



IQWiG-Berichte – Nr. 1288

**Cefiderocol
(Infektionen durch aerobe
gramnegative Erreger) –
Bewertung gemäß § 35a Abs. 1c SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G21-33
Version: 1.0
Stand: 09.02.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Cefiderocol (Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger) – Bewertung gemäß § 35a
Abs. 1c SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

04.11.2021

Interne Auftragsnummer

G21-33

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Helmut Ostermann, Klinikum der Universität München

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Dominik Schierbaum
- Christiane Balg
- Stefan Kobza
- Anja Schwalm

Schlagwörter

Cefiderocol, Gramnegative bakterielle Infektionen, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Cefiderocol, Gram-Negative Bacterial Infections, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Reserveantibiotika	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	11
3.2.1 Behandlungsdauer	11
3.2.2 Verbrauch	11
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	12
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	12
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	12
3.2.6 Versorgungsanteile	12
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	13
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	13
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	13
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	14
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	15
5 Literatur	16
Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Fälle in der GKV-Zielpopulation	13
Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Fall bezogen auf 1 Jahr.....	14

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Fälle in der GKV-Zielpopulation..... 5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
4MRGN	multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITS	Intensivstation
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
NRZ	Nationales Referenzzentrum
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
spp.	species pluralis

1 Hintergrund

Cefiderocol ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Cefiderocol ist ein Reserveantibiotikum im Sinne des § 35a Abs. 1c Satz 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V [1]. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) wurde daher von der Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V freigestellt [1].

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1c SGB V, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben

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

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Reserveantibiotika

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Reserveantibiotika. Sie wird u. a. auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

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

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

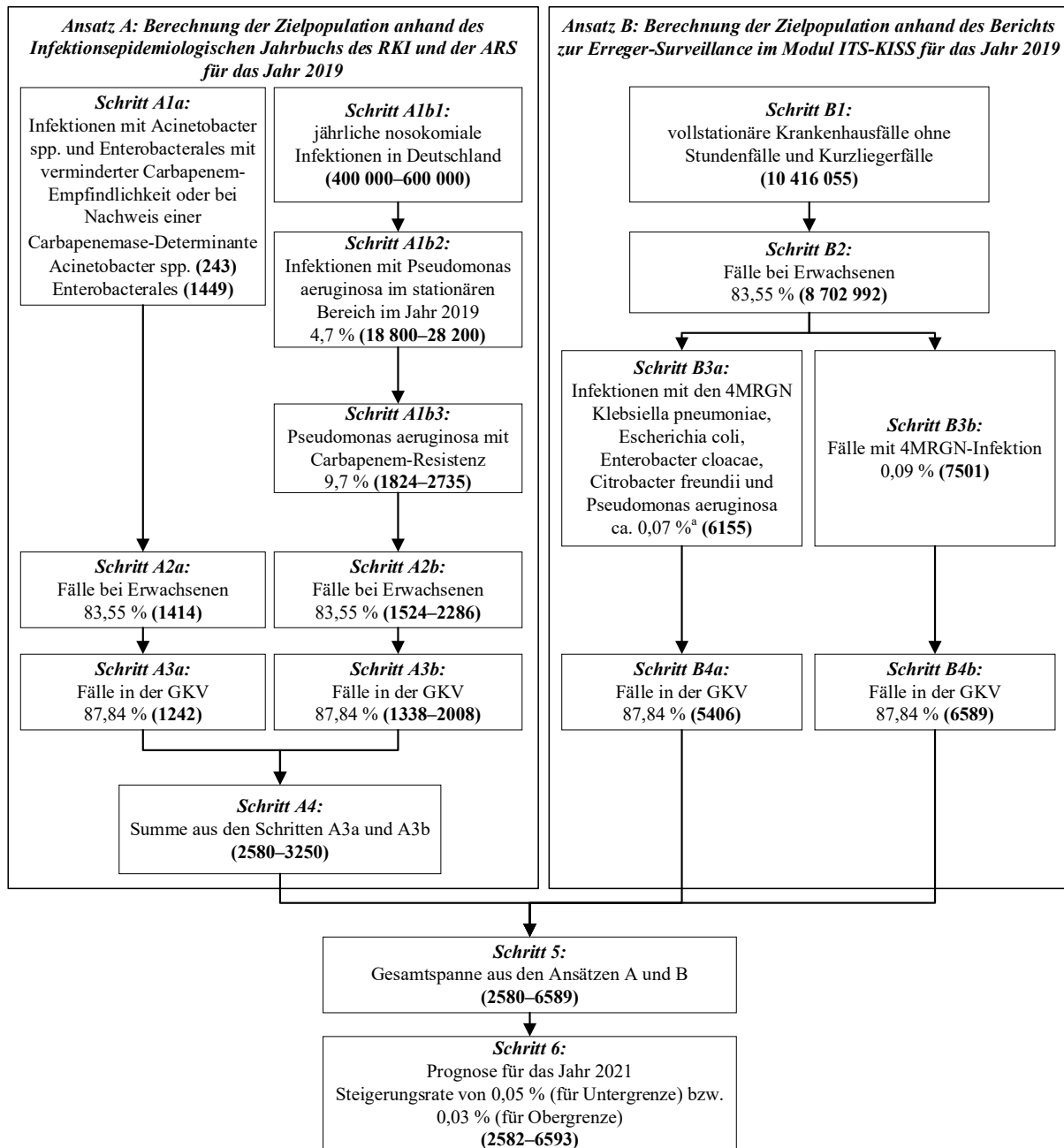
Der pU stellt die Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU gemäß der Fachinformation von Cefiderocol [3] als Erwachsene mit Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU beschreibt, dass sich die Herleitung der Zielpopulation nicht auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten bezieht, sondern auf die Anzahl von Fällen mit Infektion pro Jahr. Die Anzahl der Fälle ist nicht mit der Anzahl von Patientinnen und Patienten gleichzusetzen, da 1 Patientin oder 1 Patient mehrere Fälle innerhalb eines Jahres repräsentieren kann.

Der pU schätzt die Anzahl der Fälle in der GKV-Zielpopulation über verschiedene Ansätze, die jeweils mehrere Schritte umfassen und leitet daraus eine Spanne für die Anzahl der Fälle ab. Das Vorgehen des pU wird in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt und im Anschluss näher erläutert.



Angabe der Anzahl an Fällen für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU

4MRGN: multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen;

ARS: Antibiotika-Resistenz-Surveillance; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ITS: Intensivstation;

KISS: Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RKI: Robert Koch-Institut

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Fälle in der GKV-Zielpopulation

Ansatz A: Berechnung der Zielpopulation anhand des Infektionsepidemiologischen Jahrbuchs des RKI und der ARS für das Jahr 2019

Für diesen Ansatz stützt sich der pU auf Angaben des Infektionsepidemiologischen Jahrbuchs meldepflichtiger Krankheiten für 2019 des Robert Koch-Instituts (RKI) [4] (Schritt A1a) sowie auf Daten der Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) am RKI, die auf freiwilligen Meldungen zu Resistenzdaten von medizinischen Laboren in Deutschland basieren [5] (Schritte A1b2 und A1b3).

Der pU operationalisiert die begrenzten Behandlungsmöglichkeiten im Rahmen des Anwendungsgebiets für diesen Ansatz über den Grad der Erregerempfindlichkeit gegenüber der Wirkstoffgruppe der Carbapeneme bzw. einem Nachweis einer Carbapenemase-Determinante.

Schritt A1a: Infektionen mit Acinetobacter spp. und Enterobacterales mit verminderter Carbapenemempfindlichkeit oder bei Nachweis einer Carbapenemase-Determinante

Der pU entnimmt dem Infektionsepidemiologischen Jahrbuch [4] eine Anzahl von 711 gemeldeten Fällen von Acinetobacter species pluralis (spp.) mit verminderter Carbapenemempfindlichkeit (Empfindlichkeitskategorie R oder I) oder bei Nachweis einer Carbapenemase-Determinante. Von 523 Fällen mit übermittelten Daten zum Infektionsstatus lag neben den Fällen als Kolonisation eine Anzahl von 179 Fällen (entspricht ca. 34 %) als Infektion vor. Für die Fälle ohne Angabe zum Infektionsstatus nimmt der pU an, dass ebenfalls in 34 % der Fälle eine Infektion vorlag. Auf diese Weise berechnet der pU weitere 64 Fälle von Infektionen mit Acinetobacter mit verminderter Carbapenemempfindlichkeit oder bei Nachweis einer Carbapenemase-Determinante. Insgesamt schätzt er somit eine Anzahl von 243 Infektionsfällen.

Analog hierzu entnimmt er dem Infektionsepidemiologischen Jahrbuch [4] eine Anzahl von insgesamt 4673 Fällen von Enterobacterales mit verminderter Carbapenemempfindlichkeit (Empfindlichkeitskategorie R oder I) oder bei Nachweis einer Carbapenemase-Determinante, von denen für 3386 Angaben zum Infektionsstatus vorlagen und davon wiederum eine Anzahl von 1050 (entspricht ca. 31 %) Fällen als Infektion gemeldet wurde. Für die Fälle ohne berichteten Infektionsstatus berechnet der pU eine Anzahl von weiteren 399 Fällen von Infektionen mit Enterobacterales mit verminderter Carbapenemempfindlichkeit oder bei Nachweis einer Carbapenemase-Determinante. Insgesamt schätzt er somit eine Anzahl von 1449 Infektionsfällen.

Schritt A2a: Fälle bei Erwachsenen

Anhand von Angaben des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2019 [6] ermittelt der pU für Erwachsene einen Anteil von 83,55 % an der Gesamtbevölkerung. Diesen überträgt er auf die Summe der Infektionszahlen aus Schritt A1a und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 1414 Infektionen mit Acinetobacter spp. oder Enterobacterales mit verminderter Carbapenemempfindlichkeit bei Erwachsenen.

Schritt A3a: Fälle in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,84 % [6,7] ermittelt der pU eine Anzahl von 1242 Fällen in der GKV.

Schritt A1b1: jährliche nosokomiale Infektionen in Deutschland

Da Fälle von *Pseudomonas aeruginosa* mit verminderter Carbapenemempfindlichkeit nicht der Meldepflicht unterliegen, ermittelt der pU deren Anzahl mittels eines anderen Vorgehens. Hierfür weist der pU zunächst auf Basis einer Publikation von Gastmeier et al. (2015) eine Anzahl von 400 000 bis 600 000 nosokomialen Infektionen in Deutschland pro Jahr aus [8].

Schritt A1b2: Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* im stationären Bereich im Jahr 2019

Der pU ermittelt mithilfe einer Datenbankabfrage bei der ARS am RKI einen Anteil von 4,7 % mit *Pseudomonas aeruginosa* an allen Erregernachweisen im stationären Bereich im Jahr 2019 [9]. Diesen Anteilswert überträgt er auf die Anzahl aus dem vorigen Schritt und berechnet somit eine Anzahl von 18 800 bis 28 200 nosokomialen Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa*.

Schritt A1b3: *Pseudomonas aeruginosa* mit Carbapenemresistenz

Für den Anteil der *Pseudomonas-aeruginosa*-Erreger mit Carbapenemresistenz (Empfindlichkeitskategorie R) verweist der pU auf eine weitere Datenbankabfrage bei der ARS am RKI [10]. Dem pU zufolge wurde für das Jahr 2019 im stationären Bereich bei 14,0 % der genannten Erreger eine Resistenz gegen Imipenem und bei 5,4 % (Angabe in der Quelle abweichend 5,3 %) eine Resistenz gegen Meropenem berichtet. Der pU berechnet aus diesen Angaben den Mittelwert (9,7 %) und wendet ihn auf die Fallzahl aus dem vorigen Schritt an. Auf diese Weise schätzt der pU eine Anzahl von 1824 bis 2735 Infektionsfällen mit *Pseudomonas aeruginosa* mit Carbapenemresistenz.

Schritt A2b: Fälle bei Erwachsenen

Analog zu Schritt A2a setzt der pU für Erwachsene einen Anteil unter allen gemeldeten Infektionsfällen von 83,55 % an. Diesen Anteilswert überträgt er auf die Infektionszahlen aus Schritt A1b3 und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 1524 bis 2286 Infektionsfällen mit *Pseudomonas aeruginosa* mit Carbapenemresistenz bei Erwachsenen.

Schritt A3b: Fälle in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,84 % [6,7] ermittelt der pU eine Anzahl von 1338 bis 2008 Fällen in der GKV.

Schritt A4: Summe aus den Schritten A3a und A3b

Der pU summiert die Fallzahlen aus den Schritten A3a und A3b und schätzt auf diese Weise eine Gesamtzahl von 2580 bis 3250 Infektionsfällen mit carbapenemresistenten Erregern bzw. Erregern mit verminderter Carbapenemempfindlichkeit / Nachweis einer Carbapenemase-

Determinante auf Basis der Angaben des Infektionsepidemiologischen Jahrbuchs bzw. der ARS am RKI.

Ansatz B: Berechnung der Zielpopulation anhand des Berichts zur Erreger-Surveillance im Modul ITS-KISS für das Jahr 2019

Für den Ansatz B zieht der pU vor allem Angaben zur Erreger-Surveillance im Modul Intensivstation (ITS) im Rahmen des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für Surveillance von nosokomialen Infektionen heran [11].

Die Operationalisierung der begrenzten Behandlungsmöglichkeiten im Rahmen des Anwendungsgebiets erfolgt für diesen Ansatz über Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen (4MRGN).

Schritt B1: vollstationäre Krankenhausfälle ohne Stundenfälle und Kurzliegerfälle

Der pU berechnet zunächst auf Basis von Angaben des Statistischen Bundesamtes zu im Jahr 2019 aus dem Krankenhaus entlassenen vollstationären Patientinnen und Patienten [12] eine Anzahl von 10 416 055 vollstationären Fällen ohne Stundenfälle und Kurzliegerfälle. Den Ausschluss von Stundenfällen und Kurzliegerfällen begründet er damit, dass Cefiderocol nur für ein ernsthaft erkranktes Patientenkollektiv infrage komme, und es daher keine Stundenfälle und Kurzliegerfälle umfasse.

Schritt B2: Fälle bei Erwachsenen

Analog zu Schritt A2a setzt der pU für Erwachsene einen Anteil von 83,55 % an. Diesen Anteilswert überträgt er auf die Fallzahl aus dem vorigen Schritt und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 8 702 992 vollstationären Fällen ohne Stundenfälle und Kurzliegerfälle bei Erwachsenen.

Schritt B3a: Infektionen mit den 4MRGN Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Enterobacter cloacae, Citrobacter freundii und Pseudomonas aeruginosa

Der pU ermittelt anhand des Berichts zur Erreger-Surveillance im Modul ITS-KISS für den Berechnungszeitraum Januar 2015 bis Dezember 2019 [11] die Prävalenz für Infektionen mit 4MRGN bei Patientinnen und Patienten auf Intensivstationen.

Die auf diese Weise ermittelten Häufigkeiten für die Erreger Klebsiella pneumoniae (0,0127 %), Escherichia coli (0,0031 %), Enterobacter cloacae (0,0035 %), Citrobacter freundii (0,0010 %) und Pseudomonas aeruginosa (0,0505 %) überträgt der pU auf die Fallzahl aus Schritt B2 und berechnet eine Gesamtzahl von 6155 [13] Infektionsfällen mit 4MRGN.

Schritt B4a: Fälle in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,84 % [6,7] ermittelt der pU eine Anzahl von 5406 [13] Fällen in der GKV.

Schritt B3b: Fälle mit 4MRGN-Infektion

Neben den erregerspezifischen Angaben in Schritt B3a leitet der pU aus dem Bericht zur Erreger-Surveillance im Modul ITS-KISS [11] eine Prävalenz für Infektionen mit 4MRGN insgesamt in Höhe von ca. 0,09 % her. Übertragen auf die Fallzahl aus Schritt B2 weist der pU eine Anzahl von 7501 [13] Infektionsfällen mit 4MRGN aus.

Schritt B4b: Fälle in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,84 % [6,7] ermittelt der pU eine Anzahl von 6589 [13] Fällen in der GKV.

Schritt 5: Gesamtspanne aus den Ansätzen A und B

Aus den Ergebnissen der Schritte A4, B4a und B4b bildet der pU anschließend eine Gesamtspanne von 2580 bis 6589 Fällen für das Jahr 2019.

Schritt 6: Prognose für das Jahr 2021

Für diesen Schritt gibt der pU an, anhand von Berichten des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) für die Berichtsjahre 2012 bis 2019 [14,15] sowie der Gewichtung der Erreger anhand ihrer Anteile an der Zielpopulation jährliche Steigerungsraten in Höhe von 0,05 % für die Untergrenze und in Höhe von 0,03 % für die Obergrenze zu ermitteln. Für die GKV-Zielpopulation im Jahr 2021 weist der pU insgesamt eine Anzahl von 2582 bis 6593 Fällen aus.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU zur Anzahl der Fälle in der GKV-Zielpopulation sind rechnerisch nachvollziehbar. Die Bewertung erfolgt unter der Annahme, dass die Zielpopulation hauptsächlich Fälle mit Infektionen durch carbapenemresistente aerobe gramnegative Erreger umfasst, wobei die begrenzten Behandlungsmöglichkeiten über das Vorliegen einer Carbapenemresistenz abgebildet werden. Dem Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation [3] ist hingegen keine explizite Spezifizierung der begrenzten Behandlungsmöglichkeiten zu entnehmen. Weitere maßgebliche Aspekte, die insgesamt zu Unsicherheiten in der Schätzung des pU führen, werden nachfolgend näher erläutert.

Herleitung über Fälle von Infektionen mit einzelnen Erregern

Der pU berechnet die Anzahl der jährlichen Fälle anhand von Infektionen mit verschiedenen Erregern. Wie der pU dabei selbst anmerkt, können Patientinnen und Patienten auch mit mehr als 1 Erreger oder mehrfach im gleichen Jahr infiziert sein, wodurch die Anzahl der Patientinnen und Patienten geringer sein könnte als die Anzahl der Fälle (Infektionen). Dahingegen umfassen die vom pU berücksichtigten Erreger zumindest für die Untergrenze nicht alle aeroben gramnegativen Erreger, für die in-vitro-Studien auf eine Empfindlichkeit gegenüber Cefiderocol hindeuten [3]. Für die Obergrenze ist unklar, ob sie auch Infektionen mit anaeroben Erregern umfasst, die nicht Bestandteil des Anwendungsgebiets von Cefiderocol sind [3].

Zu Schritt A1a: Infektion mit Acinetobacter spp. und Enterobacterales mit verminderter Carbapenemempfindlichkeit oder bei Nachweis einer Carbapenemase-Determinante

Zum Vorliegen einer Infektion mit Acinetobacter spp. und Enterobacterales mit verminderter Carbapenemempfindlichkeit geht der pU davon aus, dass sich die Verteilung der Fälle mit unbekanntem Infektionsstatus genauso verhält wie die Verteilung der bekannten Fälle. Dies führt insbesondere vor dem Hintergrund des relativ hohen Anteils an Fällen mit unbekanntem Infektionsstatus (26 % bzw. 28 %) in der zugrunde liegenden Quelle [4] zu Unsicherheit.

Zu den Schritten A1a, A1b3, B3a und B3b: Unterschiede in der Operationalisierung der Carbapenemresistenz bzw. verminderte Carbapenemempfindlichkeit / Nachweis einer Carbapenemase-Determinante

Gemäß RKI umfasst die verminderte Empfindlichkeit gegen Carbapenem im Infektionsepidemiologischen Jahrbuch für das Jahr 2019 sowohl resistente Acinetobacter bzw. Enterobacterales (Empfindlichkeitskategorie R) als auch Acinetobacter bzw. Enterobacterales, die in der Empfindlichkeitsprüfung sensibel bei erhöhter Exposition getestet wurden (Empfindlichkeitskategorien I) [4]. Dahingegen schließt der pU aus der Datenabfrage der ARS ausschließlich die Anteilswerte für gegen Imipenem oder Meropenem resistente Pseudomonas aeruginosa (Empfindlichkeitskategorie R) ein, nicht jedoch die Anteilswerte für die Empfindlichkeitskategorie I.

Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass die Anwendung verschiedener Interpretationssysteme auf Laborebene sowie Umstellungen innerhalb dieser Systeme die Einordnung als resistente bzw. carbapenemempfindliche Erreger beeinflussen kann [16,17]. Dieser Aspekt ist insbesondere für die Auswertung des Moduls ITS-KISS zu berücksichtigen, da hier kumulierte Angaben über einen mehrjährigen Zeitraum (Januar 2015 bis Dezember 2019) betrachtet werden.

Zu Schritt A1b1: nosokomiale Infektionen

Der pU berücksichtigt für die Berechnung der Infektionen mit carbapenemresistenten Pseudomonas aeruginosa ausschließlich nosokomiale Infektionen als Grundgesamtheit. Infektionen, die nicht im Zusammenhang mit einer medizinischen Maßnahme erfolgen, werden durch dieses Vorgehen nicht erfasst.

Zu den Schritten A1b2 und A1b3: Infektionen mit Pseudomonas aeruginosa mit Carbapenemresistenz

Wie der pU korrekt anmerkt, handelt es sich bei den Angaben auf Datenbasis der ARS nicht zwingend um nosokomiale Infektionen. Den Angaben der ARS zufolge [16] ist eine Trennung von nosokomialen und außerhalb des Gesundheitssystems erworbenen Infektionen sowie eine Unterscheidung von Infektion und Kolonisation nicht möglich. Aus diesen Gründen ist die Anwendung des Anteils der Infektionen mit Pseudomonas aeruginosa im stationären Bereich (Schritt A1b2) auf die Gesamtzahl nosokomialer Infektionen (aus Schritt A1b1) insgesamt mit Unsicherheit versehen.

Der pU begründet nicht, weshalb er einen Mittelwert aus den berichteten Anteilswerten zu den Resistenzen gegen Imipenem bzw. Meropenem bildet (Schritt A1b3). Gemäß NRZ ist die Anzahl der Leitsubstanzen für die Zuordnung als carbapenemresistent abhängig vom Erreger [18]. Bei *Pseudomonas aeruginosa* ist eine Resistenz gegen sowohl Imipenem als auch Meropenem für die Klassifikation als carbapenemresistent maßgebend.

Zu den Schritten A2a, A2b, und B2: Altersverteilung

Der pU überträgt in diesen Schritten den Anteil der Erwachsenen an der Gesamtbevölkerung auf die Anzahl von Infektionen mit bestimmten Erregern (Schritte A2a und A2b) bzw. auf die Anzahl vollstationärer Fälle (Schritt B2). Dies führt zu Unsicherheit und kann potenziell eine Unterschätzung bedingen, da beispielsweise der Anteil der Erwachsenen an den vollstationären Krankenhausfällen höher als der Anteil der Erwachsenen in der Gesamtbevölkerung liegt [19]. Auch das RKI weist in seinem Infektionsepidemiologischen Jahrbuch darauf hin, dass die Inzidenzen für Infektionen bzw. Kolonisationen insbesondere ab der Altersgruppe der 60- bis 69-Jährigen bzw. der 50- bis 59-Jährigen besonders ansteigen [4].

Zu den Schritten B3a und B3b: 4MRGN-Infektionen

Die ermittelten Anteilswerte für diese Schritte stammen aus dem Modul ITS-KISS und enthalten dementsprechend spezifische Angaben für die Häufigkeit von 4MRGN auf Intensivstationen. Die Anwendung der Anteile auf alle stationären Patientinnen und Patienten (ohne Stundenfälle und Kurzliegerfälle) führt daher zu Unsicherheit.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Fälle

Der pU geht analog zu seinem Vorgehen in Schritt 6 von einer jährlichen Steigerungsrate von 0,05 % bzw. 0,03 % aus. Bis zum Jahr 2026 schätzt er eine Zunahme der jährlichen Fälle in der GKV-Zielpopulation auf 2587 bis 6603 Infektionen.

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

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Für die Berechnung der Kosten setzt der pU eine Behandlungsdauer von 5 bis 14 Tagen pro Behandlung an, die sich anhand der Empfehlungen für in der Fachinformation [3] beispielhaft benannten Infektionen nachvollziehen lässt. Der pU gibt dabei korrekt an, dass sich die Behandlungsdauer gemäß Fachinformation [3] nach der Lokalisation der Infektion richtet und auch eine Behandlungsdauer von bis zu 21 Tagen erforderlich sein kann. Der pU geht von 1 Behandlung pro Fall und pro Jahr aus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [3]. Demnach beträgt die empfohlene Dosierung für Cefiderocol 2 g alle 8 Stunden bei normaler Nierenfunktion.

Bei einer Behandlungsdauer von mehr als 14 Tagen (siehe Abschnitt 3.2.1) kann ein entsprechend höherer Gesamtverbrauch pro Behandlung anfallen.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Der pU gibt an, dass Cefiderocol ausschließlich an stationäre Behandlungseinrichtungen abgegeben werde. Für die Kosten pro Packung entspricht der vom pU veranschlagte Klinikeinkaufspreis dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2021 zzgl. 19 % Mehrwertsteuer. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für Cefiderocol keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Er begründet dies mit der ausschließlichen Verabreichung von Cefiderocol im stationären Bereich, weshalb ggf. anfallende Leistungen über eine diagnosebezogene Fallgruppe (DRG) abgegolten werden.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Cefiderocol Jahrestherapiekosten in Höhe von 5355,00 € bis 14 994,00 € pro Fall. Diese Angabe beinhaltet ausschließlich Arzneimittelkosten, die bei normaler Nierenfunktion für die vom pU veranschlagte Behandlungsdauer plausibel sind (siehe Abschnitt 3.2.1). Bei einer Behandlungsdauer von mehr als 14 Tagen können sich höhere Arzneimittelkosten pro Fall ergeben. Es entstehen zusätzliche Kosten im Rahmen der DRG-Vergütung.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass Cefiderocol ausschließlich im stationären Bereich und selektiv bei schweren Infektionen mit 4MRGN-Erregern eingesetzt werde. Zudem macht der pU Aussagen zu Kontraindikationen, Therapieabbrüchen und Patientenpräferenzen, wobei zu diesen Aspekten keine quantitativen Angaben vorliegen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Cefiderocol wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Tabelle 1: Anzahl der Fälle in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Fälle ^a	Kommentar
Cefiderocol	Erwachsene mit Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen	2582–6593	Die Schätzung des pU ist aufgrund verschiedener methodischer Aspekte, wie z. B. die eingeschränkte Übertragbarkeit von Anteilswerten in einzelnen Berechnungsschritten und unterschiedlichen Operationalisierungen zur Carbapenemresistenz, mit Unsicherheit behaftet.
<p>a. Angabe des pU, die sich auf die Anzahl der Infektionen statt auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten bezieht. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten kann abweichen, da sie auch mit mehr als 1 Erreger oder mehrfach im gleichen Jahr infiziert sein können.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Fall bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Cefiderocol	Erwachsene mit Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen	5355,00– 14 994,00	0	0	5355,00– 14 994,00	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind bei normaler Nierenfunktion für die vom pU veranschlagte Behandlungsdauer (5 bis 14 Behandlungstage) plausibel. Bei einer Behandlungsdauer von mehr als 14 Tagen können sich höhere Arzneimittelkosten pro Fall ergeben. Es entstehen zusätzliche Kosten im Rahmen der DRG-Vergütung.
<p>a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Der Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Cefiderocol [online]. 2021 [Zugriff: 22.12.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5115/2021-10-21_AM-RL_Freistellung_Cefiderocol_R-002.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Shionogi. Fachinformation Fetcroja [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
4. Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2019 [online]. 2020. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2019.pdf?__blob=publicationFile.
5. Robert Koch-Institut. ARS - Antibiotika-Resistenz-Surveillance [online]. [Zugriff: 22.12.2021]. URL: <https://ars.rki.de/Default.aspx>.
6. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre [online]. 2021. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1632686366319&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0005&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>.
7. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2019 [online]. 2020. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf.
8. Gastmeier P, Fätkenheuer G. Dilemma mit Begriffen und Zahlen. Dtsch Arztebl 2015; 112(15): A674-A675.
9. Antibiotika Resistenz Surveillance, Robert Koch-Institut. Erregerstatistik: Bakterien [online]. 2021. URL: <https://ars.rki.de/Content/Database/PathogenOverview.aspx>.
10. Antibiotika Resistenz Surveillance, Robert Koch-Institut. Resistenzstatistik: Pseudomonas aeruginosa [online]. 2021. URL: <https://ars.rki.de/Content/Database/ResistanceOverview.aspx>.
11. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen. Erreger-Surveillance im Modul ITS-KISS Referenzdaten Stratifizierung: Alle Stationen [online]. 2021. URL: https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/its/mre/201601_202012_ITS_ALL_MRECDADRef.pdf.

12. Statistisches Bundesamt. Krankenhäuser: Eckdaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten [online]. 2021. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/entlassene-patienten-eckdaten.html>.
13. Shionogi. Epidemiologische Berechnungen: Ermittlung der GKV-Zielpopulation.
14. European Centre for Disease, Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015 [online]. 2017. URL: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2015.pdf>.
15. European Centre for Disease, Prevention and Control. Country summaries - antimicrobial resistance in the EU/EEA 2019 [online]. 2020. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Country%20summaries-AER-EARS-Net%202019.pdf>.
16. Robert Koch-Institut. ARS - Antibiotika-Resistenz-Surveillance; Methoden [online]. [Zugriff: 29.12.2021]. URL: <https://ars.rki.de/Content/Project/Methods.aspx>.
17. KRINKO. 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 Antibiotikaresistenzbestimmung: Konsequenzen für die Definition von MRGN. Epidemiologisches Bulletin 2019; (9): 82-83. <https://dx.doi.org/10.25646/5916>.
18. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, Ruhr Universität Bochum. Antworten auf häufig gestellte Fragen (FAQ) im Zusammenhang mit der Klassifikation durch mikrobiologische Laboratorien. 2019. URL: http://memiserf.medmikro.ruhr-uni-bochum.de/nrz/FAQ_zur_MRGN-Klassifikation_20190228.pdf.
19. Statistisches Bundesamt. Gesundheit; tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten; 2019 [online]. 2021 [Zugriff: 29.12.2021]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/tiefgegliederte-diagnosedaten-5231301197015.xlsx;jsessionid=F74678F8D4079D79B6851E78721707AD.live721?_blob=publicationFile.

Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ostermann, Helmut	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?