

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta[®])

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

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 22.04.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	15
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	28
Tabelle 1-12: Maßnahmen zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus.....	30

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Tatsächliches Einsatzgebiet von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum.	17
Abbildung 2: Zielpopulation (tatsächliches Einsatzgebiet) von CAZ/AVI	19

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
4MRGN	Multiresistente(r) Gram-negative(r) Erreger mit Resistenz gegen 4 Antibiotikagruppen
ABS	Antibiotic Stewardship
AmpC	Ampicillinase C
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATLAS	Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance
AVI	Avibactam
AWG	Anwendungsgebiet
CAZ	Ceftazidim
CAZ/AVI	Ceftazidim/Avibactam
cIAI	Komplizierte intraabdominelle Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection)
CLABSI	Gefäßkatheter-assoziierte Blutstrominfektion (Central Line-associated Bloodstream Infection)
CrCl	Kreatinin-Clearance (Creatinine-Clearance)
CRE	Carbapenem-resistente Enterobacterales
CRPA	Carbapenem-resistenter Pseudomonas aeruginosa
cUTI	Komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection)
DADB	Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
E. coli	Escherichia coli
ESBL	Extended-Spectrum- β -Lactamase
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAP	Nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia)
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision (-German Modification)
KPC	Klebsiella-pneumoniae-Carbapenemase

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
LTO	Begrenzte Behandlungsoptionen (Limited Treatment Options)
MRE	Multiresistenter bakterieller Krankheitserreger
MRGN-Erreger	Multiresistente(r) Gram-negative(r) Erreger
OXA	Oxacillinase
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
v. a.	Vor allem
VAP	Beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	PFIZER PHARMA GmbH
Anschrift:	Linkstr. 10 10758 Berlin Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
CAZ/AVI wird angewendet bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Monaten zur Behandlung der folgenden Infektionen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1): [...] Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.		
CAZ/AVI ist auch indiziert für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). ^b	Erwachsene: 24.06.2016 pädiatrische Patienten: 22.10.2020	A
Komplizierte intraabdominelle Infektionen (cIAI)	Erwachsene: 24.06.2016 pädiatrische Patienten: 22.10.2020	B
Komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis	Erwachsene: 24.06.2016 pädiatrische Patienten: 22.10.2020	C
Nosokomiale Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP)	Erwachsene: 24.06.2016	D

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
	pädiatrische Patienten: 22.10.2020	
Behandlung von erwachsenen Patienten mit Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit einer der oben angeführten Infektionen.	Erwachsene: 06.08.2020	E
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Anwendungsgebiet A ist die ausschlaggebende Indikation für den Reservestatus von CAZ/AVI und entspricht dem tatsächlichen Anwendungsgebiet von CAZ/AVI.</p> <p>cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection); cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection); HAP: nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia).</p>		

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

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

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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

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

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

Laut Zulassung wird CAZ/AVI „angewendet bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Monaten zur Behandlung der folgenden Infektionen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation):

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

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

CAZ/AVI ist auch indiziert für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gram-negativer Erreger bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation) (AWG A).

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

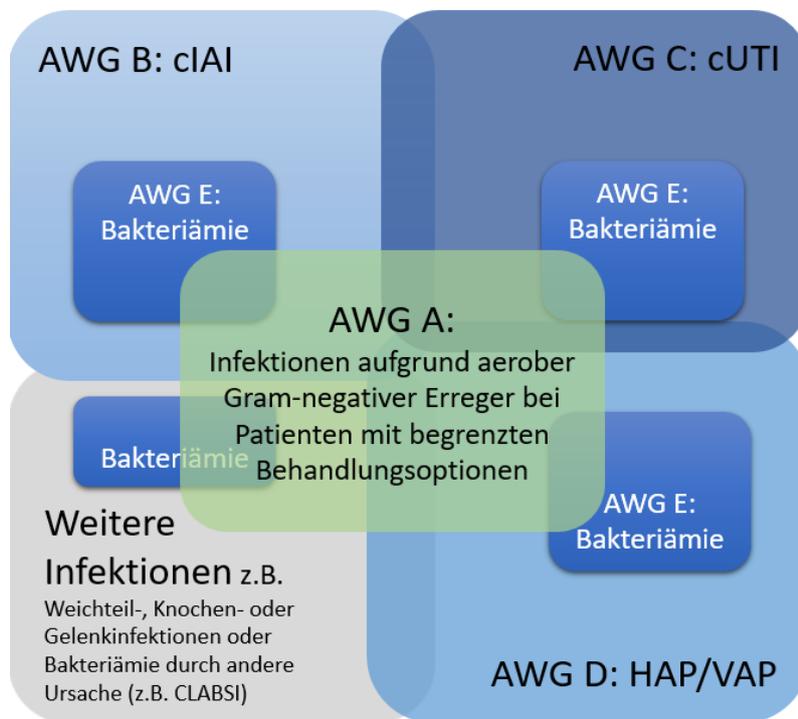


Abbildung 1: Tatsächliches Einsatzgebiet von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum.

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

Blau/grün: Anwendungsgebiete von CAZ/AVI entsprechend Fachinformation. Grau: Indikationen außerhalb der Fachinformation von CAZ/AVI.

CLABSI: Gefäßkatheter-assoziierte Blutstrominfektion (Central Line-associated Bloodstream Infection).

Die Behandlungsoptionen von Patienten mit Infektionen, die durch aerobe Gram-negative Erreger verursacht werden, können in der Praxis begrenzt sein. Der Verdacht auf bzw. das bestätigte Vorliegen (Erregernachweis) einer Infektion mit multiresistenten, insbesondere Carbapenem-resistenten Erregern, limitiert die vorhandenen Behandlungsoptionen extrem. Der wichtigste Aspekt für die Zulassung einer pathogenspezifischen Indikation bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen entsprechend EMA-Leitlinie EMA/844951/2018 Rev.3, die auch ein Kriterium zur Einstufung eines Reserveantibiotikums entsprechend RKI-Liste ist, ist dementsprechend die Wirksamkeit eines Antibiotikums bei Infektionen mit multiresistenten Erregern. Aufgrund des breiten Inhibitionsspektrums von Avibactam gegenüber β -Lactamasen (inklusive Carbapenemasen) ist CAZ/AVI insbesondere für den Einsatz gegen Carbapenem-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

resistente Enterobakterien sowie gegen multiresistente Pseudomonaden (4MRGN¹) geeignet. Infektionen durch 4MRGN-Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen sind vor allem Harnwegsinfektionen, nosokomiale Pneumonien, Gewebs-/ Weichteilinfektionen, intraabdominale Infektionen sowie Bakteriämie/ Sepsis. Über die Infektionen cIAI, cUTI, HAP/VAP und Bakteriämie hinaus umfasst das AWG A sämtliche weitere Infektionen durch Gram-negative Erreger, wenn die Behandlungsoptionen begrenzt sind. AWG A stellt somit das tatsächliche Einsatzgebiet von CAZ/AVI in der klinischen Praxis dar.

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

In seiner Rolle als Reserveantibiotikum wird CAZ/AVI entsprechend den Grundsätzen des Antibiotic Stewardship in all seinen AWG nur gezielt eingesetzt - bei Verdacht auf, bzw. bei bestätigtem Vorliegen (Erregernachweis) einer Infektion durch multiresistente aerobe Gram-negative, insbesondere Carbapenem-resistente, Erreger. Aus den zugelassenen Indikationen und seiner Stellung als Reserveantibiotikum definiert sich für CAZ/AVI folgende **Zielpopulation im tatsächlichen Einsatzgebiet** (Abbildung 1):

- AWG A: Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen, *die den Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum erfordern,*
- AWG B: Erwachsene und pädiatrische Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit cIAI mit begrenzten Behandlungsoptionen bei aeroben Gram-negativer Erregern, *die den Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum erfordern,*
- AWG C: Erwachsene und pädiatrische Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit cUTI mit begrenzten Behandlungsoptionen bei aeroben Gram-negativer Erregern, *die den Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum erfordern,*

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- AWG D: Erwachsene und pädiatrische Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit HAP/VAP mit begrenzten Behandlungsoptionen bei aeroben Gram-negativer Erregern, *die den Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum erfordern,*
- AWG E: Erwachsene Patienten mit Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit cIAI, cUTI oder HAP/VAP mit begrenzten Behandlungsoptionen bei aeroben Gram-negativer Erregern, *die den Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum erfordern.*

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

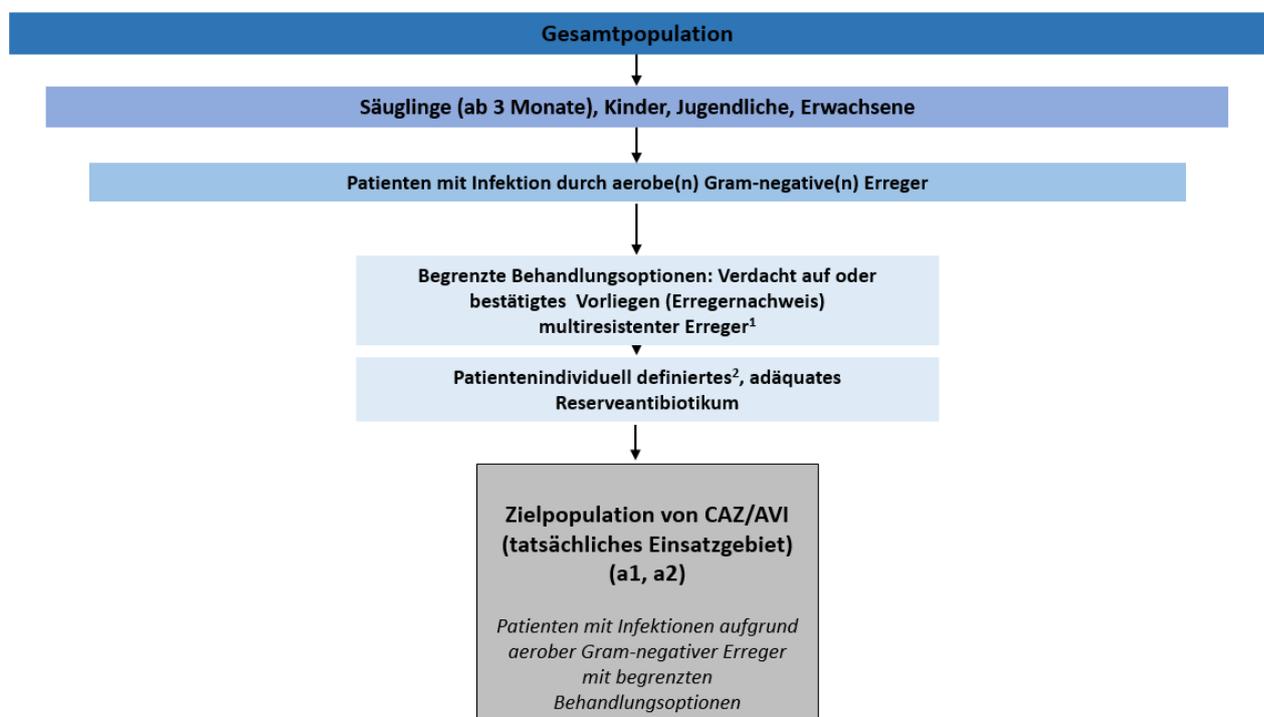


Abbildung 2: Zielpopulation (tatsächliches Einsatzgebiet) von CAZ/AVI

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

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

Die Kleinbuchstaben bezeichnen die Patientengruppen in den AWG von CAZ/AVI.

CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam.

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

Dringender Bedarf an Reserveantibiotika gegen Infektionen durch multiresistente Gram-negative Erreger

Der weltweite Anstieg von Antibiotikaresistenzen ist eine der größten gesundheitlichen Bedrohungen unserer Zeit und eine globale gesellschaftliche Herausforderung. Durch resistente Erreger droht ein Großteil der Behandlungsmöglichkeiten für komplizierte Infektionen wirkungslos zu werden. Insbesondere für Intensivpatienten sind Infektionen mit resistenten Gram-negativen Erregern sehr kritisch, da diese infolge schwerer Grunderkrankungen oder größerer invasiver Eingriffe geschwächt sind. Die Infektionen können daher nur teilweise durch verbesserte krankenhaushygienische Maßnahmen vermieden werden.

Besonderen Leidensdruck lassen Antibiotikaresistenzen bei Neugeborenen, Säuglingen, Kindern und deren Angehörigen entstehen. Weltweit sind Infektionskrankheiten nach wie vor eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität bei Kindern. Darüber hinaus gibt es kaum Leitlinien und evidenzbasierte Behandlungen, um das gesamte Spektrum lebensbedrohlicher pädiatrischer Infektionen zu bewältigen. Eine Zunahme von Infektionen mit multiresistenten Enterobakterien und Pseudomonaden wäre daher auch in der Pädiatrie besorgniserregend, da hier die Therapieoptionen besonders eingeschränkt sind.

Die derzeit bedrohlichste Entwicklung stellt die weltweite Ausbreitung von Carbapenemasen bei Gram-negativen Bakterien dar. Die Resistenz gegen Reserveantibiotika aus der Klasse der Carbapeneme bedeutet in der Regel auch eine Resistenz gegen nahezu alle anderen Antibiotikaklassen, sodass im Fall einer Infektion fast alle zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten unwirksam sind. Die Behandlungsmöglichkeiten sind gerade bei Infektionen mit diesen 4MRGN-Erregern extrem limitiert, sodass ein dringender Bedarf an wirksamen Therapiemöglichkeiten mit einem günstigen Sicherheitsprofil besteht. Die Anteile von initialem Therapieversagen bei Verdacht auf Infektionen mit MRGN-Erregern sind hoch (cIAI bis zu 36,4 %; cUTI bis zu 27,3 % und HAP/VAP bis zu 77,2 % in Asien bzw. 31,0 % in Europa) und spiegeln sich in erhöhter Mortalität und Morbidität wider. Auch wenn in Deutschland die derzeit beobachteten Anteile an MRGN-Erregern (noch) gering sind, darf nicht vergessen werden, dass die Infektion mit einem Carbapenem-resistenten Erreger für die betroffenen Patienten mit einer deutlichen Einschränkung der Therapieoptionen einhergeht und hier ein hoher therapeutischer Bedarf besteht.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch CAZ/AVI

CAZ/AVI ist ein Kombinationspräparat aus dem Cephalosporin-Antibiotikum Ceftazidim und dem Nicht- β -Lactam- β -Lactamase-Inhibitor Avibactam, der ein breiteres Inhibitionsspektrum

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Die Daten der Phase-III-Studien zeigen die Wirksamkeit von CAZ/AVI gegen eine Vielzahl aerober Gram-negativer Erreger bei gleichzeitig guter Verträglichkeit in den Indikationen cIAI, cUTI, HAP/VAP und Bakteriämie. Die in-vitro-Wirksamkeit von CAZ/AVI gegen Carbapenemase-bildende Enterobacterales- und Pseudomonas-Isolate wurde in verschiedenen europäischen Studien bestätigt. Ebenso zeigen Fallserien, dass CAZ/AVI in der klinischen Praxis bei Patienten mit Infektionen durch Carbapenem-resistente Enterobacterales (CRE) und Carbapenem-resistente *P. aeruginosa* (CRPA) zielgerichtet und wirksam zum Einsatz kommt.

In der nicht abschließenden Liste des Robert Koch-Instituts (RKI) von multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern zur Einordnung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 SGB V sind unter anderem folgende Erreger enthalten (44):

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

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

CAZ/AVI ist somit eine wirksame und gut verträgliche Therapie zur Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen, insbesondere bei vorliegender Carbapenem-Resistenz, und hilft, den dringenden Bedarf an einer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

antibiotischen Therapieoption in diesen Fällen zu decken. Insbesondere für Kinder als besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe ist die Verfügbarkeit geeigneter Arzneimittel sehr wichtig. Unter den Antibiotika mit anerkanntem Reservestatus gemäß § 35a Absatz 1c SGB V ist CAZ/AVI das einzige mit einer Zulassung für pädiatrische Patienten.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen (LTO)	4.408-8.089
Darin enthaltene weitere, teilweise überlappende Anwendungsgebiete:		
B	cIAI	1.212-1.340
C	cUTI	2.166-2.436
D	HAP/VAP	1.662-1.676
E	Bakteriämie im (vermuteten) Zusammenhang mit cIAI, cUTI, HAP/VAP oder anderen Infektionen mit begrenzten Behandlungsoptionen.	670-967
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection); cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection); HAP: nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); LTO: begrenzte Behandlungsoptionen (Limited Treatment Options); VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia).		

Die Populationen der AWG B bis E überlappen zum Teil unter anderem aufgrund von Mehrfachinfektionen und sind vollumfänglich in der Zielpopulation des Anwendungsgebietes A (Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen) enthalten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen (LTO)	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit Infektion aufgrund aerober Gram-negativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen, die den Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum erfordern	Gemäß den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1c SGB V) gilt für Reserveantibiotika der Zusatznutzen als belegt. ^b	4.408-8.089
Darin enthaltene weitere, teilweise überlappende Anwendungsgebiete:				
B	cIAI	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit cIAI aufgrund aerober Gram-negativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen die den Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum erfordern	Gemäß den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1c SGB V) gilt für Reserveantibiotika der Zusatznutzen als belegt. ^b	1.212-1.340
C	cUTI	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit cUTI aufgrund aerober Gram-negativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen	Gemäß den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1c SGB V) gilt für Reserveantibiotika der Zusatznutzen als belegt. ^b	2.166-2.436

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		<i>die den Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum erfordern</i>		
D	HAP/VAP	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit HAP/VAP aufgrund aerober Gram-negativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen <i>die den Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum erfordern</i>	Gemäß den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1c SGB V) gilt für Reserveantibiotika der Zusatznutzen als belegt. ^b	1.662-1.676
E	Bakteriämie im (vermuteten) Zusammenhang mit cIAI, cUTI, HAP/VAP oder anderen Infektionen mit begrenzten Behandlungsoptionen	Patienten mit Bakteriämie im (vermuteten) Zusammenhang mit cIAI, cUTI, HAP/VAP oder anderen Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen <i>die den Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum erfordern</i>	Gemäß den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1c SGB V) gilt für Reserveantibiotika der Zusatznutzen als belegt. ^b	670-967

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

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

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

AWG A „Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen“ ist das tatsächliche Einsatzgebiet von CAZ/AVI. In den AWG B-E kommen gemäß Fachinformation von CAZ/AVI prinzipiell 2 Behandlungssituationen in Betracht:

Behandlungssituation 1 (formelle Darstellung):

Erwachsene und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit cIAI, cUTI, HAP/VAP und erwachsene Patienten mit Bakteriämie im (vermuteten) Zusammenhang mit cIAI, cUTI oder HAP/VAP.

Behandlungssituation 2 (tatsächliches Einsatzgebiet):

Erwachsene und pädiatrische Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit cIAI, cUTI, HAP/VAP oder Bakteriämie mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, Gram-negative Erreger, die den Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum bedürfen.

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^{b,c,d}	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	<u>Tatsächliches Einsatzgebiet:</u>		
		Erwachsene mit Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	2.052,75 €5.747,70 €
		Pädiatrische Patienten im Alter von 6 Monaten-17 Jahre mit Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	2.052,75 €5.747,70 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^{b,c,d}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
	Pädiatrische Patienten im Alter von 3-6 Monaten mit Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	2.052,75 €5.747,70 €
B	<u>Behandlungssituation 1 (formelle Darstellung)^e:</u>	
	Erwachsene mit cIAI	2.052,75 €5.747,70 €
	Pädiatrische Patienten im Alter von 6 Monaten-17 Jahre mit cIAI	2.052,75 €5.747,70 €
	Pädiatrische Patienten im Alter von 3-6 Monaten mit cIAI	2.052,75 €5.747,70 €
	<u>Behandlungssituation 2 (tatsächliches Einsatzgebiet):</u>	
	Erwachsene mit Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	2.052,75 €5.747,70 €
	Pädiatrische Patienten im Alter von 6 Monaten-17 Jahre mit Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	2.052,75 €5.747,70 €
	Pädiatrische Patienten im Alter von 3-6 Monaten mit Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	2.052,75 €5.747,70 €
C	<u>Behandlungssituation 1 (formelle Darstellung)^e:</u>	
	Erwachsene mit cUTI	2.052,75 €4.105,50 €
	Pädiatrische Patienten im Alter von 6 Monaten-17 Jahre mit cUTI	2.052,75 €5.747,70 €
	Pädiatrische Patienten im Alter von 3-6 Monaten mit cUTI	2.052,75 €5.747,70 €
	<u>Behandlungssituation 2 (tatsächliches Einsatzgebiet):</u>	
	Erwachsene mit Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	2.052,75 €4.105,50 €
	Pädiatrische Patienten im Alter von 6 Monaten-17 Jahre mit Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	2.052,75 €5.747,70 €
	Pädiatrische Patienten im Alter von 3-6 Monaten mit Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	2.052,75 €5.747,70 €
D	<u>Behandlungssituation 1 (formelle Darstellung)^e:</u>	
	Erwachsene mit HAP/VAP	2.873,85 €5.747,70 €
	Pädiatrische Patienten im Alter von 6 Monaten-17 Jahre mit HAP/VAP	2.873,85 €5.747,70 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^{b,c,d}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
	Pädiatrische Patienten im Alter von 3-6 Monaten mit HAP/VAP	2.873,85 €5.747,70 €
	Behandlungssituation 2 (tatsächliches Einsatzgebiet):	
	Erwachsene mit Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	2.873,85 €5.747,70 €
	Pädiatrische Patienten im Alter von 6 Monaten-17 Jahre mit Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	2.873,85 €5.747,70 €
	Pädiatrische Patienten im Alter von 3-6 Monaten mit Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	2.873,85 €5.747,70 €
E	Behandlungssituation 1 (formelle Darstellung)^e:	
	Erwachsene mit Bakteriämie im (vermuteten) Zusammenhang mit cIAI	2.052,75 €5.747,70 €
	Erwachsene mit Bakteriämie im (vermuteten) Zusammenhang mit cUTI	2.052,75 €4.105,50 €
	Erwachsene mit Bakteriämie im (vermuteten) Zusammenhang mit HAP/VAP	2.873,85 €5.747,70 €
	Behandlungssituation 2 (tatsächliches Einsatzgebiet):	
	Erwachsene mit Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	2.052,75 €5.747,70 €
	Pädiatrische Patienten im Alter von 6 Monaten-17 Jahre mit Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	2.052,75 €5.747,70 €
	Pädiatrische Patienten im Alter von 3-6 Monaten mit Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	2.052,75 €5.747,70 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Ausgehend von einem Behandlungszyklus pro Jahr.</p> <p>c: Die Durchstechflaschen sind zum einmaligen Gebrauch gedacht und es kann deshalb pro Gabe zu Verwurf kommen. Da es sich um eine stationäre Behandlung handelt, wird angenommen, dass die noch ungeöffneten Durchstechflaschen einer angebrochenen Packung weiterverwendet werden können und an dieser Stelle kein Verwurf entsteht.</p> <p>d: Aus der Analyse der DADB zeigt sich, dass bei einem Teil der Patienten mehr als eine Infektionsepisode pro Jahr auftreten kann. Da der rationale Einsatz von Antibiotika, zur Vermeidung der Selektion multiresistenter Erreger und zur Gewährleistung einer ausreichenden Wirksamkeit die eingesetzten Wirkstoffe, einen Therapiewechsel bei rekurrenten Infektionen vorsieht, wird hier von 1 Infektionsepisode pro Patient pro Jahr ausgegangen.</p> <p>e: Aufgrund des Reservestatus werden die Kosten für Behandlungssituation 1 nur formell dargestellt, da in der klinischen Praxis nur Behandlungssituation 2 zum Tragen kommt.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^{b,c,d}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection); cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection); HAP: nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia).		

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

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

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

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

Im AWG A „Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen“ ist die tatbestandliche Voraussetzung, dass der Einsatz des Antibiotikums einer strengen Indikationsstellung unterliegt, dadurch erfüllt, dass gemäß den Feststellungen der Fachinformation die Zulassung auf Patientinnen und Patienten mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten beschränkt ist. Die Zulassung für eine pathogenspezifische Indikation (gemäß EMA/844951/2018 Rev. 3) für die Behandlung von Infektionen mit MRE (entsprechend Einstufung Erregerliste des RKI) bei Patienten mit begrenzten Therapieoptionen ist für CAZ/AVI gegeben. Dementsprechend ist über den Text in der Fachinformation die strenge Indikationsstellung geregelt. Die Einstufung als Reserveantibiotikum wird nicht indikationsbezogen, sondern erregerspezifisch vorgenommen. Daher bezieht sich der Beschluss des G-BA über den Reservestatus eines Arzneimittels auf das Arzneimittel und dessen Einsatz insgesamt. Daten zum klinischen Einsatz von CAZ/AVI zeigen zudem, dass CAZ/AVI dementsprechend restriktiv, zur Behandlung von Infektionen mit CRE oder CRPA mit schwer zu behandelnder Resistenz, eingesetzt wird.

In seiner Rolle als Reserveantibiotikum wird CAZ/AVI zur Behandlung von Patienten mit multiresistenten Gram-negativen, insbesondere Carbapenem-resistenten Enterobakterien sowie multiresistenten Pseudomonaden (4MRGN) eingesetzt. Entsprechend Abschnitt 4.1 der Fachinformation soll CAZ/AVI, gemäß geltender Leitlinien, die auch die Implementierung von Antibiotic Stewardship-Programmen im stationären Bereich fordern, als Reserveantibiotikum nur restriktiv verordnet werden. Aus den Anforderungen der Leitlinien ergeben sich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verschiedene Maßnahmen im Rahmen einer erregerspezifischen Antibiotika-Therapie, die eine Resistenzbildung verhindern und die Wirksamkeit des Reserveantibiotikums erhalten sollen (Tabelle 1-12).

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

Während nationale Surveillance-Datenbanken, wie die Antibiotika-Resistenz-Surveillance des RKI, keine Resistenzdaten für CAZ/AVI oder weitere Produkte, die aktuell mit Reservestatus eingestuft wurden, erhebt, dokumentiert ATLAS Empfindlichkeits- bzw. Resistenzdaten für CAZ/AVI. Daher kann die ATLAS-Datenbank als Maßnahme im Sinne der qualitätsgesicherten Anwendung fungieren.

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

Qualifikation des Fachpersonals	Struktur- und Prozessanforderungen	Sonstige Maßnahmen der Qualitätssicherung
Ärzte: infektiologische Erfahrung	Implementierung eines krankenhausesübergreifenden ABS-Teams sowie ABS-beauftragte Ärzte in den klinischen Fachabteilungen	Surveillance-Daten: Daten zu wichtigen Infektionserregern und Resistenzen sollten verfügbar und einsehbar sein, um epidemiologische Zusammenhänge und entsprechende Optimierungsmöglichkeiten zu erkennen (z. B. ATLAS-Datenbank)
ABS-Team: z. B. speziell qualifizierte Ärzte und Apotheker, Infektiologe, Mikrobiologe, Krankenhaushygieniker	Sicherung einer qualifizierten Fort- und Weiterbildung des ABS-Teams	Therapieoptimierung: mikrobiologische Befundmitteilung (Antibiogramme), Therapiereevaluation (z. B. Deeskalation), angepasste Therapiedauer, Oralisierung, Dosisoptimierung
	Ausarbeitung und Umsetzung eines auf die lokalen Bedürfnisse und Möglichkeiten des Krankenhauses zugeschnittenen ABS-Programms unter Berücksichtigung von Antiinfektiva-Einsatz, Erregerspektrum und Resistenzlage sowie Patientenschwerpunkten	Substanzwechsel bei MRE: Anwendungsbeschränkungen: zur Kontrolle nosokomialer Infektionen bzw. kritischer Resistenzentwicklungen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Qualifikation des Fachpersonals	Struktur- und Prozessanforderungen	Sonstige Maßnahmen der Qualitätssicherung
		Reduktion des Verbrauchs bestimmter Substanzen/-klassen: geringeres Auftreten resistenter Gram-negativen Bakterien (insbesondere ESBL) Einbindung der Krankenhaushygiene, Mikrobiologie und Apotheke Kritisches Hinterfragen kalkulierter Therapieempfehlungen mit Fluorchinolonen/Cephalosporinen
	Erstellung und Implementierung hausinterner Empfehlungen und Behandlungspfade zur Diagnostik, Prophylaxe und Therapie der wichtigsten Infektionskrankheiten	
ABS: Antibiotic Stewardship; ATLAS: Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance; ESBL: Extended-Spectrum- β -Lactamasen; MRE: Multiresistenter bakterieller Krankheitserreger.		

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

CAZ/AVI ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile sowie bei Überempfindlichkeit gegen jegliche Cephalosporin-Antibiotika oder schweren Überempfindlichkeitsreaktion (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen jegliche andere Art von Betalactam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Monobactame oder Carbapeneme).

CAZ/AVI sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das mögliche Risiko überwiegt. CAZ tritt in geringen Mengen in die menschliche Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob AVI in die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Unter Berücksichtigung des Nutzens für das Kind, gestillt zu werden, und des Nutzens einer Therapie für die Mutter muss eine Entscheidung getroffen werden, ob abgestillt oder die Behandlung unterbrochen bzw. von einer Behandlung mit CAZ/AVI abgesehen wird. Die Auswirkungen von CAZ/AVI auf die menschliche Fertilität wurden nicht untersucht.

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