

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 29.04.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
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	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-12: Empfohlene intravenöse Dosierung für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) > 50 ml/min.....	25
Tabelle 1-13: Empfohlene intravenöse Dosierungsschemata für Zerbaxa® bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min	25

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3MRGN	Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegenüber drei der vier Antibiotika-Gruppen
4MRGN	Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegenüber vier der vier Antibiotika-Gruppen
ABS	Antibiotic Stewardship
AmpC	Ambler Klasse C Beta-Laktamase
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
ART	Antiiinfektiva, Resistenz und Therapie
ARVIA	ARS und AVS-Integrierte Analyse
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AVS	Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BLI	Beta-Laktamase-Inhibitor
CR	Carbapenem-resistent
CrCl	Kreatinin-Clearance (creatinine clearance)
CRE	Carbapenem-resistente Enterobacterales
DAGT	Direkter Antiglobulintest (direct antiglobulin test)
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPIU	Global prevalence of infections in urology
HAP	Im Krankenhaus erworbene Pneumonie (hospital-acquired pneumonia)
HWI	Harnwegsinfektion
IAI	Intraabdominelle Infektion
ICD-10	Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10)
IfSG	Infektionsschutzgesetz

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
KPC	Klebsiella pneumoniae Carbapenemase
MRE	Multiresistente Erreger
NDM	Neu-Delhi-Metallo-Beta-Laktamase
NRZ	Nationalen Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen
OAT	Organische Anionen-Transporter
OPS	Operations- und Prozedurenschlüssel
OXA	Oxacillin-hydrolysierende Beta-Laktamase
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
PBP	Penicillin-bindende Proteine
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
VAP	Beatmungsassoziierte Pneumonie (ventilator-associated pneumonia)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

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.

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:	MSD Sharp & Dohme GmbH Kontaktperson: Katrin Biereth Head Market Access Hospital & Specialty Telefon: 0172 8971822 E-Mail: katrin.biereth@msd.de
Anschrift:	Levelingstr. 4a 81673 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Merck Sharp & Dohme B.V.
Anschrift:	Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Niederlande

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

Wirkstoffe:	Ceftolozan/Tazobactam
Handelsname:	Zerbaxa®
ATC-Code:	J01DI54
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42207 Ceftolozansulfat 26075 Tazobactam-Natrium
Pharmazentralnummer (PZN)	PZN-11349622
ICD-10-GM-Code	U81.50 Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN, der bei folgenden Infekten auftreten kann: U69.0; K35.2; K35.30; K35.31; K35.32; K57.0; K57.2; K57.42; K57.8; K63.1; K65.0; K80.0; K80.40; K81.0; N10; N30.0; N34.1; N39.0
Alpha-ID	I120325 Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz, 4MRGN, der bei folgenden Infektionen auftreten kann: I113396, I115927, I87906, I87907, I115931, I101818, I115928, I87824, I115929, I115930, I101819, I115932, I87820, I87821, I19106, I16273, I92080, I92078, I16270, I16271, I117910, I117911, I16272, I30844, I19107, I31219, I5578, I18679, I100948, I18680, I67082, I66700, I66699, I25139, I66698, I111641, I24662, I5702, I5701, I87854, I87918, I87917, I87919, I130705, I87798, I87853, I87855, I130706, I87922, I87926, I87923, I5704, I5703, I111357, I87860, I87921, I87920, I87915, I87859, I87858, I111356, I130708, I111648, I87861, I5705, I16998, I110693, I111355, I87925, I87924, I130709, I87916, I130713, I88411, I88410, I88416, I87972, I87952, I87975, I110968, I88029, I88028, I88032, I111650, I87974, I87973, I87976, I130717, I78425, I107658, I85248, I88031, I88030, I88033, I130716, I110697, I111504, I17181,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	I17185, I17184, I24798, I17021, I24799, I17302, I18428, I78548, I78448, I17022, I111055, I107675, I73569, I73652, I73654, I73656, I73659, I73664, I110633, I94142, I20443, I20787, I96869, I24701, I130719, I97875, I110141, I110142, I11912, I110511, I66711, I11913, I117109, I87944, I87945, I116308, I5731, I87989, I87979, I78798, I110253, I28511, I110143, I96853, I78806, I78799, I78822, I91245, I21253, I110847, I66715, I78800, I78694, I66714, I66713, I11914, I11919, I66712, I78703, I87008, I66891, I66718, I28510, I91017, I20060, I96852, I21252, I20496, I11920, I66719, I78792, I78697, I11915, I11917, I11918, I11916, I111169, I66889, I117370, I68923, I88051, I25741, I88005, I25740, I25176, I88007, I25577, I88008, I11936, I88009, I77719, I23036, I88006, I20023, I68922, I80680, I21837, I21838, I87182, I21830, I21829, I21836, I11335, I109890, I11961, I23173, I23172, I23171, I23169, I23170, I83683, I82128, I82129, I82130, I7148, I88154, I22894, I15695, I32101, I15694, I15723, I15696, I74117, I73929, I21611, I21848, I15698, I15699, I22893
--	---

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
Zerbaxa [®] ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich der beatmungsassoziierten Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP) (siehe Abschnitt 5.1) Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind zu beachten. ^b	23.08.2019	A
Zerbaxa [®] ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung von komplizierten intraabdominellen Infektionen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1)	18.09.2015	B
Zerbaxa [®] ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung von komplizierten Harnwegsinfektionen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1)	18.09.2015	C
Zerbaxa [®] ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung der akuten Pyelonephritis (siehe Abschnitt 5.1)	18.09.2015	D
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Die Bedeutung dieses Ergänzungssatzes ist für alle Anwendungsgebiete gültig. HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; VAP: Beatmungsassoziierte Pneumonie		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	
A	Zerbaxa [®] ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich der beatmungsassoziierten Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)	Nicht zutreffend
B	Zerbaxa [®] ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung von komplizierten intraabdominellen Infektionen	Nicht zutreffend
C	Zerbaxa [®] ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung von komplizierten Harnwegsinfektionen	Nicht zutreffend
D	Zerbaxa [®] ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung der akuten Pyelonephritis	Nicht zutreffend
<p>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. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; VAP: Beatmungsassoziierte Pneumonie</p>		

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

Mit dem Beschluss zur Freistellung von der frühen Nutzenbewertung vom 20.01.2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Einstufung von Zerbaxa[®] unter der Voraussetzung, dass eine strenge Indikationsstellung des Einsatzes sichergestellt ist, als Reserveantibiotikum bestätigt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Eine Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entfällt.

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 zur Freistellung von der frühen Nutzenbewertung vom 20.01.2022 hat der G-BA die Einstufung von Zerbaxa® unter der Voraussetzung, dass eine strenge Indikationsstellung des Einsatzes sichergestellt ist, als Reserveantibiotikum bestätigt. Der Zusatznutzen gilt gemäß 5. Kapitel § 12a der Verfahrensordnung (VerfO) als belegt.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zerbaxa [®] ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich der beatmungsassoziierten Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)	Gemäß 5. Kapitel § 12a VerfO des G-BA gilt der Zusatznutzen als belegt.
B	Zerbaxa [®] ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung von komplizierten intraabdominellen Infektionen	Gemäß 5. Kapitel § 12a VerfO des G-BA gilt der Zusatznutzen als belegt.
C	Zerbaxa [®] ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung von komplizierten Harnwegsinfektionen	Gemäß 5. Kapitel § 12a VerfO des G-BA gilt der Zusatznutzen als belegt.
D	Zerbaxa [®] ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung der akuten Pyelonephritis	Gemäß 5. Kapitel § 12a VerfO des G-BA gilt der Zusatznutzen als belegt.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie, VAP: Beatmungsassoziierte Pneumonie; VerfO: Verfahrensordnung		

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)

Nicht zutreffend.

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)

Anwendungsgebiet A (im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziiertes Pneumonie)

Zerbaxa® ist angezeigt zur Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich der beatmungsassoziierten Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP), bei Erwachsenen.

Zerbaxa® weist klinische Wirksamkeit entsprechend der Fachinformation gegen die folgenden Gram-negativen Erreger auf:

- Enterobacter cloacae
- Escherichia coli
- Haemophilus influenzae
- Klebsiella oxytoca
- Klebsiella pneumoniae
- Proteus mirabilis
- Pseudomonas aeruginosa
- Serratia marcescens

Zerbaxa® ist unwirksam gegen Bakterien, die Beta-Laktamase Enzyme produzieren und nicht durch Tazobactam gehemmt werden können.

Anwendungsgebiet B (komplizierte intraabdominelle Infektionen)

Zerbaxa® ist angezeigt zur Behandlung von komplizierten intraabdominellen Infektionen (IAI) bei Erwachsenen.

Zerbaxa® weist klinische Wirksamkeit entsprechend der Fachinformation gegen die folgenden Gram-negativen Erreger auf:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Enterobacter cloacae
- Escherichia coli
- Klebsiella oxytoca
- Klebsiella pneumoniae
- Proteus mirabilis
- Pseudomonas aeruginosa

Zerbaxa® ist unwirksam gegen Bakterien, die Beta-Laktamase Enzyme produzieren und nicht durch Tazobactam gehemmt werden können.

Zerbaxa® zeigt ebenfalls eine klinische Wirkung bei den Gram-positiven Erregern Streptococcus anginosus, Streptococcus constellatus und Streptococcus salivarius. Gram-positive Erreger spielen jedoch innerhalb des Anwendungsgebietes keine bedeutende Rolle, da der komplizierten IAI, größtenteils Gram-negative Spezies mit immer häufiger auftretender Multiresistenz zugrunde liegen.

Anwendungsgebiet C und D (komplizierte Harnwegsinfektionen und akute Pyelonephritis)

Zerbaxa® ist angezeigt zur Behandlung von komplizierten Harnwegsinfektionen (HWI) und akuter Pyelonephritis bei Erwachsenen.

Zerbaxa® weist klinische Wirksamkeit entsprechend der Fachinformation gegen die folgenden Gram-negativen Erreger auf:

- Escherichia coli
- Klebsiella pneumoniae
- Proteus mirabilis

Zerbaxa® ist unwirksam gegen Bakterien, die Beta-Laktamase Enzyme produzieren und nicht durch Tazobactam gehemmt werden können.

Entsprechend der nationalen und internationalen Leitlinien bzw. Therapieempfehlungen sollte Zerbaxa® bei erwachsenen Patienten mit komplizierten HWI und akuter Pyelonephritis mit einem hohen Risiko für Infektionen mit Gram-negativen multiresistenten Erregern (MRE) eingesetzt werden. Zu diesen gehört auch der multiresistente P. aeruginosa, CR. Zahlreiche nach der Zulassungsstudie erschienenen Real-World-Evidence Daten zu Zerbaxa® belegten die klinische Wirksamkeit gegenüber P. aeruginosa inkl. Carbapenem-resistenten P. aeruginosa bei Harnwegsinfekten inklusive akute Pyelonephritis.

Zielpopulation von Zerbaxa®

Mit dem Beschluss vom 20.01.2022 auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 Sozialgesetzbuch (SGB) V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V, wurde Zerbaxa® unter der Voraussetzung freigestellt, dass die strenge Indikationsstellung des Einsatzes des

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Antibiotikums wie folgt sichergestellt wird: Zerbaxa[®] darf nur bei Patienten eingesetzt werden, für die nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Eine Fokussierung der Zielpopulation erfolgt in diesem Sinne auf Patienten mit ausschließlich 4MRGN Erregern, da für 3MRGN Erreger ausreichend Therapiealternativen zur Verfügung stehen.

Im Falle einer Multiresistenz dieser Erreger resultiert aus der chemischen Struktur von Ceftolozan eine besondere Stabilität gegenüber der Mehrzahl multiresistenter *P. aeruginosa*-Stämme, bedingt durch den Verlust der äußeren Membranproteine (OprD), chromosomaler AmpC-Beta-Laktamasen und der Überregulation von Effluxpumpen (MexXY, MexAB). Folgende Arten von Beta-Laktamasen können von Ceftolozan/Tazobactam hingegen nicht gehemmt werden: AmpC-Enzyme, gebildet von Enterobacterales, Serin-basierte Carbapenemasen (z. B. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemasen (KPC)), Metallo-Beta-Laktamasen (z. B. Neu-Delhi-Metallo-Beta-Laktamase (NDM); Ambler Klasse D-Beta-Laktamasen (OXA-Carbapenemasen).

Das Wirkspektrum von Zerbaxa[®] richtet sich somit explizit gegen den *P. aeruginosa*, CR und umfasst damit einen der Gram-negativen Erreger, der laut RKI zur Einordnung von Zerbaxa[®] als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 SGB V entscheidend ist. Der G-BA hat der Einstufung von Zerbaxa[®] als Reserveantibiotikum gegen den *P. aeruginosa*, CR zugestimmt.

Ein Einsatz von Zerbaxa[®] soll nur – im Sinne eines Reserveantibiotikums – unter strenger Indikationsstellung unter Berücksichtigung des Antibiotic Stewardship (ABS) erfolgen. ABS-Maßnahmen sorgen für eine lokale Implementierung von Leitlinien und somit für eine restriktive Anwendung von Reservesubstanzen. Weitere Details sind den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im Rahmen des klinischen Einsatzes von Reserveantibiotika (siehe Abschnitt 1.8), sowie dem Abschnitt 4.1. der Fachinformation und den offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika zu entnehmen. Eine weitere Möglichkeit zur Sicherstellung eines zielgerichteten Einsatzes wäre die Einführung eines entsprechenden Operations- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Codes zur Verwendung von Reserveantibiotika.

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)

Die Entstehung und Ausbreitung von Resistenzen gegenüber Antibiotika hat sich weltweit zu einem gravierenden Problem der öffentlichen Gesundheit entwickelt, da dadurch die Behandlung von bakteriellen Infektionskrankheiten zunehmend erschwert wird. Die Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen bedarf eines umfassenden und übergreifenden Ansatzes.

Therapeutischer Bedarf Anwendungsgebiet A (Im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie)

Die häufigste Todesursache aufgrund einer Infektion ist in der EU die Pneumonie. Im Jahr 2016 starben daran ca. 131.450 Menschen. Im Krankenhaus erworbene Infektionen führen häufig zur Entwicklung einer Pneumonie. HAP und VAP machen etwa 22 % aller im Krankenhaus erworbenen Infektionen in Europa aus. In Europa und den USA stellt HAP auf Intensivstationen sogar die häufigste und außerhalb von Intensivstationen die zweithäufigste im Krankenhaus erworbene Infektion dar. Sie geht mit einer erhöhten Mortalität und Verlängerung der Verweildauer sowohl auf der Intensivstation als auch im Krankenhaus einher.

Gram-negative Bakterien machen mehr als 50 % der üblicherweise isolierten Pathogene bei HAP aus. Dabei führen antibiotikaresistente Gram-negative Erreger als Ursache der im Krankenhaus behandelten Infektionen, wie z. B. im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich VAP, häufig zu einem Versagen einer Therapie.

Therapeutischer Bedarf Anwendungsgebiet B (komplizierte intraabdominale Infektionen)

Betrachtet man Patienten mit komplizierten IAI, so werden 14,2 % der Patienten in einem kritischen Zustand in das Krankenhaus eingeliefert, 29,8 % der Patienten werden nach einer Operation auf die Intensivstation verlegt und 0,5 % sterben im Krankenhaus. Sepsis und septischer Schock sind die häufigsten beobachteten Komplikationen bei Patienten mit komplizierten IAI, v. a. wenn sie initial nicht adäquat behandelt wurden. Komplizierte IAI sind für 20 % der schweren Sepsisfälle auf der Intensivstation verantwortlich und sind nach der Pneumonie der zweithäufigste Grund für infektionsassoziierte Morbidität und Mortalität.

Therapeutischer Bedarf Anwendungsgebiet C (komplizierte Harnwegsinfektionen)

Harnwegsinfekte stellen in der nationale Punkt-Prävalenzerhebung 2016 des Nationalen Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) mit einer Prävalenz von 21,6 % die am dritthäufigste dokumentierte im Krankenhaus erworbene Infektion dar. Die Rate der Patienten mit einer Urosepsis beträgt auf der Intensivstation in Deutschland 30,8 %. Eine akut lebensbedrohliche Urosepsis entwickelt sich meist als Folge einer komplizierten HWI. Eine komplizierte HWI liegt vor, wenn im Harntrakt funktionelle oder anatomische Anomalien auftreten und der Krankheitsverlauf durch andere relevante Erkrankungen, wie Nierenfunktionsstörung, Diabetes mellitus und Immunsuppression, beeinflusst wird.

Die im Krankenhaus erworbene bzw. katheterassoziierte komplizierte HWI geht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen resistenter Erreger einher. Die aktuellen Daten des ITS-KISS 2021 zeigen, dass unter den katheterassoziierten Harnwegsinfektionen bereits 6,4 % auf 3MRGN und etwa 1,1 % auf 4MRGN zurückzuführen sind.

Therapeutischer Bedarf Anwendungsgebiet D (akute Pyelonephritis)

Bei einer Pyelonephritis handelt es sich um eine obere Harnwegsinfektion. Harnwegsinfektionen stellen in der nationale Punkt-Prävalenzerhebung 2016 des NRZ mit einer Prävalenz von 21,6 % die dritthäufigste dokumentierte im Krankenhaus erworbene

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Infektion dar. Eine Pyelonephritis kann u. a. eine Zerstörung des Nierenparenchyms und eine Abszessbildung zur Komplikation haben. Ebenso können akute Pyelonephritiden mit der Gefahr einer Urosepsis und dem Auftreten von Multiresistenzen assoziiert werden. Die Rate der Patienten mit einer Urosepsis beträgt auf der Intensivstation in Deutschland 30,8 %.

Bei einer akuten Pyelonephritis ist gehäuft mit E. coli zu rechnen. Bei einer Urosepsis mit vorangegangenem Eingriff oder aufgrund eines Katheters kommen jedoch weitere Vertreter der Enterobacterales und P. aeruginosa als mögliche auslösende Keime hinzu. Ein wichtiges Kriterium für eine zielgerichtete und leitliniengerechte Therapie ist u. a. das Vorliegen einer Multiresistenz der Infektion auslösenden bakteriellen Keime. In der Global prevalence of infections in urology (GPIU)-Studie betrug die Multiresistenzrate für P. aeruginosa 21 %.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Zerbaxa® (Anwendungsgebiete A bis D)

Es besteht somit ein hoher ungedeckter Bedarf an neuen und wirksamen antimikrobiellen Medikamenten. Dabei liegt die höchste Priorität für die Weltgesundheitsorganisation (WHO) für die Erforschung und Entwicklung neuer Antibiotika u. a. auf folgendem Erreger der auch gemäß der Liste des Robert Koch-Instituts (RKI) als Erreger gewertet wird, der zur Einordnung von Zerbaxa® als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 SGB V führt:

- Pseudomonas aeruginosa, CR

Zerbaxa® ist die Kombination aus dem neuen und Pseudomonas-wirksamen Cephalosporin Ceftolozan und dem Beta-Laktamase-Inhibitor (BLI) Tazobactam. Ceftolozan wirkt durch die Hemmung wichtiger bakterieller Penicillin-bindender Proteine (PBP) bakterizid. Durch eine modifizierte Seitenkette wird die Aktivität gegenüber P. aeruginosa maßgeblich gesteigert.

Zerbaxa® kann durch die Kombination von Ceftolozan und dem BLI Tazobactam den bestehenden, hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf zur Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziiertes Pneumonie (VAP), komplizierter intraabdomineller Infektionen, komplizierter Harnwegsinfekte und der akuten Pyelonephritis bei Erwachsenen decken, da es folgende Eigenschaften erfüllt:

- Resistenzüberwindender Mechanismus
- Wirksamkeit gegen einen Carbapenem-resistenten Gram-negativen Erreger (P. aeruginosa, CR), der laut RKI zur Einordnung von Zerbaxa® als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 SGB V entscheidend ist

Zerbaxa® erfüllt die Kriterien des RKI und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zur Anerkennung des Reservestatus und wurde vom G-BA, unter der Voraussetzung, dass eine strenge Indikationsstellung des Einsatzes sichergestellt ist, als Reserveantibiotikum anerkannt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	Zerbaxa [®] ist angezeigt bei Erwachsenen mit im Krankenhaus erworbener Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)	759-852
B	Zerbaxa [®] ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung von komplizierten intraabdominellen Infektionen	181-203
C	Zerbaxa [®] ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung von komplizierten Harnwegsinfektionen	1.145-1.286
D	Zerbaxa [®] ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung der akuten Pyelonephritis	45-51
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie, VAP: Beatmungsassozierte Pneumonie		

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	Zerbaxa [®] ist angezeigt bei Erwachsenen mit im Krankenhaus erworbener Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	759-852
B	Zerbaxa [®] ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung von komplizierten intraabdominellen Infektionen	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	181-203
C	Zerbaxa [®] ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung von komplizierten Harnwegsinfektionen	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	1.145-1.286
D	Zerbaxa [®] ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung der akuten Pyelonephritis	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	45-51
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie, VAP: Beatmungsassozierte Pneumonie</p>				

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)

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zerbaxa [®] ist angezeigt bei Erwachsenen mit im Krankenhaus erworbener Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziiierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)	5.226,48 €-9.146,34 €
B	Zerbaxa [®] ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung von komplizierten intraabdominellen Infektionen	1.306,62 €-4.573,17 €
C	Zerbaxa [®] ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung von komplizierten Harnwegsinfektionen	2.286,59 €
D	Zerbaxa [®] ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung der akuten Pyelonephritis	2.286,59 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie, VAP: Beatmungsassoziierte Pneumonie

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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			
A	Zerbaxa [®] ist angezeigt bei Erwachsenen mit im Krankenhaus erworbener Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
B	Zerbaxa [®] ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung von komplizierten intra-abdominellen Infektionen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
C	Zerbaxa [®] ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung von komplizierten Harnwegsinfektionen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
D	Zerbaxa [®] ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung der akuten Pyelonephritis	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie, VAP: Beatmungsassozierte Pneumonie

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)

Nachfolgend finden sich relevante Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5. Die folgenden Ausführungen beziehen sich – falls nicht explizit auf das Anwendungsgebiet hingewiesen wird - auf sämtliche Anwendungsgebiete von Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa[®]).

Bei der Anwendung von Zerbaxa[®] sind die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika zu berücksichtigen.

Die empfohlenen Dosierungsschemata für Zerbaxa[®] hängen von Indikation und renaler Funktion bzw. der Kreatinin-Clearance ab. Zerbaxa[®] wird intravenös angewendet. Zerbaxa[®] wird alle 8 Stunden über eine Dauer von 1 Stunde intravenös als Infusion angewendet. Je nach Indikation beträgt die Behandlungsdauer bei komplizierten intraabdominellen Infektionen 4 - 14 Tagen, bei komplizierten Harnwegsinfektion und akuter Pyelonephritis 7 Tage oder bei im Krankenhaus erworbener Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie 8 – 14 Tage.

Tabelle 1-12 zeigt je nach Art der Infektion die empfohlenen intravenösen Dosierungsschemata für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 50 ml/min.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Empfohlene intravenöse Dosierung für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) > 50 ml/min

Art der Infektion	Dosis	Anwendungshäufigkeit	Infusionsdauer	Behandlungsdauer
Im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie ^b	2 g Ceftolozan /1 g Tazobactam	Alle 8 Stunden	1 Stunde	8-14 Tage
Komplizierte intraabdominale Infektion ^a	1 g Ceftolozan/ 0,5 g Tazobactam	Alle 8 Stunden	1 Stunde	4-14 Tage
Komplizierte Harnwegsinfektion, akute Pyelonephritis	1 g Ceftolozan/ 0,5 g Tazobactam	Alle 8 Stunden	1 Stunde	7 Tage

a: Bei Verdacht auf eine Infektion mit anaeroben Krankheitserregern in Kombination mit Metronidazol anzuwenden.

b: Anzuwenden in Kombination mit Antibiotika gegen Gram-positive Krankheitserreger, wenn bestätigt oder vermutet wird, dass diese am Infektionsprozess beteiligt sind.

Bei älteren Personen ist auf Grund des Lebensalters allein keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (geschätzte Kreatinin-Clearance [creatinine clearance, CrCl] > 50 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Nierenfunktion sowie bei hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sollte die Dosis wie in Tabelle 1-13 angegeben angepasst werden.

Tabelle 1-13: Empfohlene intravenöse Dosierungsschemata für Zerbaxa[®] bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min

Geschätzte CrCL (ml/min) ^a	Komplizierte intraabdominale Infektionen, komplizierte Harnwegsinfektionen, und akute Pyelonephritis ^b	Im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie ^b
30 bis 50	500 mg Ceftolozan/250 mg Tazobactam intravenös alle 8 Stunden	1 g Ceftolozan/0,5 g Tazobactam intravenös alle 8 Stunden
15 bis 29	250 mg Ceftolozan/125 mg Tazobactam intravenös alle 8 Stunden	500 mg Ceftolozan/250 mg Tazobactam intravenös alle 8 Stunden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geschätzte CrCL (ml/min) ^a	Komplizierte intraabdominale Infektionen, komplizierte Harnwegsinfektionen, und akute Pyelonephritis ^b	Im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie ^b
Hämodialysepflichtige terminale Niereninsuffizienz	Eine einmalige Initialdosis von 500 mg Ceftolozan/250 mg Tazobactam, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 100 mg Ceftolozan/50 mg Tazobactam nach 8 Stunden, die während der weiteren Behandlung alle 8 Stunden gegeben wird (an den Hämodialyse-Tagen sollte die Dosis so früh wie möglich nach Abschluss der Hämodialyse gegeben werden).	Eine einmalige Initialdosis von 1,5 g Ceftolozan/0,75 g Tazobactam, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 300 mg Ceftolozan/150 mg Tazobactam nach 8 Stunden, die während der weiteren Behandlung alle 8 Stunden gegeben wird (an den Hämodialyse-Tagen sollte die Dosis so früh wie möglich nach Abschluss der Hämodialyse gegeben werden).
<p>a: Die CrCL wurde nach der Cockcroft-Gault-Formel geschätzt</p> <p>b: Die Infusionsdauer für alle intravenös angewendeten Dosen von Zerbaxa[®] beträgt 1 Stunde.</p> <p>CrCl: Kreatinin-Clearance</p>		

Diese Empfehlungen gelten für alle Indikationen. Die Dauer der Behandlung sollte sich nach den Empfehlungen in Tabelle 1-12 richten.

Patienten mit einer Nierenfunktionseinschränkung zu Behandlungsbeginn sollten während der Behandlung häufig auf jegliche Veränderung der Nierenfunktion überwacht werden und falls notwendig, sollte die Dosis von Zerbaxa[®] angepasst werden. Bei Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Nierenfunktion sowie bei hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sollte die Dosis wie in Tabelle 1-13 angegeben angepasst werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Zerbaxa[®] muss vor der intravenösen Infusion rekonstituiert werden. Die Zubereitung der Infusionslösung muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen und ist für jede Dosis der Fachinformation zu entnehmen (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation). Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Die rekonstituierte Lösung darf nicht direkt injiziert werden. Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels (siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation).

Bei Auftreten einer schweren allergischen Reaktion (schwerwiegende anaphylaktische Überempfindlichkeitsreaktionen) während der Behandlung mit Zerbaxa[®] ist das Arzneimittel abzusetzen und es sind geeignete Maßnahmen einzuleiten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8 der Fachinformation). Zerbaxa[®] ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter früherer Überempfindlichkeit gegen Ceftolozan, Tazobactam oder Cephalosporine.

Zerbaxa[®] ist auch kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen andere Beta-Laktam-Antibiotika (z. B. Penicilline oder Carbapeneme).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Über das Auftreten einer Antibiotika-assoziierten Kolitis und pseudomembranösen Kolitis in Verbindung mit Zerbaxa[®] wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). In lebensbedrohlichen Fällen sollte das Absetzen der Therapie mit Zerbaxa[®] und die Anwendung unterstützender Maßnahmen sowie einer speziellen Therapie gegen *Clostridioides difficile* erwogen werden.

Die Anwendung von Zerbaxa[®] kann das übermäßige Wachstum von nicht empfindlichen Mikroorganismen fördern. Wenn während oder nach der Therapie eine Superinfektion auftritt, sollten geeignete Maßnahmen ergriffen werden.

Zerbaxa[®] ist nicht wirksam gegen Bakterien, die Beta-Laktamase-Enzyme bilden, welche nicht von Tazobactam gehemmt werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Während der Behandlung mit Zerbaxa[®] kann es zu einem positiven direkten Antiglobulintest (direct antiglobulin test, DAGT) kommen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). In klinischen Studien gab es bei Patienten mit einem positiven DAGT keine Hinweise auf eine Hämolyse aufgrund der Behandlung.

Tazobactam ist ein Substrat für OAT1 und OAT3. Wirkstoffe, die zu einer Hemmung von OAT1 oder OAT3 führen (wie z. B. Probenecid), können die Tazobactam Plasmakonzentrationen erhöhen.

Eine detaillierte Auflistung der Kontraindikationen (Abschnitt 4.3), der sonstigen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Abschnitte 4.4 bis 4.7) und der Nebenwirkungen (Abschnitt 4.8) von Zerbaxa[®] sind der Fachinformation zu entnehmen.

Zerbaxa[®] ist ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt. Im European Public Assessment Report (EPAR) zu Zerbaxa[®] wurden keine identifizierten und potentiellen Risiken festgestellt. Er beinhaltet keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.

Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im Rahmen des klinischen Einsatzes von Reserveantibiotika

Gemäß § 35a Abs. 1c SGB V und 5. Kapitel § 15a VerfO ist Zerbaxa[®] mit dem Beschluss des G-BA vom 20.01.2022 der Status als Reserveantibiotikum unter der Voraussetzung, dass eine strenge Indikationsstellung des Einsatzes sichergestellt ist, bescheinigt worden. Über die in der Fachinformation aufgeführten Vorgaben zur Anwendung hinaus ergeben sich weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, welche spezifisch im Zusammenhang mit dem Einsatz als Reserveantibiotikum stehen.

Zur strengen Überprüfung der zugrundeliegenden qualitätsgesicherten Maßnahmen wird Zerbaxa[®] von MSD in Deutschland ausschließlich an Krankenhaus- und krankenhausversorgende Apotheken abgegeben. Die Abgabe im ambulanten Sektor wird nicht

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

beworben oder gefördert, wodurch ein rein stationärer Einsatz unter Berücksichtigung der folgenden qualitätsgesicherten Maßnahmen sichergestellt werden soll.

Zerbaxa[®] muss als eine 1-stündige Infusion alle 8 Stunden intravenös appliziert werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Ein derartiges Dosierungsregime ist in der ambulanten Versorgung praktisch nicht durchführbar. Auch aus diesem Grund kommt Zerbaxa[®] ausschließlich für die Anwendung im stationären Bereich in Frage.

Ein Einsatz von Zerbaxa[®] als Reserveantibiotikum im Krankenhaus soll nur unter strenger Indikationsstellung bzw. deutlichen Restriktionen, unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) zur angemessenen Anwendung von Antibiotika, sowie den Empfehlungen der S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“, erfolgen; hierauf wird in Abschnitt 4.1. der Fachinformation verwiesen.

In der S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ wird als Kernstrategie aufgegriffen, wie die Qualität der Verordnung von Antiinfektiva bzgl. Auswahl der Substanzen, Dosierung, Applikation und Anwendungsdauer kontinuierlich verbessert werden kann. So empfiehlt die S3-Leitlinie als eine der Kernstrategien die Anwendung lokaler Behandlungsleitlinien/-pfade, Antiinfektiva-Hauslisten, sowie spezieller Sonderrezept-, Freigaberegungen bzw. Anwendungsbeschränkungen.

Die Entscheidung, welche kalkulierte Therapie bzw. im Falle einer Re-Evaluation welche gezielte Therapie angemessen ist und welches Antibiotikum mit entsprechender Dosierung und Therapiedauer eingesetzt werden soll, sollte laut S3 Leitlinie zum rationalen Antibiotikaeinsatz auf einer gemeinschaftlichen Einschätzung des behandelnden Arztes und des ABS Teams basieren.

Die Empfehlungen der nationalen medizinischen Behandlungsleitlinien stehen im Einklang mit den Anforderungen an ABS in Deutschland. Sie weisen grundsätzlich darauf hin, dass die lokale Resistenzsituation berücksichtigt und eine Deeskalation sowie Verkürzung der Behandlung erfolgen soll, wenn mikrobiologische Befunde vorliegen und eine klinische Besserung eingetreten ist. Durch die Reduktion der Therapiebreite und damit der Antibiotikalast soll die Resistenzentwicklung durch eine Minimierung des Selektionsdruckes günstig beeinflusst werden.

Neben der patientenindividuellen Therapiesteuerung ist die mikrobiologische Diagnostik auch entscheidend für die lokale Umsetzung der nationalen Leitlinien. Die Therapie mit Zerbaxa[®] erfordert somit eine engmaschige mikrobiologische Begleitung und Kontrolle, welche praktisch nur stationär möglich ist und auch dort den Einsatz stark reglementiert und einschränkt.

Diese Zusammenarbeit zwischen Klinik und Labor ist Grundlage für ein effektives ABS, dessen Entscheidungen im Wesentlichen auf einer systematischen mikrobiologischen Diagnostik und epidemiologischer Beurteilung beruhen. Die mikrobiologische Befundung kann ABS-Maßnahmen hierbei effektiv unterstützen. Neben indikationsbezogenen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlungsempfehlungen für den restriktiven Einsatz sollte für eine qualitätsgesicherte Anwendung die Verbrauchs- und Resistenzsurveillance (§ 23 Abs. 4 Infektionsschutzgesetz (IfSG)) stets über die Teilnahme der Klinik an AVS (Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance) und ARS (Antibiotika-Resistenz Surveillance) bzw. ARVIA (ARS und AVT-Integrierte Analyse) erfolgen.

Die Surveillancedaten liefern Rahmen und Basis für die Implementierung von Maßnahmen zur Eindämmung von Antibiotikaresistenzen (Infektionskontrolle und -prävention, umsichtiger Einsatz von Antibiotika).

Nach der Neufassung des § 23 Abs. 4 IfSG (Juli 2011) besteht für Krankenhäuser und Einrichtungen für ambulantes Operieren die Verpflichtung, eine kontinuierliche Überwachung des Antibiotika-Verbrauchs zu etablieren. Dies soll dazu beitragen, den Einsatz von Antibiotika zu optimieren und somit der Entwicklung und Ausbreitung von resistenten Erregern entgegenzuwirken.

Folgt man einer lokalen Implementierung von Leitlinien und einer restriktiven Anwendung von Reservesubstanzen, sollte mit Hilfe der ABS-Teams die Entwicklung von hausinternen Antiinfektiva/Antibiotika-Listen zudem gefördert werden.

Bei den in den Leitlinien dargelegten Therapieempfehlungen zur Substanzauswahl für die antibiotische Therapie gilt es immer, das lokale Erregerspektrum und die lokale Resistenzsituation zu berücksichtigen, da die Häufigkeit und somit auch das generelle Risiko für eine Infektion mit einzelnen Erregern und Resistenzen starken regionalen und lokalen Unterschieden unterliegt.

Entwicklung eines Operationen- und Prozedurenschlüssels speziell für die Verwendung von Reserveantibiotika

Eine weitere Möglichkeit zur Sicherstellung eines zielgerichteten Einsatzes von Reserveantibiotika wäre die Einführung eines entsprechenden OPS-Codes. Mittels eines OPS-Codes zur „Verwendung von Reserveantibiotika“ könnte der Einsatz von verschiedenen Reserveantibiotika, gemäß der Definition einer offiziellen Liste, nachverfolgt werden. Eine weitere Untergliederung der Kodierung könnte die Dokumentation der jeweiligen Behandlungsdauer erlauben. Somit könnte der Einsatz besser nachvollzogen und gewährleistet werden, dass die Verwendung eines Reserveantibiotikums an das Vorhandensein von Antibiotikaresistenzen geknüpft ist.