, die eine Kombination aus zwei bewährten und sicheren Substanzen ist. Das neue Medikament kombiniert zum einen das Beta-Lactam Aztreonam mit dem neuen Breitspektrum-Inhibitor Avibactam. Der Inhibitor Avibactam hemmt zahlreiche klinisch relevante Beta- und Serin-Beta-Lactamasen, und Aztreonam ist im Allgemeinen gegenüber Metallo-Beta-Lactamasen stabil.

Durch die Kombination beider Substanzen kann sich Aztreonam/Avibactam zu einer Wirkung bei Infektionen durch Metallo-Beta-Lactamasen produzierende, multiresistente Bakterien entfalten. Das Reserveantibiotikum Aztreonam/Avibactam sollte unter Einhaltung der qualitätsgesicherten Anwendung nur zielgerichtet nach vorheriger Diagnostik und Resistenzbestimmung eingesetzt werden, um mögliche Resistenzen zu vermeiden. Lassen Sie mich noch klar darauf hinweisen, dass Aztreonam/Avibactam ausschließlich für den klinischen Einsatz gedacht ist.

Mit meinem medizinischen Part möchte ich hiermit das Eingangsstatement beenden. Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit, und wir freuen uns auf die Diskussion. – Vielen lieben Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, für diese Einführung. – Ich habe eine Frage an Herrn Professor Hörauf und Herrn Dr. Molitor: Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme,

dass zusätzlich zu den Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung, die bereits die Hinweise zur eingeschränkten Möglichkeit der kalkulierten Therapie enthalten, die bekannte Besiedlung mit einem multiresistenten Erreger ein Kriterium für eine kalkulierte Therapie sein sollte. Wie hoch wäre bei einem solchen Vorgehen das Risiko für Fälle, in denen die Besiedlung nicht ursächlich für die Infektion ist und das Reserveantibiotikum, das wir, wie wir gerade gehört haben, sehr behutsam einsetzen müssen, weil wir hier ziemlich am Ende der Fahnenstange sind, um das einmal untechnisch auszudrücken, in denen das Reserveantibiotikum dadurch möglicherweise grundsätzlich inadäquat eingesetzt würde? Können Sie uns das einmal erklären? Wir sind darüber gestolpert.

Herr Dr. Molitor (Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie): Das werde ich sehr gerne versuchen. – Es ist so, dass bei allen Reserveantibiotika bislang in den Anwendungsvoraussetzungen eine hohe Resistenzlage in der behandelnden Klinik eine Indikationsstellung für eine kalkulierte Therapie sein kann. Wenn ich als frisch aufgenommenem Patient in eine solche Klinik komme, dann bin ich von dem Risiko, mich dort mit etwas Hochresistentem anzustecken, nur über die Zeit betroffen. Wenn ich aber schon besiedelt bin, das wäre die Konsequenz einer Behandlung in einer solchen Klinik, dann habe ich ein Risiko einer septischen Infektion oder einer lebensbedrohlichen anderen Erkrankung wie Pneumonie oder Meningitis im einstelligen Prozentbereich, vielleicht 8 oder 9 Prozent.

Das Problem der gezielten Verwendung, und ich sage das als Mikrobiologe sehr ungern, ist, dass wir Zeit brauchen, um den Erreger anzuzüchten und Empfindlichkeit zu prüfen. Diese Zeit hat ein kritisch kranker Patient nicht. Die Patienten, um die es hier geht, die eine Besiedlung mit hochresistenten oder panresistenten Bakterien aufweisen, sind typischerweise Patienten mit langer Krankengeschichte. Das sind Patienten nach einer Knochenmarktransplantation, nach einer Organtransplantation oder nach einer Hochdosischemotherapie, die Wochen oder Monate immer wieder interkurrierende Infekte hatten, antibiotisch behandelt wurden und wo dementsprechend die Selektion zu den multiresistenten oder panresistenten Erregern stattgefunden hat.

Wenn ich in so einer Situation nach einer Knochenmarktransplantation bei einem Patienten die 36 oder 48 Stunden abwarten muss, die ich unbedingt brauche, um den Erreger der Erkrankung nachzuweisen und die Empfindlichkeit zu untersuchen, dann habe ich die Phase, während der die Sepsis von einer Antibiotikatherapie positiv beeinflusst werden kann, im typischen Fall verpasst.

Deshalb ist aus meiner Sicht bei einer konkreten Gefährdungslage, nämlich einer Besiedlung mit einem entsprechenden Erreger und einer lebensbedrohlichen Erkrankung, die kalkulierte Therapie zumindest erwägenswert. Sie haben zu Recht gefragt, wie häufig es zu einer unnötigen Behandlung kommen wird: In der Mehrzahl der Fälle. Daran gibt es nichts zu deuteln. Ein großer Teil entsprechend septisch kranker Patienten ist nicht durch den Besiedler mit einer septischen Erkrankung betroffen, sondern wird von einem anderen Erreger gequält.

Aber wir haben nur, wenn wir eine frühe Therapie mit einem wirksamen Antibiotikum durchführen, eine Chance auf einen Erfolg der Therapie als Folge der Behandlung. Das sind Patientinnen und Patienten, bei denen ausgesprochen teure Therapieregime, vielleicht eine CAR-T-Zelltherapie für 250.000 Euro, gelaufen sind. Diese dann im schlimmsten Fall in den acht Wochen der Neutropenie, die typischerweise nach einer solchen Behandlung folgt, an eine Sepsis zu verlieren, weil die Therapie zu spät einsetzt, ist menschlich bitter, aber auch wirtschaftlich außerordentlich ärgerlich; denn damit geht der Nutzen der teuren Behandlung kopfeister.

Deshalb glaube ich, obwohl die Wahrscheinlichkeit, dass der Besiedler der Erreger ist, im einstelligen Prozentbereich liegt, die Verwendung wohl überlegt nach Konsil, nach all den Voraussetzungen, die zu Recht in den Anwendungsvoraussetzungen genannt sind, möglich sein sollte, unter der Vorgabe, dass eine Diagnostik stattfinden muss und dass, sobald klar

wird – 36 oder 38 Stunden nach Beginn der Erkrankung –, dass ein anderes, ein Nichtreserveantibiotikum auch suffizient wäre, darauf umgestellt wird. Damit würde man einen sehr beschränkten Kreis von Patientinnen und Patienten über wenige Tage kalkuliert mit einem Reserveantibiotikum behandeln.

Ich bin sicher, dass der Selektivdruck, der die Resistenzentwicklung befördert oder die Geschwindigkeit der Resistenzverbreitung steigert, von einer solchen Therapie nicht übermäßig groß wäre. Das heißt, der Nachteil, der dadurch womöglich entstünde, wäre überschaubar.

Auf der anderen Seite wäre das für viele Patientinnen und Patienten die einzige Option, ihre Sepsis durch einen sehr resistenten Gram-negativen Erreger zu überleben. Deshalb glaube ich, dass mit wohlüberlegter Begrenzung auf diese Gruppe von Patienten die Indikation möglich sein sollte, weil die Wahrscheinlichkeit, dass es durch einen so resistenten Erreger zu einer Sepsis kommt, bei bestehender Besiedlung sicher sehr viel größer ist als bei einer Häufigkeit in der Einrichtung, in der der Patient oder die Patientin behandelt wird. Diese wäre schon eine Indikation. Das haben wir Gott sei Dank in Deutschland nicht. Ich hoffe sehr, dass es auch nicht dazu kommt. Für die teils sehr bedrückenden Resistenzverhältnisse in griechischen Kliniken ist Deutschland Gott sei Dank weder zuständig noch verantwortlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Molitor. – Hintergrund meiner Fragestellung sind nicht die paar Tausend Euro, die ein Reserveantibiotikum kostet, sondern die Frage, ob wir uns damit den Reservestatus kaputt machen. Die Patientengruppen, die Sie erwähnen, selbstredend – Gerade am Anfang haben wir bei den CAR-T-Zellen durch unerwünschte Ereignisse anderer Art jede Menge Patienten verloren, wo ich gesagt habe, das ist nicht nur bitter für die Patienten, sondern auch für das System. Das ist eine Lose-Lose-Situation, auch für die Kliniker, die sehr große Hoffnungen haben. Mir geht es um die Frage: Was richten wir bezogen auf andere Patienten mit Infektionen an, indem wir wieder Resistenzentwicklungen befördern. – Jetzt habe ich Herrn Professor Weigand, der sich dazu gemeldet hat.

Herr Prof. Dr. Weigand (Universitätsklinikum Heidelberg): Ich darf den Ball, glaube ich, hier auch aufnehmen. Man muss fragen, wie wir normal vorgehen würden. Ich glaube, Herr Molitor hat schon gesagt, wir reden hier über den septischen Patienten oder den septischen Schockpatienten mit Sterblichkeiten von 10, 40 Prozent oder mehr. Wenn wir zum Beispiel eine rektale Besiedlung mit einem E. coli mit einem Resistenzmuster haben und der Patient hat eine abdominale Sepsis, dann würden wir in jedem Fall das Resistenzmuster in unsere kalkulierte Therapie inkludieren, wenn wir den therapieren. Ebenso, wenn wir zum Beispiel eine MRSA-Besiedlung im Nasen-Rachen-Raum haben, wenn wir das aus der PCR wissen und der Patient eine Pneumonie hat, dann würden wir in jedem Fall erst einmal den MRSA mit therapieren. Dann gibt es vielleicht einen Fall, in dem jemand rektal besiedelt ist, ich sage einmal etwas anderes, eine VRE, und bekommt dann eine Pneumonie, dann würden wir das nicht machen.

Das heißt, es hängt auch davon ab, wo die Besiedlung, wo der Keim ist. Dann würde ich die Raten deutlich höher setzen als Herr Molitor. Dann sind wir, glaube ich, zum Beispiel bei 50 Prozent oder 40 Prozent, bei denen der Patient den Keim hat. Ich glaube, für Nasen-Rachen-Raum-Besiedlungen mit MRSA und nachfolgender MRSA-Pneumonie sind wir in dem Bereich von 30, 50 Prozent, dass wir dann mit dem gleichen Keim herauskommen. Dann kann man es sich nicht leisten, diesen Patienten im Rahmen von einem septischen Schock nicht zu therapieren.

Wenn man ehrlich ist, Herr Hecken, so häufig ist das nicht. Wir bekommen in Heidelberg Patienten aus dem Ausland, wir haben sehr lange besiedelte Patienten gehabt. Patienten, die dieses Resistenzmuster aufweisen und die wir dann so behandeln, das sind einfach nicht viele. Das wissen wir, weil wir bisher mit der Hilfskonstruktion, zum Beispiel Ceftazidim/Avibactam/Aztreonam, auch in solchen Fällen schon gearbeitet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Weigand. – Ich öffne die Runde für Fragen, Anmerkungen. Frau Ludwig vom GKV-SV, bitte.

Frau Dr. Ludwig: Ich habe eine bzw. zwei zusammenhängende Fragen an die klinischen Stellungnehmer. Wir haben jetzt schon eine Reihe von G-BA-Reserveantibiotika. Ich möchte Sie fragen: Mit welchem der Reserveantibiotika ist diese neue Kombination am ehesten in Ihrem Wirkspektrum vergleichbar? In den Stellungnahmen wird teilweise Cefiderocol, – – Ceftazidim/Avibactam wurde eben genannt, auch Imipenem/Relebactam/Cilastatin.

Direkt die Anschlussfrage wäre: Sehen Sie spezifische Vorteile oder auch Nachteile, oder ist es einfach gut, eine weitere Substanz zur Auswahl zu haben, je nachdem, welchen Erreger man vorliegen hat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Ludwig. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Weigand, bitte.

Herr Prof. Dr. Weigand (Universitätsklinikum Heidelberg): Das betrifft auch ein wenig meine Stellungnahme. Ich glaube, der erste Vergleichspartner wäre das Cefiderocol, weil beides gegen die Metallo-Beta-Lactamasen wirkt. Fangen wir grundsätzlich so an: Was ist die Best Available Therapie? Dort gehen vielleicht noch Colistin oder Aminoglykoside, die man aber eigentlich als Monotherapie nicht einsetzt, die beide doch deutlich nephrotoxisches und neurotoxisches Potenzial aufweisen.

Cefiderocol hat sicherlich bei Metallo-Beta-Lactamasen grundsätzlich ein vergleichbares Spektrum. Allerdings gab es drei große Studien aus Deutschland, die die Resistenzen in vitro von Enterobacterales mit Metallo-Beta-Lactamasen verglichen haben. Da hat Cefiderocol irgendwie nur Sensitivität im Bereich von 60 bis 70 Prozent, wohingegen Aztreonam/Avibactam über 90 Prozent liegt. Das mag auch schon durch den Einsatz von Cefiderocol gewesen sein.

Das zweite, was man sagen muss: Wir hängen immer noch einer kleinen, ich sage einmal, Mehrsterblichkeit, wie man das auch nennen will, Übersterblichkeit bei Cefiderocol in der CREDIBLE-Studie nach. Es gibt viele Gründe, dass das vielleicht vom Studiendesign her schwierig war, also Cefiderocol versus Best Available Therapy. Aber auf dem ECCMID wurden schon die Daten von der GAMECHANGER-Studie gezeigt. Das ist die Nachfolgestudie mit Cefiderocol mit dem Zielspektrum. Auch dort kommt wieder ein wenig mehr Sterblichkeit heraus. Wir können das im Moment nicht erklären.

Ich möchte Cefiderocol in keiner Weise schlechtmachen. Es ist ein gutes Antibiotikum, das wir brauchen. Aber es gibt absolute Gründe, warum wir jetzt Aztreonam/Avibactam auf jeden Fall brauchen: erstens aus der Resistenz und weil wir dort diese Beobachtung bei schwer kranken Patienten nicht machen. Ob die dann real ist oder nicht, das weiß ich nicht. Da bräuchte man sicher größere Patientenkollektive.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Weigand. – Herr Molitor, bitte.

Herr Dr. Molitor (Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie): Es ist an dieser Stelle zu ergänzen – ich kann mich Herrn Weigand nur anschließen –, dass die Empfindlichkeitsprüfung für das Cefiderocol problematisch ist. Die Empfindlichkeitsprüfung in den gängigen Automaten ist nicht möglich, weil das Cefiderocol ein siderophores Antibiotikum ist und Eisen transportiert. Die Wirksamkeit hängt von der Eisenkonzentration im Milieu ab. Die Eisenkonzentration ist in den gängigen Empfindlichkeitsbestimmungsmedien leider nicht definiert und liegt über dem physiologischen Niveau.

Deshalb ist der Ablauf beim Cefiderocol typischerweise: Wir sehen in der Empfindlichkeitsbestimmung einen sehr resistenten Erreger und testen dann das Cefiderocol hinterher. Da verlieren wir aber noch mal acht, zwölf bis 24 Stunden Zeit. Beim Aztreonam/Avibactam ist damit zu rechnen, dass die Empfindlichkeitsbestimmung in den

gängigen Automaten möglich wird. Das heißt, hier ergibt sich ein Zeitvorteil. Dafür kann das Cefiderocol nichts, aber es ist dennoch ein Vorteil für das Aztreonam/Avibactam, wenn er sich denn realisiert, das heißt, wenn die Hersteller uns entsprechend versorgen. Das haben sie für die anderen Reserveantibiotika aber inzwischen gemacht. Von daher ist auch das ein klares Plus für die Substanz, die die Hoffnung mit sich bringt, noch besser gegen die Metallo-Beta-Lactamase aktiven Bakterien wirksamer zu sein, als das Cefiderocol.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Doktor Molitor. – Frau Ludwig, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Dr. Ludwig: Nein, diese Frage ist beantwortet. Ich habe noch eine kurze Frage an den pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Dr. Ludwig: Ich habe eine Frage zu den Patientenzahlen. Sie haben eine Patientenzahl von 2.170 Patientinnen und Patienten für die Patienten mit Gram-negativen Erregern mit begrenzten Behandlungsoptionen angegeben. Für diese anderen Anwendungsgebiete haben Sie auch noch Patientenzahlen vorgelegt. Aber die sehen Sie, wenn ich das richtig verstanden habe, nicht zusätzlich, sondern bereits vom ersten AWG umfasst, sodass das dann die finale Patientenzahl wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Trescher, bitte.

Frau Dr. Trescher (Pfizer): Genau, das haben Sie richtig verstanden. Wir haben das Anwendungsgebiet A, die last treatment options, die begrenzten Behandlungsoptionen mit 2.170 Patienten abgeleitet. Darin enthalten sind schon die anderen Anwendungsgebiete cIAI, cUTI und HAP/VAP. Die kommen nicht dazu, die sind schon inkludiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Ludwig, das war es? – Okay. Weitere Fragen, bitte. – Das sehe ich nicht. Wer möchte für den pU zum Abschluss ein Resümee ziehen? – Herr Kürschner, bitte.

Herr Kürschner (Pfizer): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Vielen herzlichen Dank für die spannende Diskussion. In der vergangenen knappen halben Stunde ging es insbesondere um die qualitätsgesicherte Anwendung und den Einsatz von Aztreonam/Avibactam in der klinischen Praxis. Es wurde deutlich, dass mit dem Reserveantibiotikum Aztreonam/Avibactam eine dringend benötigte, neue wirksame Therapieoption zur Verfügung steht, die einen maßgeblichen Beitrag zur Verbesserung der Versorgung leistet. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team, also den pharmazeutischen Unternehmer. Herzlichen Dank auch an unsere Experten. Es ist immer wieder faszinierend, wir machen viele Arzneimittel, aber diese Reserveantibiotika und was sich da alles an Wirkmechanismen abspielt, das fasziniert mich immer wieder. Man muss zu Beginn des Jahres auch Freude haben, also herzlichen Dank, dass Sie uns das so erklärt haben. Wir können damit diese Anhörung beenden. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag und ein frohes neues Jahr. Das hatte ich am Anfang vergessen. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 15:01 Uhr