

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: 12.08.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
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.....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	14
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	22

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).....	12
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-12: Intravenöse Dosis von Zerbaxa [®] je nach Art der Infektion bei pädiatrischen Patienten (ab Geburt* bis unter 18 Jahren) mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR)** > 50 ml/min/1,73 m ²	23

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
ARVIA	ARS und AVS-Integrierte Analyse
ASK	Arzneistoffkatalog
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
DAGT	Direkter Antiglobulintest (direct antiglobulin test)
DTR	Difficult-to-treat resistance
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
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
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
KPC	Klebsiella pneumoniae Carbapenemase
MRE	Multiresistente Erreger
NDM	Neu-Delhi-Metallo-Beta-Laktamase
OAT	Organische Anionen-Transporter
OPS	Operationen- 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: 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: 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, I17185,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>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</p>
<p>4MRGN: Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegenüber vier der vier Antibiotika-Gruppen; ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; PZN: Pharmazentralnummer</p>	

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 zur Behandlung der komplizierten intraabdominellen Infektionen bei pädiatrischen Patienten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation) Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind zu beachten. ^b	25.07.2022	A
Zerbaxa [®] ist angezeigt zur Behandlung der komplizierten Harnwegsinfektionen bei pädiatrischen Patienten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation)	25.07.2022	B
Zerbaxa [®] ist angezeigt zur Behandlung der akuten Pyelonephritis bei pädiatrischen Patienten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1 der Fachinformation)	25.07.2022	C
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		
b: Die Bedeutung dieses Ergänzungssatzes ist für alle Anwendungsgebiete gültig.		

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Zerbaxa [®] ist angezeigt zur Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich der beatmungsassoziierten Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP) bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind zu beachten. ^a	23.08.2019
Zerbaxa [®] ist angezeigt zur Behandlung der komplizierten intraabdominellen Infektionen bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation)	18.09.2015
Zerbaxa [®] ist angezeigt zur Behandlung der komplizierten Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation)	18.09.2015
Zerbaxa [®] ist angezeigt zur Behandlung der akuten Pyelonephritis bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1 der Fachinformation)	18.09.2015
a: Die Bedeutung dieses Ergänzungssatzes ist für alle Anwendungsgebiete gültig. HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; VAP: Beatmungsassoziierte Pneumonie	

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 zur Behandlung der komplizierten intraabdominellen Infektionen bei pädiatrischen Patienten	Nicht zutreffend
B	Zerbaxa [®] ist angezeigt zur Behandlung der komplizierten Harnwegsinfektionen bei pädiatrischen Patienten	Nicht zutreffend
C	Zerbaxa [®] ist angezeigt zur Behandlung der akuten Pyelonephritis bei pädiatrischen Patienten	Nicht zutreffend

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

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

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 zur Behandlung der komplizierten intraabdominellen Infektionen bei pädiatrischen Patienten	Gemäß 5. Kapitel § 12a VerfO des G-BA gilt der Zusatznutzen als belegt.
B	Zerbaxa® ist angezeigt zur Behandlung der komplizierten Harnwegsinfektionen bei pädiatrischen Patienten	Gemäß 5. Kapitel § 12a VerfO des G-BA gilt der Zusatznutzen als belegt.
C	Zerbaxa® ist angezeigt zur Behandlung der akuten Pyelonephritis bei pädiatrischen Patienten	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; VerfO: Verfahrensordnung		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 (komplizierte intraabdominelle Infektionen)

Zerbaxa[®] ist angezeigt zur Behandlung der komplizierten intraabdominellen Infektionen (IAI) bei pädiatrischen Patienten.

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

- 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. Hinzu kommt, dass bei diesen Gram-positiven Erregern keine Notwendigkeit besteht, ein Reserveantibiotikum einzusetzen. Diese Erreger sind kein Bestandteil der nicht-abschließenden Liste des Robert Koch-Instituts (RKI) zur Einstufung eines neuen Antibiotikums als Reserveantibiotikum.

Anwendungsgebiet B und C (komplizierte Harnwegsinfektionen und akute Pyelonephritis)

Zerbaxa® ist angezeigt zur Behandlung der komplizierten Harnwegsinfektionen (HWI) und akuter Pyelonephritis bei pädiatrischen Patienten.

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 Leitlinie stellt Zerbaxa® bei HWI bzw. der akuten Pyelonephritis in Patienten mit einem hohen Risiko für Infektionen mit Gram-negativen multiresistenten Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa) eine Therapieoption dar. Zahlreiche nach der Zulassungsstudie für Erwachsene mittlerweile erschienene Real-World-Evidence Daten zu Zerbaxa® bei erwachsenen Patienten belegten die klinische Wirksamkeit gegenüber „difficult-to-treat resistance“ (DTR)-P. aeruginosa inkl. Carbapenem-resistenten (CR) P. aeruginosa bei Harnwegsinfekten - unter die auch die akute Pyelonephritis fällt. Zudem zeigte eine globale Surveillance-Studie, dass in europäischen Krankenhäusern, darunter auch deutsche Kliniken, von 413 P. aeruginosa-Isolaten bei Kindern, u. a. aus Harnwegsinfektionen, 77 % der P. aeruginosa-Isolate sensibel gegenüber Meropenem und 93,2 % sensibel gegenüber Zerbaxa® waren (gemäß EUCAST Breakpoints).

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 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 (multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegenüber vier der vier Antibiotika-Gruppen) Erregern, da für 3MRGN (multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegenüber drei der vier Antibiotika-Gruppen) Erreger noch Therapiealternativen zur Verfügung stehen.

Im Falle einer Multiresistenz der unter den Anwendungsgebieten A bis C genannten Erregern 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 Ambler Klasse C (AmpC)-Beta-Laktamasen und der Überregulation von Effluxpumpen (MexXY, MexAB). Folgende Arten von Beta-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Laktamasen können von Ceftolozan/Tazobactam hingegen nicht gehemmt werden: AmpC-Enzyme gebildet von Enterobacterales¹, Serin-basierte Carbapenemasen (z. B. Klebsiella pneumoniae Carbapenemasen [KPC]), Metallo-Beta-Laktamasen (z. B. Neu-Delhi-Metallo-Beta-Laktamase [NDM]), sowie Ambler Klasse D-Beta-Laktamasen (Oxacillin-hydrolysierende Beta-Laktamase [OXA]-Carbapenemasen).

Das Wirkspektrum von Zerbaxa[®] richtet sich somit explizit gegen den Carbapenem-resistenten P. aeruginosa, CR und umfasst damit einen der Gram-negativen Erreger, der laut RKI zur Einordnung von Zerbaxa[®] als Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 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 Operationen- 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.

¹ Im Dokument wird durchgängig von Enterobacterales gesprochen, auch für den Fall, dass die zitierte Primärquelle von Enterobacteriaceae spricht. Dies hat folgenden Hintergrund: 2016 wurden aus der ursprünglichen taxonomischen Familie Enterobacteriaceae mehrere Gattungen herausgelöst und neuen Familien zugeordnet. So gehören die Gattungen Morganella und Proteus nicht weiter zur Familie der Enterobacteriaceae, sondern zur neu gegründeten Familie Morganellaceae. Die ebenfalls neu gegründete Ordnung der Enterobacterales umfasst sowohl die Enterobacteriaceae, Morganellaceae und weitere taxonomische Familien. Korrekterweise wird Enterobacterales nun verwendet, um alle ursprünglichen Mitglieder der Familie der Enterobacteriaceae einzuschließen. Auch diejenigen, die seit der Reorganisation 2016 nicht mehr zur Familie der Enterobacteriaceae gehören.

Therapeutischer Bedarf (Anwendungsgebiete A bis C)

Aufgrund der in den letzten 20 Jahren stark gestiegenen Rate an antibiotika-resistenten Gram-negativen Erregern in der Gesamtbevölkerung ist eine breite Auswahl an noch wirksamen Antibiotika wünschenswert. Auch wenn die Anzahl an multiresistenten Erregern (MRE) in der Pädiatrie gemäß Krankenhaus-Infektions-Surveillance System (KISS), im Vergleich zu der Anzahl an MRE bei Erwachsenen, noch gering ist, so zeigt sich bereits in internationalen Studien bei pädiatrischen Patienten sowie den Daten des RKI zur Gesamtbevölkerung ein Trend zur Zunahme von MRE. Nur wenn eine breite Auswahl an Antibiotika zur Verfügung steht, lässt sich unter Berücksichtigung der Kriterien des ABS das richtige Antibiotikum für den jeweiligen Erreger individuell auswählen.

Problematisch erweist sich in der Pädiatrie die Tatsache, dass viele Medikamente - darunter auch Reserveantibiotika - nicht für pädiatrische Patienten zugelassen sind. Es fehlen häufig Studien zur sicheren und wirksamen Anwendung über alle Altersklassen hinweg. Dies führt dazu, dass Medikamente als „off-Label Use“ oder ohne Zulassung eingesetzt werden. Eine deutsche Studie mit 140 Kindern zur Verordnung von Medikamenten in der Pädiatrie ergab bei einer gemeinsamen Betrachtung der Anteile von Medikamenten, die mittels „off-Label Use“ oder ohne Zulassung eingesetzt wurden, einen Anteil von 51 % auf infektiologischen Normalstationen, sowie einen Anteil von 79 % auf Intensivstationen.

Hier kommt bei pädiatrischen Patienten erschwerend hinzu, dass bestimmte Medikamente ein Nebenwirkungsprofil aufzeigen, das die Anwendung zusätzlich limitiert. So spielen beispielsweise Fluorchinolone grundsätzlich für die Behandlung der HWI bei Erwachsenen eine bedeutende Rolle, da sie eine hohe Urinkonzentration aufweisen und mit ihrem breiten Wirkspektrum sowohl Gram-positive als auch Gram-negative Bakterien abdecken. Bei Kindern können diese nur in besonderen Fällen aufgrund von potenziellen Nebenwirkungen und nach Leitlinie nur nach mikrobiologischer Testung gegeben werden.

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 RKI als Erreger gewertet wird und der zur Einordnung von Zerbaxa® als Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1 SGB V führt:

- *Pseudomonas aeruginosa*, CR

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

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 komplizierten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

IAI, komplizierten HWI und der akuten Pyelonephritis bei pädiatrischen Patienten decken, da es folgende Eigenschaften erfüllt:

- Resistenzüberwindender Mechanismus
- Nachweis von Wirksamkeit anhand von globaler Surveillance-Studie gegen *P. aeruginosa*, CR
- Für die Anwendungsgebiete der komplizierten HWI und der akuten Pyelonephritis gibt es eine Empfehlung in der S2k-Leitlinie (AWMF-Registernummer: 166-004) als Therapieoption bei Infektionen mit multiresistenten *P. aeruginosa*.

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.

Insbesondere bei pädiatrischen Patienten, bei denen häufig eine Zulassung von in der Praxis dennoch angewendeten Medikamenten fehlt, sowie aufgrund von Nebenwirkungen der Einsatz von Medikamenten wie z. B. Ciprofloxacin limitiert ist, bietet die Verfügbarkeit und Zulassung von Ceftolozan/Tazobactam bereits für Kinder ab Geburt (definiert als Gestationsalter > 32 Wochen und ≥ 7 Tage nach der Geburt) bis unter 18 Jahren eine sichere Therapieoption.

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 zur Behandlung der komplizierten intraabdominellen Infektionen bei pädiatrischen Patienten	17-19
B	Zerbaxa® ist angezeigt zur Behandlung der komplizierten Harnwegsinfektionen bei pädiatrischen Patienten	16-18
C	Zerbaxa® ist angezeigt zur Behandlung der akuten Pyelonephritis bei pädiatrischen Patienten	4
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

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	Zerbaxa [®] ist angezeigt zur Behandlung der komplizierten intraabdominellen Infektionen bei pädiatrischen Patienten	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	17-19
B	Zerbaxa [®] ist angezeigt zur Behandlung der komplizierten Harnwegsinfektionen bei pädiatrischen Patienten	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	16-18
C	Zerbaxa [®] ist angezeigt zur Behandlung der akuten Pyelonephritis bei pädiatrischen Patienten	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	4
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

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 zur Behandlung der komplizierten intraabdominellen Infektionen bei pädiatrischen Patienten	544,43 €-4.573,17 €
B	Zerbaxa [®] ist angezeigt zur Behandlung der komplizierten Harnwegsinfektionen bei pädiatrischen Patienten	762,20 €-4.573,17 €
C	Zerbaxa [®] ist angezeigt zur Behandlung der akuten Pyelonephritis bei pädiatrischen Patienten	762,20 €-4.573,17 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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 zur Behandlung der komplizierten intraabdominellen Infektionen bei pädiatrischen Patienten	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
B	Zerbaxa [®] ist angezeigt zur Behandlung der komplizierten Harnwegsinfektionen bei pädiatrischen Patienten	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
C	Zerbaxa [®] ist angezeigt zur Behandlung der akuten Pyelonephritis bei pädiatrischen Patienten	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
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)

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 pädiatrischen Patienten.

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

Die empfohlenen Dosierungsschemata für Zerbaxa[®] bei pädiatrischen Patienten hängen von Indikation und renaler Funktion bzw. der Kreatinin-Clearance ab. Zerbaxa[®] wird alle 8 Stunden über eine Dauer von 1 Stunde intravenös als Infusion angewendet. Je nach Indikation beträgt die Behandlungsdauer für pädiatrischen Patienten (ab Geburt [definiert als Gestationsalter > 32 32 Wochen und ≥ 7 Tage nach der Geburt] bis unter 18 Jahren mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) > 50 ml/min/1,73 m²) bei komplizierten IAI 5-14 Tagen, bei komplizierten HWI und akuter Pyelonephritis 7-14 Tage

Tabelle 1-12 zeigt das empfohlene intravenöse Dosierungsschema für pädiatrische Patienten mit einer eGFR > 50 ml/min/1,73 m² nach Infektionstyp.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Intravenöse Dosis von Zerbaxa® je nach Art der Infektion bei pädiatrischen Patienten (ab Geburt* bis unter 18 Jahren) mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR)** > 50 ml/min/1,73 m²

Art der Infektion	Dosis	Anwendungshäufigkeit	Infusionsdauer	Behandlungsdauer
Komplizierte intraabdominale Infektion ***	20 mg/kg Ceftolozan/10 mg/kg Tazobactam bis zu einer Höchstdosis von 1 g Ceftolozan/0,5 g Tazobactam****	Alle 8 Stunden	1 Stunde	5-14 Tage*****
Komplizierte Harnwegsinfektion, akute Pyelonephritis	20 mg/kg Ceftolozan/10 mg/kg Tazobactam bis zu einer Höchstdosis von 1 g Ceftolozan/0,5 g Tazobactam****	Alle 8 Stunden	1 Stunde	7-14 Tage*****
<p>*Definiert als Gestationsalter > 32 Wochen und ≥ 7 Tage nach der Geburt. **Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate eGFR unter Verwendung der Bedside-Schwartz-Gleichung. ***Bei Verdacht auf anaerobe Pathogene in Kombination mit Metronidazol zu verwenden. ****Bei Kindern mit einem Körpergewicht über 50 kg sollte die Höchstdosis von 1 g Ceftolozan/0,5 g Tazobactam nicht überschritten werden. *****Die gesamte angegebene Behandlungsdauer kann Zerbaxa® intravenös, gefolgt von einer geeigneten oralen Therapie, umfassen.</p>				

Es liegen nicht ausreichend Informationen vor, um ein Dosierungsschema für pädiatrische Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR ≤ 50 ml/min/1,73 m²) oder einer terminalen Niereninsuffizienz zu empfehlen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

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

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Zerbaxa® muss vor der intravenösen Infusion rekonstituiert und zu einer Stammlösung verdünnt werden. Das zu applizierende Infusionsvolumen, das entweder in einem Infusionsbeutel oder einer Infusionsspritze überführt wird, hängt von der Dosis für den pädiatrischen Patienten bzw. von dessen Gewicht ab. Die Zubereitung der beim Patienten anzuwendenden 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 der Fachinformation aufgeführten Arzneimitteln, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Die rekonstituierte Lösung darf nicht direkt injiziert werden. Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels sind Abschnitt 6.3 der Fachinformation zu entnehmen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei Auftreten einer schweren allergischen Reaktion (schwerwiegende anaphylaktische Überempfindlichkeitsreaktionen) während der Behandlung mit Zerbaxa® ist das Arzneimittel abzusetzen und geeignete Maßnahmen sind 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).

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 (Organische Anionen-Transporter). 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) sowie 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 Absatz 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 Sharp & Dohme GmbH in Deutschland ausschließlich an Krankenhaus- und krankenhausversorgende Apotheken abgegeben. Die Abgabe im ambulanten Sektor wird nicht beworben oder gefördert, wodurch ein rein stationärer Einsatz unter Berücksichtigung der folgenden qualitätsgesicherten Maßnahmen sichergestellt werden soll.

Zerbaxa® muss als eine einstündige 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“ (AWMF-Registernummer 092/001) und S2k-Leitlinie „Antibiotic Stewardship Konzeption und Umsetzung in der stationären Kinder- und Jugendmedizin“ (AWMF-Registernummer 048/15), erfolgen; hierauf wird in Abschnitt 4.1. der Fachinformation verwiesen.

In der - anhand von internistischen und infektiologischen Fachgesellschaften erstellten - S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ (AWMF-Registernummer 092/001) 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-, Freigaberegelungen bzw. Anwendungsbeschränkungen.

Darüber hinaus ergänzt die kinderspezifische S2k-Leitlinie „Antibiotic Stewardship Konzeption und Umsetzung in der stationären Kinder- und Jugendmedizin“ (AWMF-Registernummer 048/15), die genannte S3-Leitlinie. Dabei werden personell- und strukturell-organisatorische Besonderheiten für die Pädiatrie spezifiziert. Langfristig sollen diese Leitlinien dazu beitragen, die Qualität der Antibiotikaverordnung im Rahmen der stationären Behandlung von Kindern und Jugendlichen zu verbessern, die Patienten vor unerwünschten Effekten einer nicht indizierten oder nicht angemessenen Antibiotika-Therapie zu schützen und

das Risiko der Selektion von bakteriellen Krankheitserregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen zu reduzieren.

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 S2k-Leitlinie und S3-Leitlinie zum rationalen Antibiotika-Einsatz auf einer gemeinschaftlichen Einschätzung des behandelnden Arztes und des ABS-Teams basieren. Ein ABS-Team für die Pädiatrie soll in Anlehnung an die aktuelle deutsche S2k-Leitlinie im Kern aus einem pädiatrischen Infektiologen, mindestens einem Pädiater mit der Qualifikation „Antibiotika-beauftragter Arzt“, einem klinischen Pharmazeuten (Apotheker) mit ABS-Kenntnissen und einem klinischen Mikrobiologen bzw. klinisch erfahrenen Krankenhaushygieniker bestehen. Eine entsprechende Qualitäts- und Qualifizierungsinitiative ist in deutschen Krankenhäusern unter Berücksichtigung von lokalen Resistenzsituationen im Infektionsschutzgesetz (IfSG) gesetzlich verankert.

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 Therapiebrenite und damit der Antibiotika-Last 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 sind 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 epidemiologischen Beurteilung beruhen. Die mikrobiologische Befundung kann ABS-Maßnahmen hierbei effektiv unterstützen. Neben indikationsbezogenen Behandlungsempfehlungen für den restriktiven Einsatz sollte für eine qualitätsgesicherte Anwendung die Verbrauchs- und Resistenzsurveillance (§ 23 Absatz 4 IfSG) stets über die Teilnahme der Klinik an AVS (Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance) und ARS (Antibiotika-Resistenz-Surveillance) bzw. ARVIA (ARS und AVS-Integrierte Analyse) erfolgen.

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

Nach der Neufassung des § 23 Absatz 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

entgegenzuwirken. Die Kennzahlen zur Darstellung des Antiinfektiva-Verbrauchs wurden für pädiatrische Patienten bisher noch nicht bestätigt.

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.

Da es unzureichend zugelassene Antibiotika gegen resistente Erreger bei Kindern gibt, und in der Praxis die bei den Erwachsenen wirkenden Antibiotika als „off-Label Use“ eingesetzt werden, sind die Mitarbeiter des ABS in der Pädiatrie für die patienten- und fallbezogene Intervention besonders auf die Zusammenführung anamnestischer, klinischer, labordiagnostischer, bildgebender und mikrobiologischer Befunde und Statistik angewiesen, um eine adäquate Antibiotika-Therapie anzuwenden.

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. Die S2k-Leitlinie (AWMF-Registernummer 048/15) weist darauf hin, dass für die Überprüfung der Verordnungsqualität einer einzelnen Antiinfektiva-Therapie unter anderem patienten- und fallbezogene Erfassungen des Antiinfektiva-Verbrauchs erforderlich sind. Hierzu ist eine Verknüpfung der Antiinfektiva-Verbrauchsdaten mit den Patientenverwaltungs- und Abrechnungsdaten erforderlich. 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 Antibiotika-Resistenzen geknüpft ist.