

Cefepim/Enmetazobactam (bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

Addendum zum Projekt G24-15

A horizontal bar composed of 18 colored segments in various shades of blue and grey. A dark blue segment in the middle contains the word 'ADDENDUM' in white capital letters.

ADDENDUM

Projekt: G24-31

Version: 1.0

Stand: 13.11.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1881

DOI: 10.60584/G24-31

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Cefepim/Enmetazobactam (bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete) –
Addendum zum Projekt G24-15

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

29.10.2024

Interne Projektnummer

G24-31

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/G24-31>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cefepim/Enmetazobactam (bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete); Addendum zum Projekt G24-15 [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/G24-31>.

Schlagwörter

Cefepim, Enmetazobactam, Nosokomiale Pneumonie, Harnwegsinfektionen, Bakteriämie, Epidemiologie

Keywords

Cefepime, Enmetazobactam, Healthcare-Associated Pneumonia, Urinary Tract Infections, Bacteremia, Epidemiology

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Stefan Kobza
- Katharina Frangen
- Anja Schwalm

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 GKV-Zielpopulation.....	2
2.1 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	2
2.2 Bewertung.....	3
2.3 Zusammenfassung.....	4
3 Literatur	6

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
4MRGN	multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen
cUTI	komplizierte Harnwegsinfektion
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HAP	nosokomiale Pneumonie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
spp	species pluralis
VAP	beatmungsassoziierte Pneumonie

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 29.10.2024 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt G24-15 (Cefepim/Enmetazobactam – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1c SGB V) [1] beauftragt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Cefepim/Enmetazobactam hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) von Cefiderocol, die Shionogi GmbH (im Folgenden Stellungnehmer genannt), mit seiner Stellungnahme vom 01.10.2024 [2] eine Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an den G-BA übermittelt, die von der Berechnung des pU von Cefepim/Enmetazobactam in Modul 3 A seines Dossiers [3] abweicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren zusätzlich vorgelegten Berechnungen und Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

2 GKV-Zielpopulation

Die Zielpopulation in den vorliegenden Anwendungsgebieten von Cefepim/Enmetazobactam besteht gemäß Fachinformation aus Erwachsenen mit komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis (Anwendungsgebiet A), mit nosokomialer Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP) (Anwendungsgebiet B) sowie mit Bakteriämie, die im Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird (Anwendungsgebiet C). Dabei sind „die offiziellen Leitlinien“ zum sachgemäßen Gebrauch von Antibiotika zu berücksichtigen [4]. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass Cefepim/Enmetazobactam als Reserveantibiotikum eingeordnet wurde [5].

2.1 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Angaben des pU

Der pU zieht in Modul 3 A seines Dossiers [3] den Beschluss des G-BA zu Cefiderocol¹ aus dem Jahr 2022 heran [6] und übernimmt die dort angegebene Anzahl von ca. 2600 bis 6600 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation als Summe über die Anwendungsgebiete A, B und C von Cefepim/Enmetazobactam.

Angaben des Stellungnehmers

Der Stellungnehmer zieht zunächst ebenfalls die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus dem Beschluss des G-BA zu Cefiderocol aus dem Jahr 2022 heran [6]. Allerdings weist er darauf hin, dass die Anwendungsgebiete von Cefepim/Enmetazobactam [4] – anders als dasjenige von Cefiderocol [7] – auf wenige Infektionsarten beschränkt sind (siehe 1. Absatz in Kapitel 2). Daher grenzt der Stellungnehmer im Folgenden auf Patientinnen und Patienten mit spezifischen Infektionen ein. Hierzu zieht er einen Abschlussbericht des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen heran [8]. Darin ist auf Basis einer Datenerhebung in Deutschland von Mai bis Juli 2022 für 252 Krankenhäuser und 66 586 beobachtete hospitalisierte Patientinnen und Patienten eine Anzahl von 3467 nosokomialen Infektionen² angegeben. Davon ist als Infektionsart

- Pneumonie einschließlich VAP bei 696 Infektionen,
- Harnwegsinfektion bei 659 Infektionen,
- sekundäre Blutstrominfektionen durch Harnwegsinfektionen bei 31 Infektionen und
- sekundäre Blutstrominfektionen durch Pneumonie bei 10 Infektionen

¹ Anwendungsgebiet: Erwachsene mit Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Einsatz von Antibiotika sind zu berücksichtigen [7].

² ohne Erwerbort „Langzeitpflegeeinrichtung“

angegeben. Die Summe von 1396 Infektionen über diese 4 Infektionsarten setzt der Stellungnehmer ins Verhältnis zur Gesamtzahl der 3467 Infektionen. Das Ergebnis (gerundet 40 %) wendet der Stellungnehmer dann auf die im Beschluss zu Cefiderocol angegebene Anzahl von ca. 2600 bis 6600 Patientinnen und Patienten [6] an. Somit ermittelt der Stellungnehmer eine Anzahl von ca. 1040 bis 2640 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

2.2 Bewertung

Angaben des pU

In der zugehörigen Dossierbewertung zu Cefepim/Enmetazobactam [1] wurde darauf hingewiesen, dass für die Anzahl von ca. 2600 bis 6600 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation Unsicherheiten des damaligen Verfahrens fortbestehen, die u. a. durch teils unklare Übertragbarkeiten von Anteilswerten auf die zugrunde liegenden Populationen sowie unterschiedliche Operationalisierungen zur Carbapenem-Resistenz begründet waren [9].

Zusätzlich wurde darauf hingewiesen [1], dass die wahre Patientenzahl für Cefepim/Enmetazobactam niedriger liegt als die wahre Patientenzahl für Cefiderocol. Die Gründe hierfür sind:

- Ein Teil der für Cefiderocol relevanten Erreger [7] ist nicht in der Fachinformation zu Cefepim/Enmetazobactam [4] gelistet.
- Das Anwendungsgebiet von Cefiderocol umfasst Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger jeglicher Lokalisation [7] und ist somit – anders als im Fall von Cefepim/Enmetazobactam [4] – nicht beschränkt auf cUTI, einschließlich Pyelonephritis, HAP, einschließlich VAP sowie Bakteriämie, die im Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird.

Angaben des Stellungnehmers

Die Ausgangsbasis von ca. 2600 bis 6600 Patientinnen und Patienten ist aus den oben genannten Gründen (siehe Bewertung zu Angaben des pU) mit Unsicherheit behaftet. Auch der darauf angewendete Anteilswert von 40 % ist mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden im Folgenden dargestellt.

Abweichungen zum Anwendungsgebiet bei Harnwegsinfektionen

Der Anteilswert von 40 % umfasst Patientinnen und Patienten mit allgemeinen nosokomialen – also auch unkomplizierten – Harnwegsinfektionen. Es ist unklar, inwieweit der Anteilswert abweicht, wenn stattdessen ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit cUTI eingeschränkt wird.

Abweichungen von Erregerspektren und Erwerbssorten

Der Anteilswert von 40 % bezieht sich auf nosokomiale Infektionen ohne Einschränkung auf spezifische Erreger. Die Übertragbarkeit auf die Spanne von ca. 2600 bis 6600 Patientinnen und Patienten ist unklar. Für diese Spanne wurde nicht ausschließlich auf nosokomiale Infektionen eingeschränkt, stattdessen aber auf den Nachweis spezifischer Erreger³, die sich nur teilweise mit denjenigen decken, die in Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Cefepim/Enmetazobactam [4] genannt sind.

Gesamtbewertung

Sowohl die vom pU als auch die vom Stellungnehmer angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet. Jedoch ist es nachvollziehbar, dass der Stellungnehmer für Cefepim/Enmetazobactam eine niedrigere Anzahl veranschlagt als die vom pU herangezogene Anzahl aus dem Verfahren zu Cefiderocol, dessen Anwendungsgebiet breiter ist (siehe Abschnitt 2.2, Angaben des pU). Daher wird in der Gesamtschau in Ermangelung geeigneterer Daten die in der Stellungnahme angegebene Anzahl von ca. 1040 bis 2640 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bevorzugt.

Weiterhin sind gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation „die offiziellen Leitlinien“ zum sachgemäßen Gebrauch von Antibiotika zu berücksichtigen [4]. Vor dem Hintergrund von Leitlinienhinweisen [10,11], der Verfügbarkeit weiterer Reserveantibiotika [7,12-14] und möglichen weitergehenden Festlegungen an die Anforderungen einer qualitätsgesicherten Anwendung [5] kann sich in der realen Versorgung eine geringere als die vom Stellungnehmer angegebene Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.

2.3 Zusammenfassung

Die folgende Tabelle 1 zeigt die zusammenfassende Bewertung zur vom pU und vom Stellungnehmer angegebenen Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung der Angaben in Modul 3 A des Dossiers [3], der Dossierbewertung G24-15 [1] und des vorliegenden Addendums.

³ für untere Grenze: Infektionen mit *Acinetobacter species pluralis* (spp.) oder Enterobacterales mit verminderter Carbapenem-Empfindlichkeit oder bei Nachweis einer Carbapenemase-Determinante oder *Pseudomonas aeruginosa* mit Carbapenem-Resistenz; für obere Grenze: Fälle mit Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen (4MRGN)

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a		Kommentar
	Angabe des pU [3]	Angabe des Stellungnehmers [2]	
Erwachsene mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis (Anwendungsgebiet A) ^b	2600–6600	ca. 1040–2640	Beide Angaben sind mit Unsicherheit behaftet. In den Angaben des Stellungnehmers (ca. 1040 bis 2640 Patientinnen und Patienten) wird das engere Anwendungsgebiet von Cefepim/Enmetazobactam berücksichtigt. In Ermangelung geeigneterer Daten wird daher diese Spanne bevorzugt.
Erwachsene mit HAP, einschließlich VAP (Anwendungsgebiet B) ^b			
Erwachsene mit Bakteriämie, die im Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird (Anwendungsgebiet C) ^b			
<p>a. Summe über alle 3 Anwendungsgebiete</p> <p>b. Dabei sind „die offiziellen Leitlinien“ zum sachgemäßen Gebrauch von Antibiotika zu berücksichtigen. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass Cefepim/Enmetazobactam als Reserveantibiotikum eingeordnet wurde.</p> <p>cUTI: komplizierte Harnwegsinfektion; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAP: nosokomiale Pneumonie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie</p>			

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cefepim/Enmetazobactam (bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1c SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/G24-15>.
2. Shionogi. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1849: Cefepim/Enmetazobactam (bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1c SGB V; Dossierbewertung; Projekt G24-15. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1093/#beschluesse> im Dokument „Zusammenfassende Dokumentation“].
3. Advanz Pharma Germany. Cefepim/Enmetazobactam (EXBLIFEP); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 01.10.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1093/#dossier>.
4. Advanz Pharma. EXBLIFEP 2g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 19.06.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V; Cefepim/Enmetazobactam [online]. 2024 [Zugriff: 09.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10568/2024-05-02_AM-RL-XII_Cefepim-Enmetazobactam_2023-R-002_Freistellung_TrG.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Cefiderocol (Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger) [online]. 2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5415/2022-05-05_AM-RL-XII_Cefiderocol_D-741_BAnz.pdf.
7. Shionogi. Fetcroja 1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 12.07.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
8. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen. Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung; 2022; Abschlussbericht [online]. 2023 [Zugriff: 29.10.2024]. URL: https://www.nrz-hygiene.de/files/Projekte/PPS%202022/PPS_2022_Abschlussbericht_Final_Upload.pdf.

9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cefiderocol (Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1c SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g21-33_cefiderocol_bewertung-35a-absatz-1c-sgb-v_v1-0.pdf.
10. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie. S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus; AWMF Registernummer 092/001; update 2018. 2018.
11. Kommission ART. Handreichung der Kommission ART für infektiologische Leitlinien; Version 2.0 [online]. 2021 [Zugriff: 23.05.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ART/Positionspapier/Handreichung_infektiologische_Leitlinien.pdf?blob=publicationFile.
12. MSD. Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 29.07.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. MSD. Zerbaxa 1 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 29.07.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. Pfizer Pharma. Zavicefta 2 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 29.07.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.