

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cefiderocol (Fetroja[®])

Shionogi GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 02.11.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Wirkmechanismus von Beta-Laktam Antibiotika.....	7
Abbildung 2: Strukturformel von Cefiderocol	8
Abbildung 3: Zelleintritt und Wirkmechanismus von Cefiderocol.....	9
Abbildung 4: Wirksamkeit von Cefiderocol trotz Porinkanal-Mutationen, Beta-Laktam-Hydrolyse und/oder erhöhter Expression und Aktivität von Effluxpumpen.....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
<i>A. baumannii</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
AmpC	AmpC Beta-Laktamase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EPAR	European Public Assessment Report
ESBL	<i>Extended-spectrum</i> Beta-Laktamasen
IMP	“aktiv gegen Imipenem” Carbapenemase
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> Carbapenemase
NDM	New Delhi Metallo-Beta-Laktamase
OXA	Oxacillinase
PBP	Penicillin-bindende Proteine
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PZN	Pharmazentralnummer
<i>S. maltophilia</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
VIM	Verona-Integron-Metallo-Beta-Laktamase
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Cefiderocol
Handelsname:	Fetroja®
ATC-Code:	J01DI04

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16325862	EU/1/20/1434/001	1 g pro Durchstechflasche	10 Durchstechflaschen

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Cefiderocol ist das erste zugelassene Siderophor-Antibiotikum, welches die Eigenschaften eines Siderophors mit denen eines Cephalosporins vereint. Cefiderocol wirkt gegen aerobe gramnegative Bakterien und deckt somit auch die besonders gefährlichen hochresistenten Bakterien(-gruppen) ab. Diese hochresistenten Bakterien(-gruppen) wurden laut Prioritätenliste der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als kritisch eingestuft und verlangen besondere Dringlichkeit bei der Entwicklung neuer antibakterieller Wirkstoffe (WHO 2017). Dabei handelt es sich um die folgenden gramnegativen Bakterien(-gruppen):

- Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*),
- Carbapenem-resistente *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), und
- Carbapenem-resistente und gegen Cephalosporine der dritten Generation resistente *Enterobacterales*.

Cefiderocol ist bei circa 82 % der Carbapenem-resistenten *Enterobacterales* und circa 98 % der Carbapenem-resistenten *P. aeruginosa* Stämmen wirksam und hat damit eine bessere Wirksamkeit als andere, neuere Reserveantibiotika im Anwendungsgebiet (Longshaw et al. 2020).

Bei in Deutschland vorkommenden Stämmen dieser genannten Bakterien(-gruppen) erzielt Cefiderocol mit circa 95 % eine bessere *in vitro*-Wirksamkeit als andere, u. a. neuere Reserveantibiotika im Anwendungsgebiet (Kresken et al. 2020). Zusätzlich demonstriert Cefiderocol starke antibakterielle Aktivität gegen den multiresistenten *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*), einen neu aufkommenden Krankenhauskeim mit intrinsischer Carbapenem-Resistenz und einem schweren Infektionsverlauf mit einer hohen Letalität (Brooke 2012; Singhal et al. 2017), sowie gegen *Burkholderia cepacia*, einem zunehmend problematischen, opportunistischen Krankheitserreger mit einigen intrinsischen Resistenzen (Mahenthiralingam et al. 2005; Pegues 2015; Karlowisky et al. 2019). Insbesondere bei Carbapenem-resistenten *P. aeruginosa* und Carbapenem-resistenten *A. baumannii* Isolaten sowie bei Erregern mit Metallo-Beta-Laktamasen als Resistenzmechanismus weist Cefiderocol eine höhere *in vitro*-Aktivität auf als die alternativ verfügbaren Antibiotika wie beispielsweise Ceftolozan/ Tazobactam, Ceftazidim/ Avibactam oder Meropenem (Hsueh et al. 2018).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Seit den 1980er Jahren ist Cefiderocol das erste zugelassene Antibiotikum mit einem neuartigen, verbesserten Wirkprinzip (WHO 2014). Das einzigartige Wirkprinzip von Cefiderocol beruht auf seinem innovativen Zelleintrits- und Wirkmechanismus (Sato und Yamawaki 2019). Alle anderen zuletzt zugelassenen Antibiotika basieren auf den bekannten, herkömmlichen Wirkmechanismen wie Kombinationen aus Beta-Laktam-Antibiotika und Beta-Laktamaseinhibitoren (z. B. Ceftolozan/ Tazobactam, Ceftazidim/ Avibactam, Imipenem/ Cilastatin/ Relebactam, Meropenem/ Vaborbactam) oder Tetracyclinen (z. B. Eravacyclin) (EMA 2021).

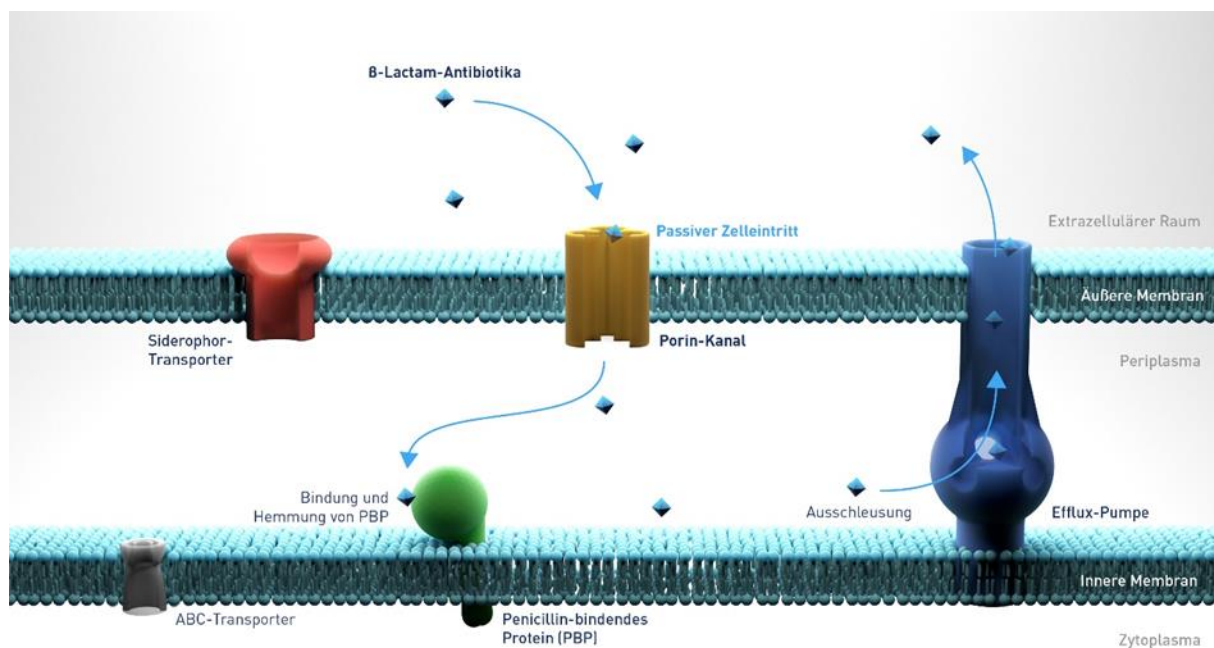


Abbildung 1: Wirkmechanismus von Beta-Laktam Antibiotika

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf Wu et al. 2020

Cefiderocol ist ein Siderophor-Cephalosporin, bestehend aus einem Cephalosporin mit den Eigenschaften der etablierten Cephalosporine und einem Siderophor-Anteil. Dieser besteht aus einer Katechol-Gruppe, die an der 3'-Position anhängt (siehe Abbildung 2).

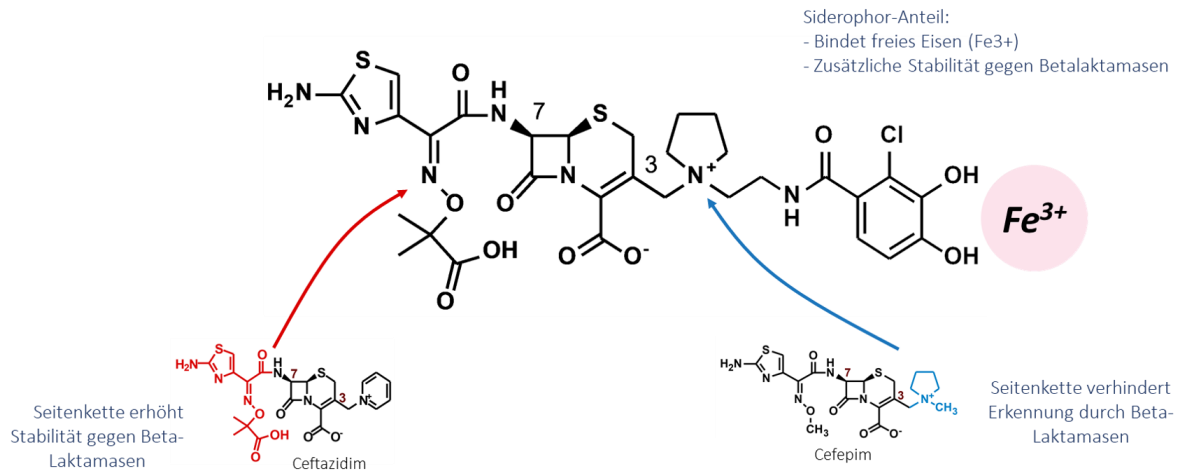


Abbildung 2: Strukturformel von Cefiderocol

Quelle: in Anlehnung an Sato und Yamawaki 2019

Cefiderocol ist damit in seiner Kombination einzigartig. Die Struktur der Cephalosporin-Gruppe umfasst große Teile der Antibiotika Ceftazidim und Cefepim. Beide gehören zur Klasse der Beta-Laktame (Jean et al. 2019; Zhanel et al. 2019). Genau wie andere Beta-Laktame bindet Cefiderocol Penicillin-bindende Proteine (PBP), die für die Peptidoglykansynthese essenziell sind (siehe Abbildung 1). Peptidoglykan ist ein wesentlicher Bestandteil der bakteriellen Zellwand, die der Stabilisierung des Bakteriums gegen den osmotischen Druck dient. Durch die Bindung von Cefiderocol an PBP 3 wird die Peptidoglykansynthese inhibiert, woraufhin die Bakterien absterben (Sato und Yamawaki 2019). Durch die Ähnlichkeit zu etablierten Cephalosporinen zeigt Cefiderocol ein vergleichbares Verträglichkeitsprofil und folglich eine gute Verträglichkeit (Portsmouth et al. 2018; Zhanel et al. 2019; Bassetti et al. 2020; Shionogi 2020; Wunderink et al. 2020).

Neben der Katechol-Gruppe verfügt Cefiderocol an der 3'-Position über eine Pyrrolidinium-Gruppe sowie an der 7'-Position über eine quartäre Ammonium-Einheit, die zusammen zur erhöhten Stabilität gegenüber Beta-Laktamasen beitragen (siehe Abbildung 2). Im Gegensatz zu etablierten Cephalosporinen weist Cefiderocol dadurch eine hohe Stabilität gegen eine Vielzahl an Beta-Laktamasen einschließlich AmpC-, Metallo- und Serin-Carbapenemasen, inklusive der sogenannten *extended-spectrum* Beta-Laktamasen (ESBL), auf (Hancock und Bellido 1996; Craig und Andes 2015; Ito et al. 2015; Ito-Horiyama et al. 2016; Ito et al. 2018; Zhanel et al. 2019). Diese erhöhte Stabilität und vor allem die Stabilität gegen Metallo-Beta-Laktamasen sind entscheidende Unterschiede zu anderen Antibiotika.

Siderophore hingegen sind eisenbindende Verbindungen, die von Bakterien freigesetzt und zur Eisenaufnahme genutzt werden. Das Eisen ist ein essenzieller Faktor für das Zellwachstum der Bakterien bzw. für das Bakterium überlebenswichtig. Daher schafft der Körper während einer Infektion ein eisenarmes Milieu im menschlichen Körper, indem der verfügbare Eisenspiegel aktiv vom menschlichen Immunsystem herunter reguliert wird. Die Deregulation durch das Immunsystem wird durch die Ausschüttung von körpereigenen, eisenbindenden Proteinen wie dem Laktoferrin initiiert (Anderson et al. 2012; Page 2019). Bakterien reagieren auf diese

Immunantwort, indem Gene, die in den Eisenstoffwechsel eingreifen, aktiviert werden. Durch die Aktivierung werden u. a. vermehrt Eisentransportkanäle exprimiert. Ebenso wird die Produktion der Siderophore hochreguliert und vermehrt Siderophore von den Bakterien in die Umgebung abgegeben. Diese Siderophore konkurrieren mit den menschlichen Laktoferrinen um das freie Eisen und binden es mit einer höheren Affinität in einem Eisen-Chelat-Komplex. Dieser Eisen-Chelat-Komplex wird bei den gramnegativen Bakterien anschließend über spezifische Eisentransporter aktiv in den periplasmatischen Raum transportiert (siehe Abbildung 3) (Krewulak und Vogel 2008; Page et al. 2010; Skaar 2010; Wilson et al. 2016; Kong et al. 2019).

Cefiderocol imitiert ein bakterielles Siderophor und wird mit diesem – wie ein Trojanisches Pferd – über die bakteriellen Eisentransporter in den periplasmatischen Raum des Bakteriums befördert (siehe Abbildung 3) (Buchanan 2005; Möllmann et al. 2009; Bonomo 2019; Kong et al. 2019).

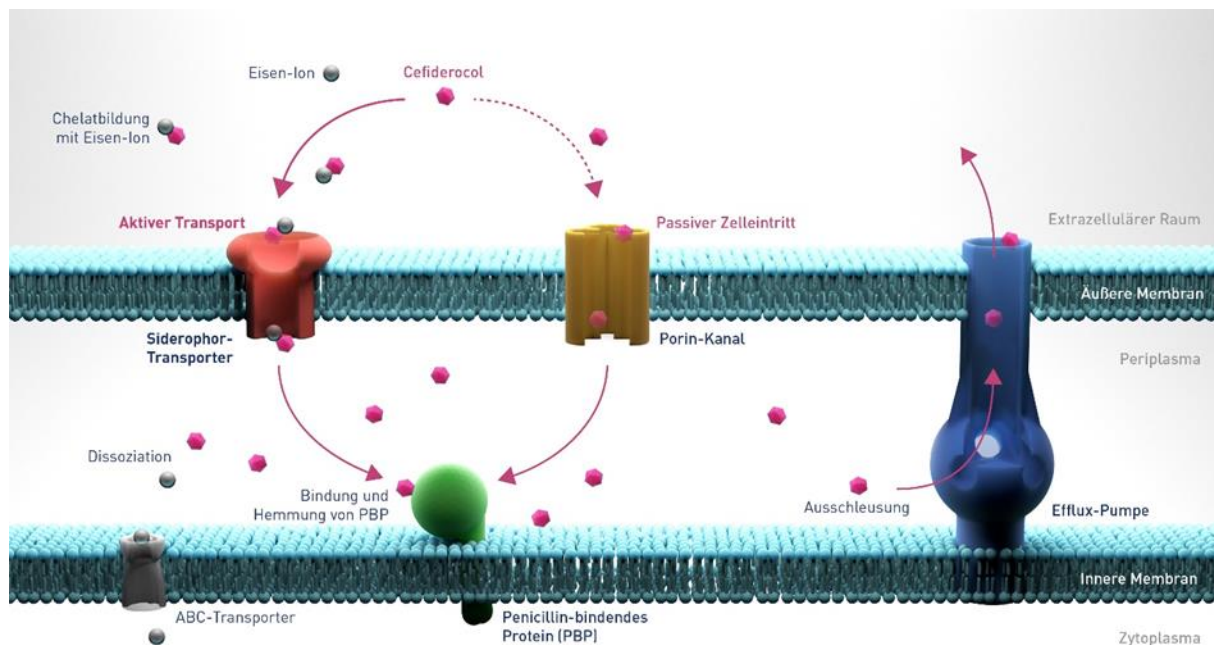


Abbildung 3: Zelleintritt und Wirkmechanismus von Cefiderocol

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf Wu et al. 2020

Im periplasmatischen Raum dissoziiert Cefiderocol von dem Eisen und gelangt an den Wirkort und kann dort an das PBP 3 binden (Buchanan 2005; Möllmann et al. 2009; Bonomo 2019; Kong et al. 2019).

Durch seinen neuen und besonderen Zelleintrittsmechanismus erreicht Cefiderocol eine effiziente Penetration der äußeren Zellmembran und überwindet die drei häufigsten Resistenzmechanismen gramnegativer Bakterien. Die drei häufigsten Resistenzmechanismen resultieren aus herunterregulierten oder mutierten Porinkanälen, einer erhöhten Expression oder Aktivität von Effluxpumpen oder einer Hydrolyse durch Beta-Laktamasen (Sato und Yamawaki 2019; Zhanel et al. 2019).

Die drei wichtigsten Resistenzmechanismen (siehe Abbildung 4), die Cefiderocol durch seine besondere Struktur und des sich daraus ergebenden neuen und einzigartigen Zelleintrittsmechanismus überwindet, werden im Folgenden kurz charakterisiert:

1. Herunterregulierte oder mutierte Porinkanäle

Herunterregulierte oder mutierte Porinkanäle sind ein wichtiger Teil der Resistenzmechanismen von Bakterien gegen Antibiotika (Delcour 2009). Damit verhindern oder minimieren Bakterien die passive Diffusion von Substanzen in den periplasmatischen Raum (Penetrationsresistenz). Anders als andere Antibiotika ist Cefiderocol jedoch nicht alleine auf die passive Diffusion über Porinkanäle in den periplasmatischen Raum beschränkt. Durch die aktive Aufnahme über bakterielle Eisentransporter gelangt Cefiderocol effektiv in die Zelle, auch wenn die Porinkanäle herunterreguliert werden oder mutiert sind. Es konnte gezeigt werden, dass Cefiderocol trotz Mutationen in Porinkanälen keine klinisch relevante Einschränkung in der Wirksamkeit aufwies (Ito et al. 2017b; Sato und Yamawaki 2019).

2. Erhöhte Expression von Effluxpumpen

Sind Antibiotika einmal in den periplasmatischen Raum vorgedrungen, werden sie häufig über eine erhöhte Expression und/oder Aktivität von Effluxpumpen direkt wieder hinausgepumpt (siehe Abbildung 4) (Blair und Piddock 2016). Bei Hochregulation der Efflux-Pumpen kann Cefiderocol erneut über das aktive Transportsystem in die Zelle transportiert, werden, so dass einer Effluxpumpen-bedingten Resistenz erfolgreich entgegengewirkt werden kann. Selbst die von *P. aeruginosa* exprimierte Effluxpumpe MexAB-OprM, die dem Bakterium Multiresistenz verleiht, führt nicht zu einer sinkenden *in-vitro* Aktivität von Cefiderocol (Ito et al. 2017a; Hsueh et al. 2018; Ito et al. 2018).

3. Beta-Laktamasen

Beim dritten, weit verbreiteten und sehr effektiven Resistenzmechanismus handelt es sich um die Hydrolyse durch bakterielle Beta-Laktamasen einschließlich der Carbapenemasen. Durch die Hydrolyse des Beta-Laktam-Rings kann das Beta-Laktam Antibiotikum nicht mehr an das PBP binden und wird dadurch unwirksam. Dieser Resistenzmechanismus stellt die klinische Behandlung vor große Probleme. Die Stabilität von Cefiderocol gegen Hydrolyse sowohl durch Metallo- als auch Serin-Beta-Laktamasen ist besonders und hebt es deutlich von den anderen Cephalosporinen inklusive der neuen Kombinationsprodukte aus Beta-Laktamen und Beta-Laktamase-Inhibitoren wie beispielsweise Ceftolozan/ Tazobactam oder Ceftazidim/ Avibactam ab (Hsueh et al. 2018; Jean et al. 2019). Vor allem die Seitenketten an der 3'- und 7'-Position sowie die Katechol-Gruppe erhöhen die Stabilität gegenüber Beta-Laktamasen (Hancock und Bellido 1996; Ito-Horiyama et al. 2016).

Aufgrund dieser hohen Stabilität wirkt Cefiderocol *in vitro* antibakteriell trotz folgender Carbapenemasen (Ito-Horiyama et al. 2016):

- *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) Carbapenemase (KPC),
- Oxacillinase (OXA)
- New Delhi Metallo-Beta-Laktamase (NDM),

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Verona-Integron-Metallo-Beta-Laktamase (VIM),
- “aktiv gegen Imipenem” Carbapenemase (IMP)

Detaillierte Daten zur Prävalenz dieser Carbapenemasen in Deutschland können Modul 3 des vorliegenden Dossiers entnommen werden (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2).

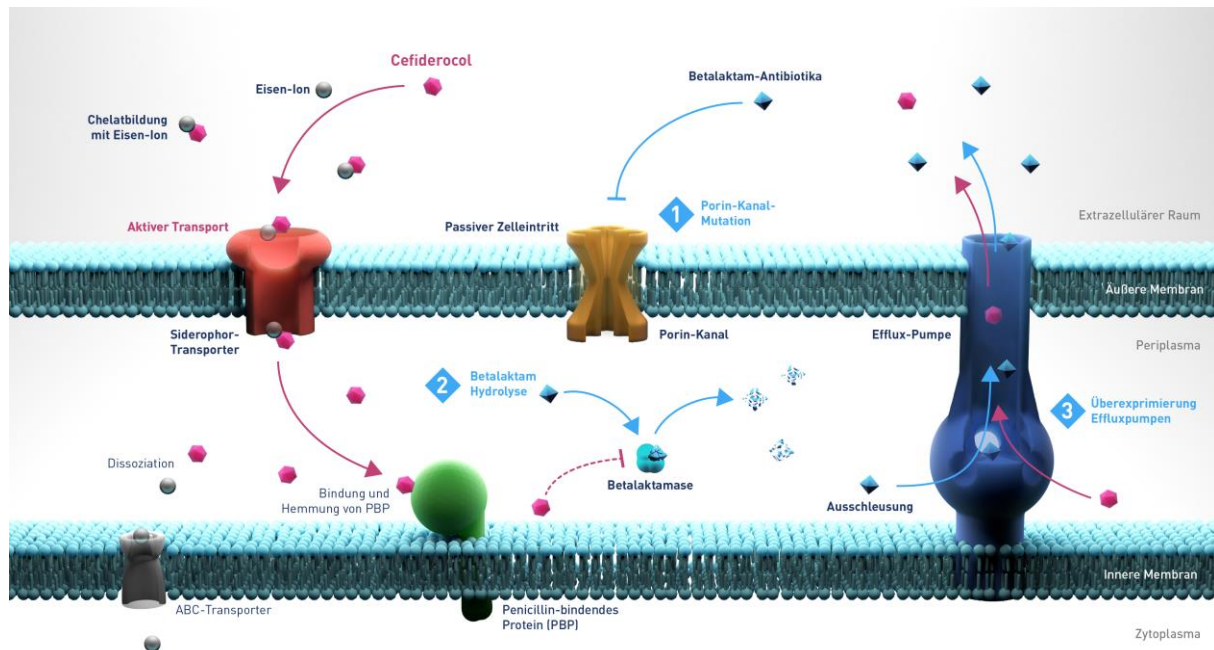


Abbildung 4: Wirksamkeit von Cefiderocol trotz Porinkanal-Mutationen, Beta-Laktam-Hydrolyse und/oder erhöhter Expression und Aktivität von Effluxpumpen
Quelle: Eigene Darstellung basierend auf Wu et al. 2020

Zusammenfassung

Cefiderocol ist ein Siderophor-Antibiotikum mit einem besonderen, innovativen Zelleintrittsmechanismus, das sich das Konzept des Trojanischen Pferds zu Nutze macht.

Die besondere Molekülstruktur von Cefiderocol erleichtert den Zugang von Cefiderocol in den periplasmatischen Raum gramnegativer Bakterien. Der Siderophor-Anteil bindet an Eisenmoleküle, so dass Cefiderocol aktiv über bakterielle Eisentransporter in den periplasmatischen Raum des Bakteriums transportiert wird. Dieser aktive Transport in die bakterielle Zelle trägt dazu bei, dass die zwei wichtigsten Resistenzmechanismen, die herunterregulierten oder mutierten Porinkanäle sowie die erhöhte Expression und Aktivität von Effluxpumpen, überwunden werden können. Zudem konnte in klinischen Studien gezeigt werden, dass sich Cefiderocol als sehr stabil gegenüber dem Abbau durch Beta-Laktamasen, dem dritten bedeutenden Resistenzmechanismus von gramnegativen Bakterien, einschließlich der besonders problematischen Metallo-Beta-Laktamasen erweist.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Insgesamt hat Cefiderocol dadurch eine – im Vergleich zu Carbapenemen, Kombinationen von Beta-Laktam-Antibiotika/ Beta-Laktamase-Inhibitoren und Cephalosporinen der neueren Generationen – deutlich höhere antibakterielle Aktivität. Im periplasmatischen Raum hemmt der Cephalosporin-Anteil von Cefiderocol die bakterielle Zellwandsynthese und führt somit zum bakteriellen Zelltod. Durch die Ähnlichkeit zu etablierten Cephalosporinen zeigt Cefiderocol ein vergleichbar günstiges Verträglichkeitsprofil.

Durch den neuartigen Zelleintrittsmechanismus und die erhöhte Stabilität gegenüber Beta-Laktamasen weist Cefiderocol eine hohe und breite *in vitro*-Aktivität gegen alle aeroben gramnegativen Bakterien auf. Die bakterizide Wirkung schließt die von der WHO identifizierten Krankheitserreger mit höchster Priorität wie die Carbapenem-resistenten und ESBL-produzierenden *Enterobacterales*, insbesondere *K. pneumoniae* und *Escherichia coli* (*E. coli*), Carbapenem-resistenten *A. baumannii* und *P. aeruginosa* sowie *S. maltophilia* mit ein.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungs erteilung	Kodierung im Dossier ^a
Fetroja [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Einsatz von Antibiotika sind zu berücksichtigen.	nein	23.04.2020	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Quelle, die für die Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegt wurde, ist die Fachinformation zu Cefiderocol (Fetcroja®) (Shionogi 2020).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben und die Information zum Zulassungsstatus von Cefiderocol wurden der Fachinformation und dem European Public Assessment Report (EPAR) entnommen (EMA 2020; Shionogi 2020). Die weitere verwendete Literatur wurde mittels einer orientierenden Recherche in der wissenschaftlichen Datenbank Medline (über PubMed, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) und einer Freihandsuche im Internet identifiziert.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Anderson C. P., Shen M., Eisenstein R. S. und Leibold, Elizabeth A. 2012. *Mammalian iron metabolism and its control by iron regulatory proteins*. *Biochimica et biophysica acta* 1823 (9), S. 1468–1483.
2. Bassetti M., Echols R., Matsunaga Y., Ariyasu M., Doi Y., Ferrer R., Lodise T. P., Naas T., Niki Y., Paterson D. L., Portsmouth S., Torre-Cisneros J., Toyozumi K., Wunderink R. G. und Nagata, Tsutae D. 2020. *Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial*. *The Lancet. Infectious diseases* 21 (2), S. 226–240.
3. Blair J. M. A. und Piddock, Laura J. V. 2016. *How to Measure Export via Bacterial Multidrug Resistance Efflux Pumps*. *mBio* 7 (4), S. e00840-16.
4. Bonomo R. A. 2019. *Cefiderocol: A Novel Siderophore Cephalosporin Defeating Carbapenem-resistant Pathogens*. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 69 (Supplement 7), S. 519-520.
5. Brooke J. S. 2012. *Stenotrophomonas maltophilia: an emerging global opportunistic pathogen*. *Clinical microbiology reviews* 25 (1), S. 2–41.
6. Buchanan S. K. 2005. *Bacterial metal detectors*. *Molecular microbiology* 58 (5), S. 1205–1209.
7. Craig W. A. und Andes D. R. 2015. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases: Chapter 21. Cephalosporins*. Elsevier/Saunders, Philadelphia, PA, S. 1 Online-Ressource.
8. European Medicines Agency (EMA) 2020. *Fetroja[®] Produktinformation: EPAR ANHANG I: ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fetroja-epar-product-information_de.pdf, abgerufen am: 20.09.2021.
9. European Medicines Agency (EMA) 2021. *Medicines Search: Human - Bacterial Infections*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/search_api_aggregation_ema_atc_code_name/J01/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/search_api_aggregation_ema_therapeutic_area_name/Bacterial%20Infections, abgerufen am: 20.09.2021.
10. Hancock R. E. und Bellido, F. 1996. *Antibacterial in vitro activity of fourth generation cephalosporins*. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)* 8 Suppl 2 (8), S. 31–36.
11. Hsueh S.-C., Lee Y.-J., Huang Y.-T., Liao C.-H., Tsuji M. und Hsueh, Po-Ren 2018. *In vitro activities of cefiderocol, ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam and other comparative drugs against imipenem-resistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii, and Stenotrophomonas maltophilia, all associated with bloodstream infections in Taiwan*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 74 (2), S. 380–386.

12. Ito A., Ishibashi N., Kitanishi K., Osaki H., Sato T., Tsuji M. und Yamano, Yoshinori 2017a. *Contribution of chelating ability with iron(III) and the utilization of iron transporters through the outer membrane to the in vitro activity of Cefiderocol (S-649266) against Pseudomonas aeruginosa*. Verfügbar unter: Nicht verfügbar, abgerufen am: 20.04.2020.
13. Ito A., Kohira N., Bouchillon S. K., West J., Rittenhouse S., Sader H. S., Rhomberg P. R., Jones R. N., Yoshizawa H., Nakamura R., Tsuji M. und Yamano, Yoshinori 2015. *In vitro antimicrobial activity of S-649266, a catechol-substituted siderophore cephalosporin, when tested against non-fermenting Gram-negative bacteria*. The Journal of antimicrobial chemotherapy 71 (3), S. 670–677.
14. Ito A., Sato T., Ota M., Takemura M., Nishikawa T., Toba S., Kohira N., Miyagawa S., Ishibashi N., Matsumoto S., Nakamura R., Tsuji M. und Yamano, Yoshinori 2018. *In Vitro Antibacterial Properties of Cefiderocol, a Novel Siderophore Cephalosporin, against Gram-Negative Bacteria*. Antimicrobial agents and chemotherapy 62 (1), S. 1–11.
15. Ito A., Toba S., Nishikawa T., Kohira N., Sato T., Tsuji M. und Yamano, Yoshinori 2017b. *Contribution of active iron transporters and binding ability to penicillin binding proteins of cefiderocol (S-649266) to its antibacterial/bactericidal activity against Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli*. Verfügbar unter: Nicht verfügbar, abgerufen am: 12.11.2019.
16. Ito-Horiyama T., Ishii Y., Ito A., Sato T., Nakamura R., Fukuhara N., Tsuji M., Yamano Y., Yamaguchi K. und Tateda, Kazuhiro 2016. *Stability of Novel Siderophore Cephalosporin S-649266 against Clinically Relevant Carbapenemases*. Antimicrobial agents and chemotherapy 60 (7), S. 4384–4386.
17. Jean S.-S., Hsueh S.-C., Lee W.-S. und Hsueh, Po-Ren 2019. *Cefiderocol: a promising antibiotic against multidrug-resistant Gram-negative bacteria*. Expert review of anti-infective therapy 17 (5), S. 307–309.
18. Karlowsky J. A., Hackel M. A., Tsuji M., Yamano Y., Echols R. und Sahn, Daniel F. 2019. *In Vitro Activity of Cefiderocol, a Siderophore Cephalosporin, Against Gram-Negative Bacilli Isolated by Clinical Laboratories in North America and Europe in 2015-2016: SIDERO-WT-2015*. International journal of antimicrobial agents 53 (4), S. 456–466.
19. Kong H., Cheng W., Wei H., Yuan Y., Yang Z. und Zhang, Xiaojian 2019. *An overview of recent progress in siderophore-antibiotic conjugates*. European journal of medicinal chemistry 182 (15.11.2019), S. 111615.
20. Kresken M., Korte-Berwanger M., Gatermann S. G., Pfeifer Y., Pfennigwerth N., Seifert H. und Werner, Guido 2020. *In vitro activity of cefiderocol against aerobic Gram-negative bacterial pathogens from Germany*. International journal of antimicrobial agents 56 (4), S. 106128.
21. Krewulak K. D. und Vogel, Hans J. 2008. *Structural biology of bacterial iron uptake*. Biochimica et biophysica acta 1778 (9), S. 1781–1804.
22. Longshaw C., Manissero D., Tsuji M., Echols R. und Yamano, Yoshinori 2020. *In vitro activity of the siderophore cephalosporin, cefiderocol, against molecularly characterized, carbapenem-non-susceptible Gram-negative bacteria from Europe*. JAC-Antimicrobial Resistance 2 (3), S. 1–13.

23. Mahenthiralingam E., Urban T. A. und Goldberg, Joanna B. 2005. *The multifarious, multireplicon Burkholderia cepacia complex*. Nature reviews. Microbiology 3 (2), S. 144–156.
24. Möllmann U., Heinisch L., Bauernfeind A., Köhler T. und Ankel-Fuchs, Dorothe 2009. *Siderophores as drug delivery agents: application of the "Trojan Horse" strategy*. Biometals : an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine 22 (4), S. 615–624.
25. Page M. G. P. 2019. *The Role of Iron and Siderophores in Infection, and the Development of Siderophore Antibiotics*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 69 (Supplement_7), S. S529-S537.
26. Page M. G. P., Dantier C. und Desarbre, Eric 2010. *In vitro properties of BAL30072, a novel siderophore sulfactam with activity against multiresistant gram-negative bacilli*. Antimicrobial agents and chemotherapy 54 (6), S. 2291–2302.
27. Pegues D. A. 2015. *Burkholderia cepacia complex*. Verfügbar unter: <http://www.antimicrobe.org/b19.asp#top>, abgerufen am: 05.10.2021.
28. Portsmouth S., van Veenhuizen D., Echols R., Machida M., Ferreira J. C. A., Ariyasu M., Tenke P. und Nagata, Tsutae Den 2018. *Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial*. The Lancet. Infectious diseases 18 (12), S. 1319–1328.
29. Sato T. und Yamawaki, Kenji 2019. *Cefiderocol: Discovery, Chemistry, and In Vivo Profiles of a Novel Siderophore Cephalosporin*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 69 (Supplement_7), S. S538-S543.
30. Shionogi GmbH (Shionogi) 2020. *Fachinformation Fetcroja: Stand April 2020*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 20.09.2021.
31. Singhal L., Kaur P. und Gautam, Vikas 2017. *Stenotrophomonas maltophilia: From trivial to grievous*. Indian journal of medical microbiology 35 (4), S. 469–479.
32. Skaar E. P. 2010. *The battle for iron between bacterial pathogens and their vertebrate hosts*. PLoS pathogens 6 (8), S. e1000949.
33. Wilson B. R., Bogdan A. R., Miyazawa M., Hashimoto K. und Tsuji, Yoshiaki 2016. *Siderophores in Iron Metabolism: From Mechanism to Therapy Potential*. Trends in molecular medicine 22 (12), S. 1077–1090.
34. World Health Organization (WHO) 2014. *Antimicrobial resistance: Global Report on Surveillance*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf;jsessionid=BFED7A57F05762CB031E06C1EDFCEBBC?sequence=1, abgerufen am: 20.09.2021.
35. Wu J. Y., Srinivas P. und Pogue, Jason M. 2020. *Cefiderocol: A Novel Agent for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Organisms*. Infectious diseases and therapy 9 (1), S. 17–40.
36. Wunderink R. G., Matsunaga Y., Ariyasu M., Clevenbergh P., Echols R., Kaye K. S., Kollef M., Menon A., Pogue J. M., Shorr A. F., Timsit J.-F., Zeitlinger M. und Nagata, Tsutae D. 2020. *Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the*

- treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial.* The Lancet. Infectious diseases 21 (2), S. 213–225.
37. Zhanel G. G., Golden A. R., Zelenitsky S., Wiebe K., Lawrence C. K., Adam H. J., Idowu T., Domalaon R., Schweizer F., Zhanel M. A., Lagace-Wiens P. R. S., Walkty A. J., Noreddin A., Lynch Iii J. P. und Karlowsky, James A. 2019. *Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin with Activity Against Carbapenem-Resistant and Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli.* Drugs 79 (3), S. 271–289.