



IQWiG-Berichte – Nr. 1399

**Ceftazidim/Avibactam
(bakterielle Infektionen,
mehrere Anwendungsgebiete) –
Bewertung gemäß § 35a Abs. 1c SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G22-16
Version: 1.0
Stand: 11.08.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ceftazidim/Avibactam (bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1c SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

02.05.2022

Interne Auftragsnummer

G22-16

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Ceftazidim/Avibactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

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

Schlagwörter

Ceftazidim, Avibactam, Nosokomiale Pneumonie, Intraabdominale Infektionen, Harnwegsinfektionen, Bakteriämie, Gramnegative bakterielle Infektionen, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Ceftazidime, Avibactam, Healthcare-Associated Pneumonia, Intraabdominal Infections, Urinary Tract Infections, Bacteremia, Gram-Negative Bacterial Infections, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Reserveantibiotika	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet A: cIAI	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	11
3.2.1 Behandlungsdauer	11
3.2.2 Verbrauch	11
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	12
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	12
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	12
3.2.6 Versorgungsanteile	12
4 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet B: cUTI, einschließlich Pyelonephritis	13
4.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)	13
4.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
4.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	13
4.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)	19
4.2.1 Behandlungsdauer	20
4.2.2 Verbrauch	20
4.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	20
4.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	20
4.2.5 Jahrestherapiekosten.....	20
4.2.6 Versorgungsanteile	21

5	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet C: HAP, einschließlich VAP	22
5.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 D, Abschnitt 3.2)	22
5.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	22
5.1.2	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	22
5.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 D, Abschnitt 3.3).....	27
5.2.1	Behandlungsdauer	27
5.2.2	Verbrauch	27
5.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	28
5.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	28
5.2.5	Jahrestherapiekosten.....	28
5.2.6	Versorgungsanteile	28
6	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet D: Bakteriämie bei cIAI, cUTI, einschließlich Pyelonephritis, oder HAP / VAP	29
6.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 E, Abschnitt 3.2).....	29
6.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	29
6.1.2	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	29
6.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 E, Abschnitt 3.3).....	34
6.2.1	Behandlungsdauer	34
6.2.2	Verbrauch	34
6.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	34
6.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	34
6.2.5	Jahrestherapiekosten.....	35
6.2.6	Versorgungsanteile	35
7	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet E: Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger	36
7.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	36
7.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	36
7.1.2	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	36
7.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	42
7.2.1	Behandlungsdauer	42
7.2.2	Verbrauch	42
7.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	43

Ceftazidim/Avibactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

7.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	43
7.2.5	Jahrestherapiekosten.....	43
7.2.6	Versorgungsanteile	43
8	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	44
8.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	44
8.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	44
8.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	45
8.4	Kosten der Therapie für die GKV.....	47
8.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	48
9	Literatur	49

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet A)	5
Tabelle 2: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet B)	14
Tabelle 3: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet C)	23
Tabelle 4: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet D)	30
Tabelle 5: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet E).....	37
Tabelle 6: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiete A, B, C, D und E)	45
Tabelle 7: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient (Anwendungsgebiete A, B, C, D und E) bezogen auf 1 Jahr	47

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
4MRGN	multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen
BM-DB	Krankenhaus-Benchmarking-Datenbank
cIAI	komplizierte intraabdominelle Infektion
cUTI	komplizierte Harnwegsinfektion
DADB	Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
E. coli	Escherichia coli
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-DRG	German Diagnosis-related Group (deutsche diagnosebezogene Fallgruppe)
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HAP	nosokomiale Pneumonie
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
VAP	beatmungsassoziierte Pneumonie

1 Hintergrund

Ceftazidim/Avibactam ist ein Arzneimittel zur Behandlung von komplizierten intra-abdominellen Infektionen (cIAI) (Anwendungsgebiet A), von komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis (Anwendungsgebiet B), der nosokomialen Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP) (Anwendungsgebiet C), der Bakteriämie bei den oben genannten Anwendungsgebieten (Anwendungsgebiet D) sowie von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger (Anwendungsgebiet E). Ceftazidim/Avibactam ist ein Reserveantibiotikum im Sinne des § 35a Abs. 1c Satz 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V [1]. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) wurde daher von der Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V freigestellt [1].

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

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

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

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

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

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

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

Im Folgenden werden die Bewertungen für das jeweilige Anwendungsgebiet getrennt dargestellt.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Reserveantibiotika

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

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

2 Nutzenbewertung

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

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet A: cIAI

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die cIAI stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation besteht im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation aus Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Monaten, die eine cIAI aufweisen. Dabei sind „die offiziellen Richtlinien“ für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen [3] (siehe hierzu auch Abschnitt 3.1.2, Bewertung des Vorgehens des pU, dort letzter Absatz). In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass Ceftazidim/Avibactam als Reserveantibiotikum eingeordnet wurde [4]. Der pU leitet daraus ab, dass die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet aus Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit cIAI mit begrenzten Behandlungsoptionen bei aeroben gramnegativen Erregern besteht, die den Einsatz von Ceftazidim/Avibactam als Reserveantibiotikum erfordern. Diese Charakterisierung ist weitgehend nachvollziehbar und wird vor dem Hintergrund des Vorgehens des pU zur Herleitung der Patientenzahlen in Abschnitt 3.1.2 näher adressiert und bewertet.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet A)

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Fall- bzw. Patientenzahl ^a)
1	Fälle ^a mit cIAI in stationärer Behandlung in der GKV im Jahr 2019	202 940–235 596
2	Fälle ^a mit Escherichia coli und anderen Enterobacterales oder Pseudomonas und anderen Nonfermentern, jeweils als Ursache von Krankheiten	75 768–116 795
3	Fälle ^a mit Enterobacterales mit 4MRGN oder Pseudomonas aeruginosa mit 4MRGN	1238–1368
4	Patientinnen und Patienten ^a mit Enterobacterales mit 4MRGN oder Pseudomonas aeruginosa mit 4MRGN	1212–1340

a. Je Patientin bzw. Patient können mehrere Fälle im Jahr 2019 aufgetreten sein. Die in Schritt 4 angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten ist daher niedriger als die in Schritt 3 angegebene Anzahl der Fälle.
4MRGN: multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen;
cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektion; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die Herleitung der Fall- bzw. Patientenzahl basiert auf Ergebnissen aus 3 Datenquellen [5]:

- 1) In der Deutschen Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) der Gesundheitsforen Leipzig stehen anonymisierte ambulante und stationäre Abrechnungsdaten von 2 831 295 Versicherten aus 14 gesetzlichen Krankenkassen für das vom pU dargestellte Erhebungsjahr 2019 zur Verfügung, wobei in der vorliegenden Herleitung ausschließlich stationäre Fälle berücksichtigt wurden. Die DADB ermöglicht eine Verknüpfung von Diagnosecodes auf patientenindividueller Basis und somit die Erfassung von sowohl der Fall- als auch der Patientenzahl. Dem pU zufolge handelt es sich bei der DADB um eine repräsentative Stichprobe der gesetzlich Krankenversicherten in Deutschland. Für die Hochrechnung der Anzahl der Fälle bzw. Patientinnen und Patienten in der Stichprobe auf die gesamte GKV ermittelt der pU unter der Annahme von 72 995 384 Personen in der GKV im Jahr 2019 einen Hochrechnungsfaktor von 25,78.
- 2) In der Krankenhaus-Benchmarking-Datenbank (BM-DB) der INMED GmbH stehen für das Erhebungsjahr 2019 alle im Rahmen eines Krankenhausfalls kodierte Daten von 4 111 603 Fällen aus ca. 300 Krankenhäusern in anonymisierter Form zur Verfügung. Dem pU zufolge handelt es sich bei der BM-DB um eine repräsentative Stichprobe von stationären Fällen. Für die Hochrechnung der Anzahl der Fälle auf die gesamte Bevölkerung wurden für die Schritte 1 bis 3 mittels weiterer Daten des Statistischen Bundesamtes (siehe Aufzählungspunkt 3) unterschiedliche Hochrechnungsfaktoren angewendet. Anschließend erfolgte jeweils eine Multiplikation mit einem erwarteten GKV-Anteil unter den Betroffenen von 87,77 %. Im Gegensatz zur DADB erlaubt die BM-DB dem pU zufolge keine direkte Berechnung der Patientenzahlen, sondern lediglich der Fallzahlen, wobei mehrere Fälle pro Patientin bzw. Patient möglich sind.

- 3) Bei den Diagnosedaten aus dem Abrechnungssystem mit den Krankenhäusern des Statistischen Bundesamts handelt es sich um eine Gesamterhebung aller im deutschen Diagnosebezogene-Fallgruppen(G-DRG)-System abgerechneten Fälle. Diese Abrechnungsdaten werden gemäß § 21 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) erhoben und jährlich an das Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) übermittelt. Der pU gibt an, dass für diese Daten nur eine Abfrage der Anzahl von Fällen mit bestimmtem Code gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), möglich ist, nicht aber die Zusammenführung von mehreren Haupt- und Sekundärcodes einer Patientin bzw. eines Patienten. Daher erlauben auch die Diagnosedaten des Statistischen Bundesamts keine Bestimmung von Patientenzahlen, sondern nur eine Bestimmung von Fallzahlen. Der pU zieht diese Datenquelle für die Hochrechnung der BM-DB Fallzahlen auf die Gesamtbevölkerung heran.

In die Analyse mit den beiden Datenquellen der DADB sowie der BM-DB wurden alle im Jahr 2019 vollversicherten Patientinnen und Patienten berücksichtigt. In die DADB- und BM-DB-Analysen wurden jene Patientinnen und Patienten einbezogen, deren Entlassdatum vor dem 01.01.2020 lag.

Die Angaben in den Schritten 1 bis 3 beziehen sich auf Fallzahlen, in denen Patientinnen und Patienten teilweise mehrfach gezählt wurden. Daher grenzt der pU in Schritt 4 weiter auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten – ohne die teilweise vorliegenden Mehrfachzählungen – ein.

Schritt 1: Fälle mit cIAI in stationärer Behandlung in der GKV im Jahr 2019

Der pU definiert zunächst die cIAI als intraabdominelle Infektion mit einem Abszess oder einer Peritonitis und gibt an, sich hierfür an dem 7. Kapitel der S2k-Leitlinie zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen in der 2. aktualisierten Fassung zu orientieren [6]. Es wurden Fälle mit den folgenden Codes gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM), als Haupt- oder Nebendiagnose erfasst [7]:

- K35.2 (Akute Appendizitis mit generalisierter Peritonitis)
- K35.3- (Akute Appendizitis mit lokalisierter Peritonitis)
- K35.30 (Akute Appendizitis mit lokalisierter Peritonitis ohne Perforation oder Ruptur)
- K35.31 (Akute Appendizitis mit lokalisierter Peritonitis mit Perforation oder Ruptur)
- K35.32 (Akute Appendizitis mit Peritonealabszess)
- K65.0 (Akute Peritonitis)
- K65.8 (Sonstige Peritonitis)
- K65.9 (Peritonitis, nicht näher bezeichnet)

Ceftazidim/Avibactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

- K57.00 (Divertikulose des Dünndarmes mit Perforation und Abszess, ohne Angabe einer Blutung)
- K57.01 (Divertikulose des Dünndarmes mit Perforation, Abszess und Blutung)
- K57.02 (Divertikulitis des Dünndarmes mit Perforation und Abszess, ohne Angabe einer Blutung)
- K57.03 (Divertikulitis des Dünndarmes mit Perforation, Abszess und Blutung)
- K57.20 (Divertikulose des Dickdarmes mit Perforation und Abszess, ohne Angabe einer Blutung)
- K57.21 (Divertikulose des Dickdarmes mit Perforation, Abszess und Blutung)
- K57.22 (Divertikulitis des Dickdarmes mit Perforation und Abszess, ohne Angabe einer Blutung)
- K57.23 (Divertikulitis des Dickdarmes mit Perforation, Abszess und Blutung)
- K57.40 (Divertikulose sowohl des Dünndarmes als auch des Dickdarmes mit Perforation und Abszess, ohne Angabe einer Blutung)
- K57.41 (Divertikulose sowohl des Dünndarmes als auch des Dickdarmes mit Perforation, Abszess und Blutung)
- K57.42 (Divertikulitis sowohl des Dünndarmes als auch des Dickdarmes mit Perforation und Abszess, ohne Angabe einer Blutung)
- K57.43 (Divertikulitis sowohl des Dünndarmes als auch des Dickdarmes mit Perforation, Abszess und Blutung)
- K57.80 (Divertikulose des Darmes, Teil nicht näher bezeichnet, mit Perforation und Abszess, ohne Angabe einer Blutung)
- K57.81 (Divertikulose des Darmes, Teil nicht näher bezeichnet, mit Perforation, Abszess und Blutung)
- K57.82 (Divertikulitis des Darmes, Teil nicht näher bezeichnet, mit Perforation und Abszess, ohne Angabe einer Blutung)
- K57.83 (Divertikulitis des Darmes, Teil nicht näher bezeichnet, mit Perforation, Abszess und Blutung)
- K63.0 (Darmabszess)
- K75.0 (Leberabszess)
- K91.4 (Funktionsstörung nach Kolostomie oder Enterostomie)
- K91.83 (Insuffizienzen von Anastomosen und Nähten nach Operationen am sonstigen Verdauungstrakt)
- N73.0 (Akute Parametritis und Entzündung des Beckenbindegewebes)

Ceftazidim/Avibactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

- N73.3 (Akute Pelveoperitonitis bei der Frau)
- N73.4 (Chronische Pelveoperitonitis bei der Frau)
- N73.5 (Pelveoperitonitis bei der Frau, nicht näher bezeichnet)
- T81.4 (Infektion nach einem Eingriff, anderenorts nicht klassifiziert)
- T85.71 (Infektion und entzündliche Reaktion durch Katheter zur Peritonealdialyse)
- O08.8 (Sonstige Komplikationen nach Abort, Extrauterin gravidität und Molenschwangerschaft)
- K50.9 (Crohn-Krankheit, nicht näher bezeichnet)

Für die untere Grenze gibt der pU eine Anzahl von 7872 Fällen in der DADB und somit – nach Hochrechnung – eine Anzahl von 202 940 Fällen in der GKV im Jahr 2019 an.

Für die obere Grenze gibt der pU eine Anzahl von 58 632 Fällen in der BM-DB und somit – nach Hochrechnung und Veranschlagung eines GKV-Anteils von 87,77 % – eine Anzahl von 235 596 Fällen in der GKV im Jahr 2019 an.

Schritt 2: Fälle mit Escherichia coli und anderen Enterobacterales oder Pseudomonas und anderen Nonfermentern, jeweils als Ursache von Krankheiten

Nach Aussage des pU ist Ceftazidim/Avibactam geeignet zur Behandlung von Infektionen, die durch bestimmte Erreger verursacht werden. Mit dieser Begründung wurde eine Einschränkung auf jene Fälle vorgenommen, bei denen zusätzlich die folgenden ICD-10-GM-Codes vorliegen:

- B96.2! (Escherichia coli [E. coli] und andere Enterobacterales als Ursache von Krankheiten, die in anderen Kapiteln klassifiziert sind)
- B96.5! (Pseudomonas und andere Nonfermenter als Ursache von Krankheiten, die in anderen Kapiteln klassifiziert sind)

Für die untere Grenze gibt der pU eine Anzahl von 2939 Fällen in der DADB und somit – nach Hochrechnung – eine Anzahl von 75 768 Fällen in der GKV im Jahr 2019 an.

Für die obere Grenze gibt der pU eine Anzahl von 21 858 Fällen in der BM-DB und somit – nach Hochrechnung und Veranschlagung eines GKV-Anteils von 87,77 % – eine Anzahl von 116 795 Fällen in der GKV im Jahr 2019 an.

Schritt 3: Fälle mit Enterobacterales mit 4MRGN oder Pseudomonas aeruginosa mit 4MRGN

Der pU beschreibt, dass Ceftazidim/Avibactam aufgrund seiner Einstufung als Reserveantibiotikum [4] im Bereich multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen (4MRGN) eingesetzt werden sollte. Er erläutert weiterhin, dass das

Ceftazidim/Avibactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

Wirkspektrum von Ceftazidim/Avibactam multiresistente Enterobacterales sowie multi-resistente *Pseudomonas aeruginosa* umfasst. Vor diesem Hintergrund erfolgte eine weitere Einschränkung auf Fälle mit den folgenden ICD-10-GM-Codes:

- U81.40! (*Escherichia coli* mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.41! (*Klebsiella pneumoniae* mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.42! (*Klebsiella oxytoca* mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.43! (Sonstige Klebsiellen mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.44! (Enterobacter-cloacae-Komplex mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.45! (Citrobacter-freundii-Komplex mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.46! (*Serratia marcescens* mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.47! (*Proteus mirabilis* mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.48! (Sonstige Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.50! (*Pseudomonas aeruginosa* mit Multiresistenz 4MRGN)

Für die untere Grenze gibt der pU eine Anzahl von 48 Fällen in der DADB und somit – nach Hochrechnung – eine Anzahl von 1238 Fällen in der GKV im Jahr 2019 an.

Für die obere Grenze gibt der pU eine Anzahl von 254 Fällen in der BM-DB und somit – nach Hochrechnung und Veranschlagung eines GKV-Anteils von 87,77 % – eine Anzahl von 1368 Fällen in der GKV im Jahr 2019 an.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit Enterobacterales mit 4MRGN oder *Pseudomonas aeruginosa* mit 4MRGN

Der pU entnimmt der DADB, dass die untere Grenze von 48 Fällen aus Schritt 3 (bezogen auf die Stichprobe) bei insgesamt 47 Patientinnen und Patienten vorlag. Die Hochrechnung ergibt eine untere Grenze von 1212 Patientinnen und Patienten in der GKV im Jahr 2019.

Zur Schätzung der oberen Grenze greift der pU auf Auswertungen aus der BM-DB zurück, welche jedoch nur eine Bestimmung von Fallzahlen – statt auch von Patientenzahlen – ermöglichen. Da der pU implizit davon ausgeht, dass das Verhältnis von der Patientenzahl zur Fallzahl aus der DADB auf die BM-DB übertragbar ist, multipliziert er den zur Schätzung der unteren Grenze ermittelten Quotienten aus 47 Patientinnen und Patienten und 48 Fällen (siehe vorigen Absatz) mit der oberen Grenze von 1368 Fällen aus Schritt 3. Als obere Grenze weist der pU somit eine Anzahl von 1340 Patientinnen und Patienten in der GKV im Jahr 2019 aus.

Den Angaben des pU ist zu entnehmen, dass die obere Grenze – abweichend vom Anwendungsgebiet von Ceftazidim/Avibactam [3] – Patientinnen und Patienten im Alter von unter 3 Monaten enthält. Dies betrifft für Schritt 3 in der BM-DB, nach Hochrechnung und Veranschlagung eines GKV-Anteils von 87,77 %, eine Anzahl von 11 Fällen.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar, methodisch jedoch teilweise nicht nachvollziehbar (siehe Ausführungen weiter unten). Wegen der Einordnung von Ceftazidim/Avibactam als Reserveantibiotikum [4] und aufgrund der Angaben in der Fachinformation zur Wirksamkeit gegen spezifische Pathogene [3] erfolgt die Bewertung unter der Annahme, dass die Zielpopulation hauptsächlich Fälle mit Infektionen durch Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen – operationalisiert über das Vorliegen von spezifischen 4MRGN-Erregern – umfasst. Für diese Operationalisierung sind die vom pU angegebenen Patientenzahlen mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: Fälle mit cIAI in stationärer Behandlung in der GKV im Jahr 2019

Die vom pU herangezogenen ICD-10-GM-Codes zur Identifikation der Patientinnen und Patienten, die an einer cIAI erkrankt sind, sind nur teilweise nachvollziehbar und mit Unsicherheit behaftet. Auf der einen Seite bleibt unklar, ob über die vom pU angegebenen ICD-10-GM-Codes alle Fälle von cIAI erfasst wurden, oder ob ggf. auch unspezifische ICD-10-GM-Codes hätten berücksichtigt werden können. Auf der anderen Seite deuten die Bezeichnungen einiger der aufgeführten ICD-10-GM-Codes – z. B. T81.4 – darauf hin, dass sie auch außerhalb des Anwendungsgebiets einer cIAI kodiert werden könnten. Darüber hinaus definiert der pU eine cIAI als intraabdominelle Infektion, bei der zusätzlich ein Abszess oder eine Peritonitis vorliegt. In der vom pU angegebenen Quelle [6] wird zusätzlich eine Organüberschreitung als Kriterium für das Vorliegen einer cIAI genannt, was in der Herleitung des pU nicht berücksichtigt wurde.

Zu Schritten 2 und 3: Einschränkung auf bestimmte Erreger

Es ist einerseits nachvollziehbar, dass – auch vor dem Hintergrund der breiten Einschlusskriterien in Schritt 1 – in Schritt 2 eine Einschränkung auf Infektionen als Ursache von Krankheiten über die ICD-10-GM-Codes B96.2! und B96.5! erfolgt. Dadurch könnte gegebenenfalls zwischen einer Infektion aufgrund eines Erregers oder einer bloßen Kolonisation einer Patientin bzw. eines Patienten unterschieden werden. Es ist jedoch unklar, ob in jedem Fall einer Infektion mit einem durch den pU in Schritt 3 berücksichtigten 4MRGN-Erreger eine zusätzliche Kodierung von B96.2! oder B96.5! erfolgt.

Reserveantibiotika – teilweise mit expliziter Nennung von Ceftazidim/Avibactam – können darüber hinaus in begründeten Ausnahmefällen ohne (initialen) Nachweis spezifischer 4MRGN-Erreger eingesetzt werden [6,8].

In der Gesamtschau ist die vom pU angegebene Patientenzahl für die Operationalisierung über spezifische 4MRGN-Erreger aus den oben genannten Gründen mit Unsicherheit behaftet. Weiterhin sind gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation „die offiziellen Richtlinien“ für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen [3]. Vor dem

Ceftazidim/Avibactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

Hintergrund von Leitlinienhinweisen [9,10], der Verfügbarkeit weiterer Reserveantibiotika [11-13] und möglichen weitergehenden Festlegungen an die Anforderungen einer qualitätsgesicherten Anwendung [4] kann sich in der realen Versorgung eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.

Berücksichtigung der Patienten- bzw. Fallzahlen in einem parallelen Verfahren

In einem parallel laufenden Verfahren wurden Patienten- bzw. Fallzahlen zu einem Reserveantibiotikum in einem ähnlichen Anwendungsgebiet (Ceftolozan/Tazobactam [11] bei Erwachsenen mit cIAI) vorgelegt. In den Herleitungen der Patienten- bzw. Fallzahlen wurde angenommen, dass sich – über das formale Anwendungsgebiet hinausgehend – das Wirkungsspektrum von Ceftolozan/Tazobactam von dem von Ceftazidim/Avibactam unterscheidet (siehe Schritte 2 und 3) und die Wirkstoffe daher bei für sie spezifischen und unterschiedlichen 4MRGN-Erregern eingesetzt werden [14]. Wegen dieser Unterschiede, die auf Annahmen zur Wirksamkeit des jeweiligen Reserveantibiotikums beruhen, ist es nicht sinnvoll, für die vorliegende Bewertung die Patienten- bzw. Fallzahlen aus dem Dossier des anderen genannten Reserveantibiotikums heranzuziehen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU berechnet auf Basis der Daten, die er der DADB und der BM-DB aus den Jahren 2017 bis 2019 entnimmt, mittels linearer Extrapolation für das Jahr 2022 eine Anzahl von 1426 bis 1860 Patientinnen und Patienten und für das Jahr 2026 eine Anzahl von 1510 bis 2654 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Dem pU zufolge ist diese Extrapolation der Patientenzahlen mit großen Unsicherheiten behaftet und repräsentiert sehr wahrscheinlich nicht die tatsächliche Situation.

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

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Ceftazidim/Avibactam entsprechen der Fachinformation [3]. Der pU geht von 1 Behandlungszyklus über einen Zeitraum von 5 bis 14 Tagen pro Patientin bzw. Patient und Jahr aus.

3.2.2 Verbrauch

Der pU legt die Dosierungsempfehlungen für eine geschätzte Kreatinin-Clearance > 50 ml/min (Erwachsene) bzw. > 50 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche (pädiatrische Patientinnen und Patienten) zugrunde [3]. Damit veranschlagt er sowohl für die obere Grenze (2 g Ceftazidim/0,5 g Avibactam) als auch für die untere Grenze (40 mg Ceftazidim je kg Körpergewicht/10 mg Avibactam je kg Körpergewicht bei einem Patientenalter ab 3 Monaten bis < 6 Monate) des Verbrauchs pro Behandlung 1 Durchstechflasche (enthält 2 g Ceftazidim/0,5 g Avibactam). Für die untere Grenze kann zwar ein geringerer Verbrauch entstehen, wenn 1 Durchstechflasche

Ceftazidim/Avibactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

mehrere Behandlungen abdeckt: Mit 1 Durchstechflasche können mehrere Infusionsbeutel unmittelbar nacheinander vorbereitet werden, wovon der 1. Infusionsbeutel sofort und bis zu 2 weitere Infusionsbeutel für spätere Behandlungen verwendet werden könnten. Allerdings sollte das Arzneimittel aus mikrobiologischer Sicht unverzüglich angewendet werden [3], sodass hierbei Wirkstoffmengen, die im Fall der unteren Grenze nicht für die Vorbereitung später zu verwendender Infusionsbeutel genutzt werden, verworfen werden. Vor diesem Hintergrund ist der vom pU veranschlagte Verbrauch nachvollziehbar.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Der pU gibt an, dass Ceftazidim/Avibactam ausschließlich über Krankenhausapotheken und krankenhausbeliefernde Apotheken vertrieben wird. Die vom pU veranschlagten Kosten pro Packung ergeben sich aus dem in der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.02.2022 gelisteten Klinik-einkaufspreis sowie 19 % Mehrwertsteuer. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

In Übereinstimmung mit der Fachinformation [3] veranschlagt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Es entstehen zusätzliche Kosten aufgrund der ausschließlichen Verabreichung von Ceftazidim/Avibactam im stationären Bereich, die über eine diagnosebezogene Fallgruppe (DRG) abgegolten werden.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Ceftazidim/Avibactam Jahrestherapiekosten in Höhe von 2052,75 € bis 5747,70 € pro Patientin bzw. Patient. Diese Angabe beinhaltet ausschließlich Arzneimittelkosten, die plausibel sind. Es entstehen zusätzliche Kosten im Rahmen der DRG-Vergütung.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass Ceftazidim/Avibactam nicht für die ambulante Therapie vorgesehen ist. Weiterhin gibt der pU an, dass Ceftazidim/Avibactam durch seine Einstufung als Reserveantibiotikum nur im Ausnahmefall eingesetzt wird, d. h. bei Verdacht auf oder bei bestätigtem Vorliegen einer Infektion aufgrund aerober gramnegativer multiresistenter Erreger, für die Ceftazidim/Avibactam eine Wirksamkeit zeigt, und deren Behandlungsoptionen begrenzt sind. Dem pU zufolge müssen bei diesen Patientinnen und Patienten gemäß einer patientenindividuellen Therapie eventuell auch andere antibiotische Therapien eingesetzt werden, sodass Ceftazidim/Avibactam nur bei einem Teil der Patientinnen und Patienten eingesetzt wird.

4 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet B: cUTI, einschließlich Pyelonephritis

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

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

4.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die cUTI, einschließlich Pyelonephritis, stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation besteht im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation aus Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Monaten, die eine cUTI, einschließlich Pyelonephritis, aufweisen. Dabei sind „die offiziellen Richtlinien“ für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen [3] (siehe hierzu auch Abschnitt 4.1.2, Bewertung des Vorgehens des pU, dort letzter Absatz). In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass Ceftazidim/Avibactam als Reserveantibiotikum eingeordnet wurde [4]. Der pU charakterisiert die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet als Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit cUTI mit begrenzten Behandlungsoptionen bei aeroben gramnegativen Erregern, die den Einsatz von Ceftazidim/Avibactam als Reserveantibiotikum erfordern. Diese Charakterisierung ist weitgehend nachvollziehbar und wird vor dem Hintergrund des Vorgehens des pU zur Herleitung der Patientenzahlen in Abschnitt 4.1.2 näher adressiert und bewertet.

4.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Tabelle 2 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 2: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet B)

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Fall- bzw. Patientenzahl ^a)
1	Fälle ^a mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis, in stationärer Behandlung in der GKV im Jahr 2019	377 394–506 030
2	Fälle ^a mit Escherichia coli und anderen Enterobacterales oder Pseudomonas und anderen Nonfermentern, jeweils als Ursache von Krankheiten	260 481–444 657
3	Fälle ^a mit Enterobacterales mit 4MRGN oder Pseudomonas aeruginosa mit 4MRGN	2423–2725
4	Patientinnen und Patienten ^a mit Enterobacterales mit 4MRGN oder Pseudomonas aeruginosa mit 4MRGN	2166–2436

a. Je Patientin bzw. Patient können mehrere Fälle im Jahr 2019 aufgetreten sein. Die in Schritt 4 angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten ist daher niedriger als die in Schritt 3 angegebene Anzahl der Fälle.
4MRGN: multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen;
cUTI: komplizierte Harnwegsinfektion; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die Herleitung der Fall- bzw. Patientenzahlen beruht auf Ergebnissen aus 3 Datenquellen [5], welche in Abschnitt 3.1.2 näher beschrieben werden.

Die Angaben in den Schritten 1 bis 3 beziehen sich auf Fallzahlen, in denen Patientinnen und Patienten teilweise mehrfach gezählt wurden. Daher grenzt der pU in Schritt 4 weiter auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten – ohne die teilweise vorliegenden Mehrfachzählungen – ein.

Schritt 1: Fälle mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis, in stationärer Behandlung in der GKV im Jahr 2019

Zunächst stellt der pU jene ICD-10-GM-Codes dar, über deren Vorliegen als stationäre Haupt- oder Nebendiagnose er die Diagnose einer Harnwegsinfektion bzw. einer Pyelonephritis operationalisiert:

- N10 (Akute tubulointerstitielle Nephritis)
- N11.- (Chronische tubulointerstitielle Nephritis)
- N12 (Tubulointerstitielle Nephritis, nicht als akut oder chronisch bezeichnet)
- N13.6 (Pyonephrose)
- N15.1- (Nierenabszess und perinephritischer Abszess)
- N15.9 (Tubulointerstitielle Nierenkrankheit, nicht näher bezeichnet)
- N16.0* (Tubulointerstitielle Nierenkrankheiten bei anderenorts klassifizierten infektiösen und parasitären Krankheiten)
- N28.88 (Sonstige näher bezeichnete Krankheiten der Niere und des Ureters)

Ceftazidim/Avibactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

- N29.1* (Sonstige Krankheiten der Niere und des Ureters bei anderenorts klassifizierten infektiösen und parasitären Krankheiten)
- N30.0 (Akute Zystitis)
- N30.1 (Interstitielle Zystitis [chronisch])
- N30.2 (Sonstige chronische Zystitis)
- N30.3 (Trigonumzystitis)
- N30.8 (Sonstige Zystitis)
- N30.9 (Zystitis, nicht näher bezeichnet)
- N33.0* (Tuberkulöse Zystitis)
- N34.- (Urethritis und urethrales Syndrom)
- N37.0* (Urethritis bei anderenorts klassifizierten Krankheiten)
- N39.0 (Harnwegsinfektion, Lokalisation nicht näher bezeichnet)
- N41.3 (Prostatazystitis)
- T83.5 (Infektion und entzündliche Reaktion durch Prothese, Implantat oder Transplantat im Harntrakt)

Um Patientinnen und Patienten mit einer cUTI zu identifizieren, berücksichtigt der pU verschiedene komplizierende Faktoren wie beispielsweise anatomische Veränderungen, funktionelle Veränderungen, Schwangerschaft sowie bestimmte postoperative Situationen. Diese Faktoren wurden mittels der nachfolgend aufgeführten ICD-10-GM-Codes operationalisiert, wobei mindestens 1 der komplizierenden Faktoren zusätzlich zu den oben genannten ICD-10-GM-Codes vorliegen musste:

- G95.80 (Harnblasenlähmung bei Schädigung des oberen motorischen Neurons)
- G95.81 (Harnblasenlähmung bei Schädigung des unteren motorischen Neurons)
- G95.82 (Harnblasenfunktionsstörung durch spinalen Schock)
- G95.84 (Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie bei Schädigungen des Rückenmarkes)
- N17.[1-3] (Akutes Nierenversagen)
- N18.[1-5] (Chronische Nierenkrankheit)
- N31.- (Neuromuskuläre Dysfunktion der Harnblase, anderenorts nicht klassifiziert)
- N99.0 (Nierenversagen nach medizinischen Maßnahmen)
- O (Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett)
- T83.0 (Mechanische Komplikation durch einen Harnwegskatheter [Verweilkatheter])
- T83.1 (Mechanische Komplikation durch sonstige Geräte oder Implantate im Harntrakt)

Ceftazidim/Avibactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

- T83.2 (Mechanische Komplikation durch ein Harnorgantransplantat)
- T83.5 (Infektion und entzündliche Reaktion durch Prothese, Implantat oder Transplantat im Harntrakt)
- Z93.5 (Vorhandensein eines Zystostomas)
- Z93.6 (Vorhandensein anderer künstlicher Körperöffnungen der Harnwege)

Für die untere Grenze gibt der pU eine Anzahl von 14 639 Fällen in der DADB an und somit – nach Hochrechnung – eine Anzahl von 377 394 Fällen in der GKV im Jahr 2019 an.

Für die obere Grenze gibt der pU eine Anzahl von 125 934 Fällen in der BM-DB an und somit – nach Hochrechnung und Veranschlagung eines GKV-Anteils von 87,77 % – eine Anzahl von 506 030 Fällen in der GKV im Jahr 2019 an.

Schritt 2: Fälle mit Escherichia coli und anderen Enterobacterales oder Pseudomonas und anderen Nonfermentern, jeweils als Ursache von Krankheiten

Laut Aussage des pU ist Ceftazidim/Avibactam wirksam bei der Behandlung von Infektionen, die durch bestimmte Erreger verursacht werden. Aus diesem Grund erfolgte eine zusätzliche Einschränkung auf jene Fälle, bei denen zusätzlich die folgenden ICD-10-GM-Codes vorliegen:

- B96.2! (Escherichia coli [E. coli] und andere Enterobacterales als Ursache von Krankheiten, die in anderen Kapiteln klassifiziert sind)
- B96.5! (Pseudomonas und andere Nonfermenter als Ursache von Krankheiten, die in anderen Kapiteln klassifiziert sind)

Für die untere Grenze gibt der pU eine Anzahl von 10 104 Fällen in der DADB an und somit – nach Hochrechnung – eine Anzahl von 260 481 Fällen in der GKV im Jahr 2019.

Für die obere Grenze gibt der pU eine Anzahl von 83 216 Fällen in der BM-DB an und somit – nach Hochrechnung und Veranschlagung eines GKV-Anteils von 87,77 % – eine Anzahl von 444 657 Fällen in der GKV im Jahr 2019.

Schritt 3: Fälle mit Enterobacterales mit 4MRGN oder Pseudomonas aeruginosa mit 4MRGN

Nach Aussage des pU sollte Ceftazidim/Avibactam gemäß seiner Einstufung als Reserveantibiotikum [4] im Bereich 4MRGN eingesetzt werden. Da das Wirkspektrum von Ceftazidim/Avibactam multiresistente Enterobacterales sowie multiresistente Pseudomonas aeruginosa umfasst, erfolgte eine weitere Einschränkung auf jene Fälle, die folgende ICD-10-GM-Codes aufweisen:

- U81.40! (Escherichia coli mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.41! (Klebsiella pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN)

Ceftazidim/Avibactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

- U81.42! (Klebsiella oxytoca mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.43! (Sonstige Klebsiellen mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.44! (Enterobacter-cloacae-Komplex mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.45! (Citrobacter-freundii-Komplex mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.46! (Serratia marcescens mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.47! (Proteus mirabilis mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.48! (Sonstige Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.50! (Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN)

Für die untere Grenze gibt der pU eine Anzahl von 94 Fällen in der DADB an und somit – nach Hochrechnung – eine Anzahl von 2423 Fällen in der GKV im Jahr 2019.

Für die obere Grenze gibt der pU eine Anzahl von 506 Fällen in der BM-DB an und somit – nach Hochrechnung und Veranschlagung eines GKV-Anteils von 87,77 % – eine Anzahl von 2725 Fällen in der GKV im Jahr 2019. Hierbei ist zu beachten, dass die angegebene Hochrechnung aus Modul 3 C (2725 Fälle) von der Hochrechnung laut einer separat mitgelieferten Berechnung des pU (2892 Fälle) [5] abweicht.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit Enterobacterales mit 4MRGN oder Pseudomonas aeruginosa mit 4MRGN

Der pU entnimmt der DADB, dass die Untergrenze von 94 Fällen aus Schritt 3 (bezogen auf die Stichprobe) bei insgesamt 84 Patientinnen und Patienten vorlag. Die Hochrechnung ergibt eine untere Grenze von 2166 Patientinnen und Patienten in der GKV im Jahr 2019.

Zur Schätzung der oberen Grenze greift der pU auf Auswertungen aus der BM-DB zurück, welche jedoch nur eine Bestimmung von Fallzahlen – statt auch Patientenzahlen – ermöglichen. Da der pU implizit davon ausgeht, dass das Verhältnis von der Patientenzahl zur Fallzahl aus der DADB auf die BM-DB übertragbar ist, multipliziert er den zur Schätzung der unteren Grenze ermittelten Quotienten aus 84 Patientinnen und Patienten und 94 Fällen (siehe vorigen Absatz) mit der in Modul 3 C ausgewiesenen oberen Grenze von 2725 Fällen aus Schritt 3. Als Obergrenze weist der pU somit eine Anzahl von 2436 Patientinnen und Patienten in der GKV im Jahr 2019 aus.

Aus den Angaben des pU lässt sich entnehmen, dass die Unter- und Obergrenze korrekt gemäß dem Anwendungsgebiet von Ceftazidim/Avibactam [3] keine Patientinnen und Patienten im Alter von unter 3 Monaten enthalten.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar, methodisch jedoch teilweise nicht

nachvollziehbar (siehe Ausführungen weiter unten). Wegen der Einordnung von Ceftazidim/Avibactam als Reserveantibiotikum [4] und aufgrund der Angaben in der Fachinformation zur Wirksamkeit gegen spezifische Pathogene [3] erfolgt die Bewertung unter der Annahme, dass die Zielpopulation hauptsächlich Fälle mit Infektionen durch Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen – operationalisiert über das Vorliegen von spezifischen 4MRGN-Erregern – umfasst. Für diese Operationalisierung sind die vom pU angegebenen Patientenzahlen mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: Fälle mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis, in stationärer Behandlung in der GKV im Jahr 2019

Zur Identifikation von Patientinnen und Patienten mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis, berücksichtigt der pU diverse ICD-10-GM-Codes und verknüpft diese mit mindestens 1 der ebenfalls in Schritt 1 angegebenen Codes, die laut pU komplizierende Faktoren widerspiegeln. Die Auswahl der ICD-10-GM-Codes, die vom pU berücksichtigt werden, ist jedoch nur teilweise nachvollziehbar. So bleibt beispielsweise bei dem Code N10 (Akute tubulointerstitielle Nephritis) unklar, ob alle in diesem Code enthaltenen Erkrankungen der Pyelonephritis zugeordnet werden können. Weiterhin zieht der pU in seinem Dossier komplizierende Faktoren von Harnwegsinfektionen gemäß der Interdisziplinären S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie (Stand 2017) [15] heran, die er modifiziert darstellt. Es bleibt unklar, weshalb der pU nur ausgewählte komplizierende Faktoren mittels der entsprechenden ICD-10-GM-Kodierungen einbezieht, andere komplizierende Faktoren, wie beispielsweise Diabetes mellitus oder Harnblasentumore, jedoch unberücksichtigt bleiben. Zudem wird in der S3-Leitlinie darauf hingewiesen, dass bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen Harnwegsinfektionen ebenfalls als unkompliziert bezeichnet werden können, obwohl diese in der Fachliteratur auch gelegentlich zu den komplizierten Harnwegsinfektionen gerechnet werden [15]. Demnach wäre eine O-Kodierung (Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett) nicht zwingend als komplizierender Faktor zu werten.

Weiterhin muss darauf hingewiesen werden, dass der pU viele der unspezifischen ICD-10-GM-Codes nicht berücksichtigt. So könnten sich beispielsweise hinter den unspezifischen ICD-10-GM-Codes N32.8 (Sonstige näher bezeichnete Krankheiten der Harnblase), N32.9 (Krankheit der Harnblase, nicht näher bezeichnet) sowie den unspezifischen ICD-10-GM-Codes N35.8 (Sonstige Harnröhrenstriktur) und N35.9 (Harnröhrenstriktur, nicht näher bezeichnet) als potenziell komplizierende Faktoren weitere relevante Fälle verbergen.

Zu Schritten 2 und 3: Einschränkung auf bestimmte Erreger

Es ist einerseits nachvollziehbar, dass – auch vor dem Hintergrund der breiten Einschlusskriterien in Schritt 1 – in Schritt 2 eine Einschränkung auf Infektionen als Ursache von Krankheiten über die ICD-10-GM-Codes B96.2! und B96.5! erfolgt. Dadurch könnte gegebenenfalls zwischen einer Infektion aufgrund eines Erregers oder einer bloßen Kolonisation einer Patientin bzw. eines Patienten unterschieden werden. Es ist jedoch unklar,

Ceftazidim/Avibactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

ob in jedem Fall einer Infektion mit einem durch den pU in Schritt 3 berücksichtigten 4MRGN-Erreger eine zusätzliche Kodierung von B96.2! oder B96.5! erfolgt.

Reserveantibiotika – teilweise mit expliziter Nennung von Ceftazidim/Avibactam – können darüber hinaus in begründeten Ausnahmefällen ohne (initialen) Nachweis spezifischer 4MRGN-Erreger eingesetzt werden [6,8].

In der Gesamtschau ist die vom pU angegebene Patientenzahl für die Operationalisierung über spezifische 4MRGN-Erreger aus den oben genannten Gründen mit Unsicherheit behaftet. Weiterhin sind gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation „die offiziellen Richtlinien“ für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen [3]. Vor dem Hintergrund von Leitlinienhinweisen [9,10], der Verfügbarkeit weiterer Reserveantibiotika [11-13] und möglichen weitergehenden Festlegungen an die Anforderungen einer qualitätsgesicherten Anwendung [4] kann sich in der realen Versorgung eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.

Berücksichtigung der Patienten- bzw. Fallzahlen in einem parallelen Verfahren

In einem parallel laufenden Verfahren wurden Patienten- bzw. Fallzahlen zu einem Reserveantibiotikum in einem ähnlichen Anwendungsgebiet (Ceftolozan/Tazobactam bei Erwachsenen mit cUTI [11]) vorgelegt. In der Herleitung der Patienten- bzw. Fallzahlen wurde angenommen, dass sich – über das formale Anwendungsgebiet hinausgehend – das Wirkspektrum von Ceftolozan/Tazobactam [14] von dem von Ceftazidim/Avibactam unterscheidet (siehe Schritte 2 und 3) und die Wirkstoffe daher bei für sie spezifischen und unterschiedlichen 4MRGN-Erregern eingesetzt werden. Wegen dieser Unterschiede, die auf Annahmen zur Wirksamkeit des jeweiligen Reserveantibiotikums beruhen, ist es nicht sinnvoll, für die vorliegende Bewertung die Patienten- bzw. Fallzahlen aus dem Dossier des anderen genannten Reserveantibiotikums heranzuziehen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU berechnet auf Basis der Daten, die er der DADB und der BM-DB aus den Jahren 2017 bis 2019 entnimmt, mittels linearer Extrapolation für das Jahr 2022 eine Anzahl von 2478 bis 2542 Patientinnen und Patienten und für das Jahr 2026 eine Anzahl von 2691 bis 2866 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Dem pU zufolge ist diese Extrapolation der Patientenzahlen mit großen Unsicherheiten behaftet und repräsentiert sehr wahrscheinlich nicht die tatsächliche Situation.

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

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

4.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Ceftazidim/Avibactam entsprechen der Fachinformation [3]. Der pU geht für pädiatrische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Monaten von 1 Behandlungszyklus über einen Zeitraum von 5 bis 14 Tagen pro Patientin bzw. Patient und Jahr aus. Für erwachsene Patientinnen und Patienten geht der pU von 1 Behandlungszyklus über einen Zeitraum von 5 bis 10 Tagen pro Patientin bzw. Patient und Jahr aus.

4.2.2 Verbrauch

Der pU legt die Dosierungsempfehlungen für eine geschätzte Kreatinin-Clearance > 50 ml/min (Erwachsene) bzw. > 50 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche (pädiatrische Patientinnen und Patienten) zugrunde [3]. Damit veranschlagt er sowohl für die obere Grenze (2 g Ceftazidim/0,5 g Avibactam) als auch für die untere Grenze (40 mg Ceftazidim je kg Körpergewicht/10 mg Avibactam je kg Körpergewicht bei einem Patientenalter ab 3 Monaten bis < 6 Monate) des Verbrauchs pro Behandlung 1 Durchstechflasche (enthält 2 g Ceftazidim/0,5 g Avibactam). Für die untere Grenze kann zwar ein geringerer Verbrauch entstehen, wenn 1 Durchstechflasche mehrere Behandlungen abdeckt: Mit 1 Durchstechflasche können mehrere Infusionsbeutel unmittelbar nacheinander vorbereitet werden, wovon der 1. Infusionsbeutel sofort und bis zu 2 weitere Infusionsbeutel für spätere Behandlungen verwendet werden könnten. Allerdings sollte das Arzneimittel aus mikrobiologischer Sicht unverzüglich angewendet werden [3], sodass hierbei Wirkstoffmengen, die im Fall der unteren Grenze nicht für die Vorbereitung später zu verwendender Infusionsbeutel genutzt werden, verworfen werden. Vor diesem Hintergrund ist der vom pU veranschlagte Verbrauch nachvollziehbar.

4.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Der pU gibt an, dass Ceftazidim/Avibactam ausschließlich über Krankenhausapotheken und krankenhausbefördernde Apotheken vertrieben wird. Die vom pU veranschlagten Kosten pro Packung ergeben sich aus dem in der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.02.2022 gelisteten Klinik-einkaufspreis sowie 19 % Mehrwertsteuer. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

4.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

In Übereinstimmung mit der Fachinformation [3] veranschlagt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Es entstehen zusätzliche Kosten aufgrund der ausschließlichen Verabreichung von Ceftazidim/Avibactam im stationären Bereich, die über eine DRG abgegolten werden.

4.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Ceftazidim/Avibactam für pädiatrische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Monaten Jahrestherapiekosten in Höhe von 2052,75 € bis 5747,70 € pro Patientin bzw. Patient. Für Erwachsene ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von

Ceftazidim/Avibactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

2052,75 € bis 4105,50 € pro Patientin bzw. Patient. Diese Angaben beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, die plausibel sind. Es entstehen zusätzliche Kosten im Rahmen der DRG-Vergütung.

4.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass Ceftazidim/Avibactam nicht für die ambulante Therapie vorgesehen ist. Weiterhin gibt der pU an, dass Ceftazidim/Avibactam als Reserveantibiotikum nur im Ausnahmefall eingesetzt wird, d. h. bei Verdacht auf oder bei bestätigtem Vorliegen einer Infektion aufgrund aerober gramnegativer multiresistenter Erreger, für die Ceftazidim/Avibactam eine Wirksamkeit zeigt und deren Behandlungsoptionen begrenzt sind. Laut pU müssen bei diesen Patientinnen und Patienten gemäß einer patientenindividuellen Therapie eventuell auch andere antibiotische Therapien eingesetzt werden, sodass Ceftazidim/Avibactam nur bei einem Teil der Patientinnen und Patienten eingesetzt wird.

5 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet C: HAP, einschließlich VAP

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

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

5.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die HAP, einschließlich VAP, stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht gemäß Fachinformation aus Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Monaten, die eine HAP, einschließlich VAP, aufweisen. Dabei sind „die offiziellen Richtlinien“ für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen [3] (siehe hierzu auch Abschnitt 5.1.2, Bewertung des Vorgehens des pU, dort letzter Absatz). In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass Ceftazidim/Avibactam als Reserveantibiotikum eingeordnet wurde [4]. Der pU leitet daraus ab, dass die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet aus Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit HAP / VAP mit begrenzten Behandlungsoptionen bei aeroben gramnegativen Erregern besteht, die den Einsatz von Ceftazidim/Avibactam als Reserveantibiotikum erfordern. Diese Charakterisierung ist weitgehend nachvollziehbar und wird vor dem Hintergrund des Vorgehens des pU zur Herleitung der Patientenzahlen in Abschnitt 5.1.2 näher adressiert und bewertet.

5.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Tabelle 3 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 3: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet C)

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Fall- bzw. Patientenzahl ^a)
1	Fälle ^a mit HAP / VAP in stationärer Behandlung in der GKV im Jahr 2019	91 828–170 915
2	Fälle ^a mit Escherichia coli und anderen Enterobacterales oder Pseudomonas und anderen Nonfermentern, jeweils als Ursache von Krankheiten	56 974–74 341
3	Fälle ^a mit Enterobacterales mit 4MRGN oder Pseudomonas aeruginosa mit 4MRGN	1688–1702
4	Patientinnen und Patienten ^a mit Enterobacterales mit 4MRGN oder Pseudomonas aeruginosa mit 4MRGN	1662–1676

a. Je Patientin bzw. Patient können mehrere Fälle im Jahr 2019 aufgetreten sein. Die in Schritt 4 angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten ist daher niedriger als die in Schritt 3 angegebene Anzahl der Fälle.
4MRGN: multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen;
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAP: nosokomiale Pneumonie; pU: pharmazeutischer Unternehmer;
VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie

Die Herleitung der Fall- bzw. Patientenzahlen beruht auf Ergebnissen aus 3 Datenquellen [5], welche in Abschnitt 3.1.2 näher beschrieben werden.

Die Angaben in den Schritten 1 bis 3 beziehen sich auf Fallzahlen, in denen Patientinnen und Patienten teilweise mehrfach gezählt wurden. Daher grenzt der pU in Schritt 4 weiter auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten – ohne die teilweise vorliegenden Mehrfachzählungen – ein.

Schritt 1: Fälle mit HAP / VAP in stationärer Behandlung in der GKV im Jahr 2019

In diesem Schritt wurden Fälle mit folgenden Sekundärcodes gemäß ICD-10-GM für im Krankenhaus erworbene Pneumonien erfasst:

- U69.01! (Anderenorts klassifizierte, im Krankenhaus erworbene Pneumonie, die mehr als 48 Stunden nach Aufnahme auftritt)
- U69.02! (Anderenorts klassifizierte, im Krankenhaus erworbene Pneumonie, die entweder bei Aufnahme besteht oder innerhalb von 48 Stunden nach Aufnahme auftritt, bei bekannter, bis zu 28 Tage zurückliegender Hospitalisierung)
- U69.03! (Anderenorts klassifizierte, im Krankenhaus erworbene Pneumonie, die entweder bei Aufnahme besteht oder innerhalb von 48 Stunden nach Aufnahme auftritt, bei bekannter, 29 bis zu 90 Tage zurückliegender Hospitalisierung)

Zusätzlich musste je Fall mindestens 1 der folgenden ICD-10-GM-Codes vorliegen:

- J15.0 (Pneumonie durch Klebsiella pneumoniae)
- J15.1 (Pneumonie durch Pseudomonas)
- J15.5 (Pneumonie durch Escherichia coli)

Ceftazidim/Avibactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

- J15.6 (Pneumonie durch andere gramnegative Bakterien)
- J15.8 (Sonstige bakterielle Pneumonie)
- J15.9 (Bakterielle Pneumonie, nicht näher bezeichnet)
- J18.0 (Bronchopneumonie, nicht näher bezeichnet)
- J18.1 (Lobärpneumonie, nicht näher bezeichnet)
- J18.2 (Hypostatische Pneumonie, nicht näher bezeichnet)
- J18.8 (Sonstige Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet)
- J18.9 (Pneumonie, nicht näher bezeichnet)
- J69.0 (Pneumonie durch Nahrung oder Erbrochenes)
- J85.1 (Abszess der Lunge mit Pneumonie)
- J95.4 (Mendelson-Syndrom)

Für die untere Grenze gibt der pU eine Anzahl von 3562 Fällen in der DADB und somit – nach Hochrechnung – eine Anzahl von 91 828 Fällen in der GKV im Jahr 2019 an.

Für die obere Grenze gibt der pU eine Anzahl von 42 535 Fällen in der BM-DB und somit – nach Hochrechnung und Veranschlagung eines GKV-Anteils von 87,77 % – eine Anzahl von 170 915 Fällen in der GKV im Jahr 2019 an.

Schritt 2: Fälle mit Escherichia coli und anderen Enterobacterales oder Pseudomonas und anderen Nonfermentern, jeweils als Ursache von Krankheiten

Der pU gibt an, dass Ceftazidim/Avibactam für die Behandlung von Infektionen durch bestimmte Erreger geeignet ist. Vor diesem Hintergrund erfolgte eine Einschränkung auf Fälle mit folgenden ICD-10-GM-Codes:

- B96.2! (Escherichia coli [E. coli] und andere Enterobacterales als Ursache von Krankheiten, die in anderen Kapiteln klassifiziert sind)
- B96.5! (Pseudomonas und andere Nonfermenter als Ursache von Krankheiten, die in anderen Kapiteln klassifiziert sind)

Für die untere Grenze gibt der pU eine Anzahl von 2210 Fällen in der DADB und somit – nach Hochrechnung – eine Anzahl von 56 974 Fällen in der GKV im Jahr 2019 an.

Für die obere Grenze gibt der pU eine Anzahl von 13 913 Fällen in der BM-DB und somit – nach Hochrechnung und Veranschlagung eines GKV-Anteils von 87,77 % – eine Anzahl von 74 341 Fällen in der GKV im Jahr 2019 an.

Schritt 3: Fälle mit Enterobacterales mit 4MRGN oder Pseudomonas aeruginosa mit 4MRGN

Der pU gibt an, dass Ceftazidim/Avibactam als Reserveantibiotikum im Bereich 4MRGN eingesetzt werden sollte und das Wirkspektrum multiresistente Enterobacterales sowie multiresistente Pseudomonas aeruginosa umfasst. Vor diesem Hintergrund erfolgte eine Einschränkung auf Fälle mit folgenden ICD-10-GM-Codes:

- U81.40! (Escherichia coli mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.41! (Klebsiella pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.42! (Klebsiella oxytoca mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.43! (Sonstige Klebsiellen mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.44! (Enterobacter-cloacae-Komplex mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.45! (Citrobacter-freundii-Komplex mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.46! (Serratia marcescens mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.47! (Proteus mirabilis mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.48! (Sonstige Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.50! (Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN)

Für die untere Grenze gibt der pU eine Anzahl von 313 Fällen in der BM-DB und somit – nach Hochrechnung und Veranschlagung eines GKV-Anteils von 87,77 % – eine Anzahl von 1688 Fällen in der GKV im Jahr 2019 an.

Für die obere Grenze gibt der pU eine Anzahl von 66 Fällen in der DADB und somit – nach Hochrechnung – eine Anzahl von 1702 Fällen in der GKV im Jahr 2019 an.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit Enterobacterales mit 4MRGN oder Pseudomonas aeruginosa mit 4MRGN

Der pU entnimmt der DADB, dass die – bezogen auf die Stichprobe – obere Grenze von 66 Fällen aus Schritt 3 bei insgesamt 65 Patientinnen und Patienten vorlag. Die Hochrechnung ergibt eine obere Grenze von 1676 Patientinnen und Patienten in der GKV im Jahr 2019.

Zur Schätzung der unteren Grenze greift der pU auf Auswertungen aus der BM-DB zurück, welche jedoch nur eine Bestimmung von Fallzahlen – statt auch von Patientenzahlen – ermöglichen. Da der pU implizit davon ausgeht, dass das Verhältnis von der Patientenzahl zur Fallzahl aus der DADB auf die BM-DB übertragbar ist, multipliziert er den zur Schätzung der oberen Grenze ermittelten Quotienten aus 65 Patientinnen und Patienten und 66 Fällen (siehe vorigen Absatz) mit der unteren Grenze von 1688 Fällen aus Schritt 3. Der pU gibt somit als untere Grenze eine Anzahl von 1662 Patientinnen und Patienten in der GKV im Jahr 2019 an.

Ceftazidim/Avibactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

Den Angaben des pU ist zu entnehmen, dass die untere und die obere Grenze – dem Anwendungsgebiet von Ceftazidim/Avibactam entsprechend [3] – keine Patientinnen und Patienten im Alter von unter 3 Monaten enthalten.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar, methodisch jedoch teilweise nicht nachvollziehbar (siehe Ausführungen weiter unten). Wegen der Einordnung von Ceftazidim/Avibactam als Reserveantibiotikum [4] und aufgrund der Angaben in der Fachinformation zur Wirksamkeit gegen spezifische Pathogene [3] erfolgt die Bewertung unter der Annahme, dass die Zielpopulation hauptsächlich Fälle mit Infektionen durch Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen – operationalisiert über das Vorliegen von spezifischen 4MRGN-Erregern – umfasst. Für diese Operationalisierung stellen die vom pU angegebenen Patientenzahlen eine Unterschätzung dar. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: Fälle mit HAP / VAP in stationärer Behandlung in der GKV im Jahr 2019

Der pU liefert keine Begründung für die von ihm ausgewählten ICD-10-GM-Codes. Die Auswahl der ICD-10-GM-Codes U69.01! bis U69.03! erscheint jedoch ausreichend spezifisch, um Fälle mit HAP, einschließlich VAP, zu erfassen. Daher ist unklar, weshalb eine weitere Einschränkung auf Fälle erfolgte, bei denen zusätzlich mindestens 1 der weiteren in Schritt 1 aufgeführten ICD-10-GM-Codes vorlag.

Zu Schritten 2 und 3: Einschränkung auf bestimmte Erreger

Es ist einerseits nachvollziehbar, dass in Schritt 2 eine Einschränkung auf Infektionen als Ursache von Krankheiten über die ICD-10-GM-Codes B96.2! und B96.5! erfolgt. Dadurch könnte gegebenenfalls zwischen einer Infektion aufgrund eines Erregers oder einer bloßen Kolonisation einer Patientin bzw. eines Patienten unterschieden werden. Es ist jedoch unklar, ob in jedem Fall einer Infektion mit einem durch den pU in Schritt 3 berücksichtigten 4MRGN-Erregern eine zusätzliche Kodierung von B96.2! oder B96.5! erfolgt.

Reserveantibiotika – teilweise mit expliziter Nennung von Ceftazidim/Avibactam – können darüber hinaus in begründeten Ausnahmefällen ohne (initialen) Nachweis spezifischer 4MRGN-Erreger eingesetzt werden [6,8].

In der Gesamtschau stellt die vom pU angegebene Patientenzahl für die Operationalisierung über spezifische 4MRGN-Erreger zwar aus den oben genannten Gründen eine Unterschätzung dar. Allerdings sind gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation „die offiziellen Richtlinien“ für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen [3]. Vor dem Hintergrund von Leitlinienhinweisen [9,10], der Verfügbarkeit weiterer Reserveantibiotika [11-13] und möglichen weitergehenden Festlegungen an die Anforderungen einer qualitätsgesicherten Anwendung [4] kann sich in der realen Versorgung eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.

Berücksichtigung der Patienten- bzw. Fallzahlen in parallelen Verfahren

In parallel laufenden Verfahren wurden Patienten- bzw. Fallzahlen zu Reserveantibiotika in einem ähnlichen Anwendungsgebiet (Imipenem/Cilastatin/Relebactam [12] und Ceftolozan/Tazobactam [11] jeweils bei Erwachsenen mit HAP, einschließlich VAP) vorgelegt. In den Herleitungen der Patienten- bzw. Fallzahlen wurde angenommen, dass sich – über das formale Anwendungsgebiet hinausgehend – das Wirkspektrum von Imipenem/Cilastatin/Relebactam sowie von Ceftolozan/Tazobactam von dem von Ceftazidim/Avibactam unterscheidet (siehe Schritte 2 und 3) und die Wirkstoffe daher bei für sie spezifischen und unterschiedlichen 4MRGN-Erregern eingesetzt werden [14,16]. Wegen dieser Unterschiede, die auf Annahmen zur Wirksamkeit des jeweiligen Reserveantibiotikums beruhen, ist es nicht sinnvoll, für die vorliegende Bewertung die Patienten- bzw. Fallzahlen aus den Dossiers der beiden anderen genannten Reserveantibiotika heranzuziehen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU berechnet auf Basis der Daten aus der DADB und der BM-DB aus den Jahren 2017 bis 2019 mittels linearer Extrapolation für das Jahr 2022 eine Anzahl von 1734 bis 2591 Patientinnen und Patienten und für das Jahr 2026 eine Anzahl von 1836 bis 3735 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Dem pU zufolge ist diese Extrapolation der Patientenzahlen mit großen Unsicherheiten behaftet und repräsentiert sehr wahrscheinlich nicht die tatsächliche Situation.

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

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

5.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Ceftazidim/Avibactam entsprechen der Fachinformation [3]. Der pU geht von 1 Behandlungszyklus über einen Zeitraum von 7 bis 14 Tagen pro Patientin bzw. Patient und Jahr aus.

5.2.2 Verbrauch

Der pU legt die Dosierungsempfehlungen für eine geschätzte Kreatinin-Clearance > 50 ml/min (Erwachsene) bzw. > 50 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche (pädiatrische Patientinnen und Patienten) zugrunde [3]. Damit veranschlagt er sowohl für die obere Grenze (2 g Ceftazidim/0,5 g Avibactam) als auch für die untere Grenze (40 mg Ceftazidim je kg Körpergewicht/10 mg Avibactam je kg Körpergewicht bei einem Patientenalter ab 3 Monaten bis < 6 Monate) des Verbrauchs pro Behandlung 1 Durchstechflasche (enthält 2 g Ceftazidim/0,5 g Avibactam). Für die untere Grenze kann zwar ein geringerer Verbrauch entstehen, wenn 1 Durchstechflasche mehrere Behandlungen abdeckt: Mit 1 Durchstechflasche können mehrere Infusionsbeutel unmittelbar nacheinander vorbereitet werden, wovon der 1. Infusionsbeutel sofort und bis zu 2 weitere Infusionsbeutel für spätere Behandlungen verwendet werden könnten. Allerdings sollte

Ceftazidim/Avibactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

das Arzneimittel aus mikrobiologischer Sicht unverzüglich angewendet werden [3], sodass hierbei Wirkstoffmengen, die im Fall der unteren Grenze nicht für die Vorbereitung später zu verwendender Infusionsbeutel genutzt werden, verworfen werden. Vor diesem Hintergrund ist der vom pU veranschlagte Verbrauch nachvollziehbar.

5.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Der pU gibt an, dass Ceftazidim/Avibactam ausschließlich über Krankenhausapotheken und krankenhausbeliefernde Apotheken vertrieben wird. Die vom pU veranschlagten Kosten pro Packung ergeben sich aus dem in der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.02.2022 gelisteten Klinik-einkaufspreis sowie 19 % Mehrwertsteuer. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

5.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

In Übereinstimmung mit der Fachinformation [3] veranschlagt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Es entstehen zusätzliche Kosten aufgrund der ausschließlichen Verabreichung von Ceftazidim/Avibactam im stationären Bereich, die über eine DRG abgegolten werden.

5.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Ceftazidim/Avibactam Jahrestherapiekosten in Höhe von 2873,85 € bis 5747,70 € pro Patientin bzw. Patient. Diese Angabe beinhaltet ausschließlich Arzneimittelkosten, die plausibel sind. Es entstehen zusätzliche Kosten im Rahmen der DRG-Vergütung.

5.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass Ceftazidim/Avibactam nicht für die ambulante Therapie vorgesehen ist. Zusätzlich geht der pU davon aus, dass nur Patientinnen und Patienten tatsächlich mit Ceftazidim/Avibactam behandelt werden, die einen Verdacht auf oder ein bestätigtes Vorliegen von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer multiresistenter Erreger aufweisen, für die Ceftazidim/Avibactam eine Wirksamkeit zeigt, und deren Behandlungsoptionen begrenzt sind, sodass sie auf die Behandlung mit einem Reserveantibiotikum angewiesen sind. Dem pU zufolge müssen bei diesen Patientinnen und Patienten gemäß einer patientenindividuellen Therapie eventuell auch andere antibiotische Therapien eingesetzt werden, sodass Ceftazidim/Avibactam nur bei einem Teil der Patientinnen und Patienten eingesetzt wird.

6 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet D: Bakteriämie bei cIAI, cUTI, einschließlich Pyelonephritis, oder HAP / VAP

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

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

6.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Bakteriämie stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht gemäß Fachinformation aus erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit cIAI, cUTI, einschließlich Pyelonephritis, oder HAP / VAP. Dabei sind „die offiziellen Richtlinien“ für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen [3] (siehe hierzu auch Abschnitt 6.1.2, Bewertung des Vorgehens des pU, dort letzter Absatz). In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass Ceftazidim/Avibactam als Reserveantibiotikum eingeordnet wurde [4]. Der pU leitet daraus ab, dass die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet aus erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit cIAI, cUTI oder HAP / VAP mit begrenzten Behandlungsoptionen bei aeroben gramnegativen Erregern besteht, die den Einsatz von Ceftazidim/Avibactam als Reserveantibiotikum erfordern. Diese Charakterisierung ist weitgehend nachvollziehbar und wird vor dem Hintergrund des Vorgehens des pU zur Herleitung der Patientenzahlen in Abschnitt 6.1.2 näher adressiert und bewertet.

6.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Tabelle 4 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Ceftazidim/Avibactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

Tabelle 4: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet D)

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Fall- bzw. Patientenzahl ^a)
1	Fälle ^a in stationärer Behandlung in der GKV im Jahr 2019 mit cIAI, cUTI, einschließlich Pyelonephritis, HAP / VAP oder anderen Infektionen mit Escherichia coli und anderen Enterobacterales oder Pseudomonas und anderen Nonfermentern, jeweils als Ursache von Krankheiten	-
2	Fälle ^a mit Bakteriämie	24 285–112 595
3	Fälle ^a mit Enterobacterales mit 4MRGN oder Pseudomonas aeruginosa mit 4MRGN	799–1152
4	Patientinnen und Patienten ^a mit Enterobacterales mit 4MRGN oder Pseudomonas aeruginosa mit 4MRGN	670–967
<p>a. Je Patientin bzw. Patient können mehrere Fälle im Jahr 2019 aufgetreten sein. Die in Schritt 4 angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten ist daher niedriger als die in Schritt 3 angegebene Anzahl der Fälle.</p> <p>4MRGN: multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen; cIAI: komplizierte intraabdominale Infektion; cUTI: komplizierte Harnwegsinfektion; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAP: nosokomiale Pneumonie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie</p>		

Die Herleitung der Fall- bzw. Patientenzahlen beruht auf Ergebnissen aus 3 Datenquellen [5], welche in Abschnitt 3.1.2 näher beschrieben werden.

Die Angaben in den Schritten 1 bis 3 beziehen sich auf Fallzahlen, in denen Patientinnen und Patienten teilweise mehrfach gezählt wurden. Daher grenzt der pU in Schritt 4 weiter auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten – ohne die teilweise vorliegenden Mehrfachzählungen – ein.

Schritt 1: Fälle in stationärer Behandlung in der GKV im Jahr 2019 mit cIAI, cUTI, einschließlich Pyelonephritis, HAP / VAP oder anderen Infektionen mit Escherichia coli und anderen Enterobacterales oder Pseudomonas und anderen Nonfermentern, jeweils als Ursache von Krankheiten

Zunächst berücksichtigt der pU seinen Angaben zufolge alle Fälle mit cIAI, cUTI, einschließlich Pyelonephritis, HAP / VAP oder anderen Infektionen mit begrenzten Behandlungsoptionen. Weiterhin wurde auf Fälle mit Infektionen durch bestimmte Erreger eingeschränkt, für deren Behandlung Ceftazidim/Avibactam dem pU zufolge geeignet ist. Zu den jeweiligen Aufgreifkriterien zur Identifikation dieser Infektionen verweist er auf das Vorgehen in den weiteren Anwendungsgebieten von Ceftazidim/Avibactam (siehe hierzu die ausführliche Beschreibung in den Abschnitten 3.1.2, 4.1.2, 5.1.2 und 7.1.2). Für diesen Schritt lassen sich den Angaben des pU keine konkreten Fallzahlen entnehmen.

Schritt 2: Fälle mit Bakteriämie

Zur Eingrenzung der Fälle auf diejenigen mit vorliegender Bakteriämie wurden die folgenden ICD-10-GM-Codes verwendet:

Ceftazidim/Avibactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

- A49.9 (Bakterielle Infektion, nicht näher bezeichnet)
- A41.51 (Sepsis durch sonstige gramnegative Erreger, Escherichia coli [E. coli])
- A41.52 (Sepsis durch sonstige gramnegative Erreger, Pseudomonas)
- A41.58 (Sepsis durch sonstige gramnegative Erreger, sonstige gramnegative Erreger)
- A41.8 (Sonstige näher bezeichnete Sepsis)
- A41.9 (Sepsis, nicht näher bezeichnet)

Für die untere Grenze gibt der pU eine Anzahl von 942 Fällen in der DADB und somit – nach Hochrechnung – eine Anzahl von 24 285 Fällen in der GKV im Jahr 2019 an.

Für die obere Grenze gibt der pU eine Anzahl von 21 072 Fällen in der BM-DB und somit – nach Hochrechnung und Veranschlagung eines GKV-Anteils von 87,77 % – eine Anzahl von 112 595 Fällen in der GKV im Jahr 2019 an.

Schritt 3: Fälle mit Enterobacterales mit 4MRGN oder Pseudomonas aeruginosa mit 4MRGN

Der pU gibt an, dass Ceftazidim/Avibactam als Reserveantibiotikum im Bereich 4MRGN eingesetzt werden sollte und das Wirkspektrum multiresistente Enterobacterales sowie multiresistente Pseudomonas aeruginosa umfasst. Vor diesem Hintergrund erfolgte eine Einschränkung auf Fälle mit folgenden ICD-10-GM-Codes:

- U81.40! (Escherichia coli mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.41! (Klebsiella pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.42! (Klebsiella oxytoca mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.43! (Sonstige Klebsiellen mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.44! (Enterobacter-cloacae-Komplex mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.45! (Citrobacter-freundii-Komplex mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.46! (Serratia marcescens mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.47! (Proteus mirabilis mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.48! (Sonstige Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.50! (Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN)

Für die untere Grenze gibt der pU eine Anzahl von 31 Fällen in der DADB und somit – nach Hochrechnung – eine Anzahl von 799 Fällen in der GKV im Jahr 2019 an.

Für die obere Grenze gibt der pU eine Anzahl von 214 Fällen in der BM-DB und somit – nach Hochrechnung und Veranschlagung eines GKV-Anteils von 87,77 % – eine Anzahl von 1152 Fällen in der GKV im Jahr 2019 an.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit Enterobacterales mit 4MRGN oder Pseudomonas aeruginosa mit 4MRGN

Der pU entnimmt der DADB, dass die – bezogen auf die Stichprobe – untere Grenze von 31 Fällen aus Schritt 3 bei insgesamt 26 Patientinnen und Patienten vorlag. Die Hochrechnung ergibt eine untere Grenze von 670 Patientinnen und Patienten in der GKV im Jahr 2019.

Zur Schätzung der oberen Grenze greift der pU auf Auswertungen aus der BM-DB zurück, welche jedoch nur eine Bestimmung von Fallzahlen – statt auch von Patientenzahlen – ermöglichen. Da der pU implizit davon ausgeht, dass das Verhältnis von der Patientenzahl zur Fallzahl aus der DADB auf die BM-DB übertragbar ist, multipliziert er den zur Schätzung der unteren Grenze ermittelten Quotienten aus 26 Patientinnen und Patienten und 31 Fällen (siehe vorigen Absatz) mit der oberen Grenze von 1152 Fällen aus Schritt 3. Der pU gibt somit als obere Grenze eine Anzahl von 967 Patientinnen und Patienten in der GKV im Jahr 2019 an.

Den Angaben des pU ist zu entnehmen, dass die obere Grenze – abweichend vom Anwendungsgebiet von Ceftazidim/Avibactam [3] – Patientinnen und Patienten im Alter von unter 18 Jahren enthält. Dies betrifft für Schritt 3 in der BM-DB, nach Hochrechnung und Veranschlagung eines GKV-Anteils von 87,77 %, eine Anzahl von 37 Fällen.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar, methodisch jedoch teilweise nicht nachvollziehbar (siehe Ausführungen weiter unten). Wegen der Einordnung von Ceftazidim/Avibactam als Reserveantibiotikum [4] und aufgrund der Angaben in der Fachinformation zur Wirksamkeit gegen spezifische Pathogene [3] erfolgt die Bewertung unter der Annahme, dass die Zielpopulation hauptsächlich Fälle mit Infektionen durch Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen – operationalisiert über das Vorliegen von spezifischen 4MRGN-Erregern – umfasst. Insgesamt ist die vom pU angegebene Patientenzahl mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu den Schritten 1 bis 3: Fälle mit cIAI, cUTI, einschließlich Pyelonephritis, HAP / VAP oder anderen Infektionen mit Bakteriämie aufgrund von Enterobacterales mit 4MRGN oder Pseudomonas aeruginosa mit 4MRGN

Gemäß Fachinformation [3] ist vom vorliegenden Anwendungsgebiet die Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit cIAI, cUTI, einschließlich Pyelonephritis, oder HAP / VAP umfasst. Daher ist die Betrachtung von anderen Infektionen außerhalb der genannten Indikationen nicht nachvollziehbar und führt in der Konsequenz zu einer Überschätzung. Die Gruppe der anderen Infektionen umfasst bezogen auf Schritt 3 – jeweils nach Hochrechnung auf die GKV-Population – eine Anzahl von 103 Fällen auf Basis der DADB bzw. eine Anzahl von 436 Fällen auf Basis der BM-DB.

Weiterhin ist darauf hinzuweisen, dass bei den Kriterien zur Identifikation von Fällen mit cIAI, cUTI, einschließlich Pyelonephritis, und HAP / VAP sowie hinsichtlich der Einschränkung auf

Ceftazidim/Avibactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

bestimmte Erreger – wie bereits in den Abschnitten 3.1.2, 4.1.2 und 5.1.2 beschrieben – verschiedene methodische Unsicherheiten zu beachten sind.

Zu Schritt 2: Fälle mit Bakteriämie

Der pU erläutert, dass die verwendeten ICD-10-GM-Codes zur Eingrenzung auf eine Bakteriämie auch Codes mit der Bezeichnung Sepsis beinhalten, da diese Codes seiner Angabe nach sowohl bei einer Sepsis als auch bei einer Bakteriämie verwendet werden und keine spezifischen ICD-10-GM-Codes für die Bakteriämie vorliegen. Daraus ergibt sich – wie der pU selbst korrekt beschreibt – eine potenzielle Überschätzung, da Fälle mit Sepsis nicht vom zu bewertenden Anwendungsgebiet umfasst sind.

Zu Schritt 3: Fälle mit Enterobacterales mit 4MRGN oder Pseudomonas aeruginosa mit 4MRGN

Den Angaben des pU zufolge wurden Fälle mit Mehrfachinfektionen (d. h. gleichzeitiges Vorliegen von 2 oder allen 3 der Indikationen cIAI, cUTI, einschließlich Pyelonephritis, und HAP / VAP) in einer gesonderten Gruppe geführt. Während die Anzahl der Fälle in dieser Gruppe für Schritt 2 noch in Modul 3 E dargestellt wird, werden Fälle mit Mehrfachinfektionen in der Aufsummierung für Schritt 3 vernachlässigt. Aus Modul 3 A lassen sich für die separate Gruppe der Patientinnen und Patienten mit Mehrfachinfektion mit Bakteriämie aufgrund von Enterobacterales mit 4MRGN oder Pseudomonas aeruginosa mit 4MRGN folgende Angaben entnehmen:

- eine Anzahl von 25 Fällen in der DADB und somit – nach Hochrechnung – eine Anzahl von 645 Fällen in der GKV im Jahr 2019 sowie
- eine Anzahl von 88 Fällen in der BM-DB und somit – nach Hochrechnung und Veranschlagung eines GKV-Anteils von 87,77 % – eine Anzahl von 474 Fällen in der GKV im Jahr 2019.

Unter Berücksichtigung der Fälle mit Mehrfachinfektionen mit Bakteriämie und unter Ausschluss derjenigen mit anderen Infektionen als cIAI, cUTI, einschließlich Pyelonephritis, und HAP / VAP sowie unter Eingrenzung auf Erwachsene lassen sich anhand der Angaben des pU für Schritt 3 hochgerechnet auf die GKV eine untere Grenze von 1185 Fällen auf Basis der BM-DB sowie eine obere Grenze von 1341 Fällen auf Basis der DADB herleiten. Für Schritt 4 ließe sich für die GKV anhand der DADB eine obere Grenze von 1160 Patientinnen und Patienten berechnen und mittels des Fall/Patientinnen- bzw. Patienten-Verhältnis der DADB eine Anzahl von 1025 Patientinnen und Patienten anhand der BM-DB ermitteln. Hierbei sind jedoch weiterhin die methodischen Unsicherheiten bei der Operationalisierung der einzelnen Infektionen (siehe Schritt 1) sowie die tendenzielle Überschätzung hinsichtlich der Operationalisierung der Bakteriämie (siehe Schritt 2) zu berücksichtigen.

Reserveantibiotika – teilweise mit expliziter Nennung von Ceftazidim/Avibactam – können in begründeten Ausnahmefällen ohne (initialen) Nachweis spezifischer 4MRGN-Erreger

Ceftazidim/Avibactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

eingesetzt werden [6,8]. Allerdings sind gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation „die offiziellen Richtlinien“ für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen [3]. Vor dem Hintergrund von Leitlinienhinweisen [9,10], der Verfügbarkeit weiterer Reserveantibiotika [11-13] und möglichen weitergehenden Festlegungen an die Anforderungen einer qualitätsgesicherten Anwendung [4] kann sich in der realen Versorgung eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU berechnet auf Basis der Daten aus der DADB und der BM-DB aus den Jahren 2017 bis 2019 mittels linearer Extrapolation für das Jahr 2022 eine Anzahl von 982 bis 1246 Patientinnen und Patienten und für das Jahr 2026 eine Anzahl von 984 bis 1956 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Dem pU zufolge ist diese Extrapolation der Patientenzahlen mit großen Unsicherheiten behaftet und repräsentiert sehr wahrscheinlich nicht die tatsächliche Situation.

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

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

6.2.1 Behandlungsdauer

Der pU gibt in Übereinstimmung mit der Fachinformation an, dass die Behandlungsdauer im vorliegenden Anwendungsgebiet abhängig vom Ort der Infektion ist [3]. Entsprechend den Empfehlungen zur Behandlungsdauer für cIAI, cUTI, einschließlich Pyelonephritis, und HAP / VAP [3] geht der pU von 1 Behandlungszyklus über einen Zeitraum von 5 bis 14 Tagen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr aus.

6.2.2 Verbrauch

Der pU legt die Dosierungsempfehlung für eine geschätzte Kreatinin-Clearance > 50 ml/min entsprechend der Fachinformation [3] zugrunde und veranschlagt dementsprechend einen Verbrauch von 1 Durchstechflasche (enthält 2 g Ceftazidim/0,5 g Avibactam) pro Behandlung.

6.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Der pU gibt an, dass Ceftazidim/Avibactam ausschließlich über Krankenhausapotheken und krankenhausbeliefernde Apotheken vertrieben wird. Die vom pU veranschlagten Kosten pro Packung ergeben sich aus dem in der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.02.2022 gelisteten Klinik-einkaufspreis sowie 19 % Mehrwertsteuer. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

6.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

In Übereinstimmung mit der Fachinformation [3] veranschlagt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Ceftazidim/Avibactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

Es entstehen zusätzliche Kosten aufgrund der ausschließlichen Verabreichung von Ceftazidim/Avibactam im stationären Bereich, die über eine DRG abgegolten werden.

6.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Ceftazidim/Avibactam Jahrestherapiekosten in Höhe von 2052,75 € bis 5747,70 € pro Patientin bzw. Patient. Diese Angabe beinhaltet ausschließlich Arzneimittelkosten, die plausibel sind. Es entstehen zusätzliche Kosten im Rahmen der DRG-Vergütung.

6.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass Ceftazidim/Avibactam nicht für die ambulante Therapie vorgesehen ist. Zusätzlich geht der pU davon aus, dass nur Patientinnen und Patienten tatsächlich mit Ceftazidim/Avibactam behandelt werden, die einen Verdacht auf oder ein bestätigtes Vorliegen von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer multiresistenter Erreger aufweisen, für die Ceftazidim/Avibactam eine Wirksamkeit zeigt, und deren Behandlungsoptionen begrenzt sind, sodass sie auf die Behandlung mit einem Reserveantibiotikum angewiesen sind. Dem pU zufolge müssen bei diesen Patientinnen und Patienten gemäß einer patientenindividuellen Therapie eventuell auch andere antibiotische Therapien eingesetzt werden, sodass Ceftazidim/Avibactam nur bei einem Teil der Patientinnen und Patienten eingesetzt wird.

7 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet E: Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger

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

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

7.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Der pU charakterisiert die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß der Fachinformation von Ceftazidim/Avibactam als Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen. Dabei sind „die offiziellen Richtlinien“ für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen [3] (siehe hierzu auch Abschnitt 7.1.2, Bewertung des Vorgehens des pU, dort letzter Absatz). In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass Ceftazidim/Avibactam als Reserveantibiotikum eingeordnet wurde [4].

7.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Tabelle 5 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 5: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet E)

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Fall- bzw. Patientenzahl ^a)
1	Fälle ^a in stationärer Behandlung in der GKV im Jahr 2019 mit Infektionen mit Enterobacterales mit 4MRGN oder Pseudomonas aeruginosa mit 4MRGN, die nicht in die Indikationen cIAI, cUTI, einschließlich Pyelonephritis, oder HAP / VAP fallen	1237–4404
2	Fälle ^a mit Enterobacterales mit 4MRGN oder Pseudomonas aeruginosa mit 4MRGN mit Einfachinfektionen in den Indikationen	
	cIAI	387–640
	cUTI, einschließlich Pyelonephritis	1289–2052
	HAP / VAP	593–883
3	Fälle ^a mit Enterobacterales mit 4MRGN oder Pseudomonas aeruginosa mit 4MRGN mit Mehrfachinfektionen in den Indikationen cIAI, cUTI, einschließlich Pyelonephritis, und HAP / VAP	1104–1444
4	Gesamtzahl der Fälle ^a mit Infektionen mit Enterobacterales mit 4MRGN oder Pseudomonas aeruginosa mit 4MRGN (Summe aus den Schritten 1 bis 3 ^b)	4950–9083
5	Patientinnen und Patienten ^a mit Enterobacterales mit 4MRGN oder Pseudomonas aeruginosa mit 4MRGN	4408–8089
<p>a. Je Patientin bzw. Patient können mehrere Fälle im Jahr 2019 aufgetreten sein. Die in Schritt 5 angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten ist daher niedriger als die in Schritt 4 angegebene Anzahl der Fälle.</p> <p>b. Es werden jeweils die Summen aus der gleichen Datenquelle gebildet (Untergrenze: 1237 + 387 + 1289 + 593 + 1444; Obergrenze: 4404 + 640 + 2052 + 883 + 1104).</p> <p>4MRGN: multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen; cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektion; cUTI: komplizierte Harnwegsinfektion; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAP: nosokomiale Pneumonie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie</p>		

Die Herleitung der Fall- bzw. Patientenzahlen beruht auf Ergebnissen aus 3 Datenquellen [5], welche in Abschnitt 3.1.2 näher beschrieben werden.

Die Angaben in den Schritten 1 bis 4 beziehen sich auf Fallzahlen, in denen Patientinnen und Patienten teilweise mehrfach gezählt wurden. Daher grenzt der pU in Schritt 5 weiter auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten – ohne die teilweise vorliegenden Mehrfachzählungen – ein.

Schritt 1: Fälle in stationärer Behandlung in der GKV im Jahr 2019 mit Infektionen mit Enterobacterales mit 4MRGN oder Pseudomonas aeruginosa mit 4MRGN, die nicht in die Indikationen cIAI, cUTI, einschließlich Pyelonephritis, oder HAP / VAP fallen

Der pU gibt an, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet alle Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit zu behandelnden, klinischen Infektionen verursacht durch 4MRGN-Erreger, bei denen Ceftazidim/Avibactam als Reserveantibiotikum eingesetzt werden kann, umfasst sind. Da das Wirkspektrum seinen Angaben zufolge multiresistente Enterobacterales sowie multiresistente Pseudomonas aeruginosa umfasst, erfolgte eine Einschränkung auf Fälle mit folgenden ICD-10-GM-Codes:

Ceftazidim/Avibactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

- U81.40! (Escherichia coli mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.41! (Klebsiella pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.42! (Klebsiella oxytoca mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.43! (Sonstige Klebsiellen mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.44! (Enterobacter-cloacae-Komplex mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.45! (Citrobacter-freundii-Komplex mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.46! (Serratia marcescens mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.47! (Proteus mirabilis mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.48! (Sonstige Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.50! (Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN)

Die Anzahl der Fälle in der Zielpopulation berechnet der pU aus verschiedenen disjunkten Gruppen: In Schritt 1 berücksichtigt er zunächst alle Fälle, für die nicht gleichzeitig eine cIAI, cUTI oder HAP / VAP kodiert war (zu den Aufgreifkriterien dieser Infektionen siehe die organspezifischen Abschnitte 3.1.2, 4.1.2 und 5.1.2). Zudem wurden dem pU zufolge Fälle mit den ICD-10-GM-Codes

- Z22.3 (Keimträger anderer näher bezeichneter bakterieller Krankheiten),
- Z22.8 (Keimträger sonstiger Infektionskrankheiten) und
- Z22.9 (Keimträger von Infektionskrankheit, nicht näher bezeichnet)

ohne jegliche weitere ICD-10-GM-Kodierung einer klinischen Infektion ausgeschlossen, da diese seiner Angabe nach lediglich eine Kolonisation aufweisen.

Für die untere Grenze gibt der pU eine Anzahl von 48 Fällen in der DADB und somit – nach Hochrechnung – eine Anzahl von 1237 Fällen in der GKV im Jahr 2019 an.

Für die obere Grenze gibt der pU eine Anzahl von 818 Fällen in der BM-DB und somit – nach Hochrechnung und Veranschlagung eines GKV-Anteils von 87,77 % – eine Anzahl von 4404 Fällen in der GKV im Jahr 2019 an.

Schritt 2: Fälle mit Enterobacterales mit 4MRGN oder Pseudomonas aeruginosa mit 4MRGN mit Einfachinfektionen in den Indikationen cIAI, cUTI, einschließlich Pyelonephritis, und HAP / VAP

Analog zu seinem Vorgehen für die organspezifischen Indikationen (siehe Abschnitte 3.1.2, 4.1.2 und 5.1.2) bestimmt der pU die Anzahl der Fälle mit Enterobacterales mit 4MRGN oder Pseudomonas aeruginosa mit 4MRGN in den Indikationen cIAI, cUTI, einschließlich Pyelonephritis, sowie HAP / VAP, die er weiterhin darauf eingrenzt, dass es sich dabei um

Ceftazidim/Avibactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

Einfachinfektionen handelt, also kein gleichzeitiges Vorliegen von 2 oder allen 3 der oben aufgeführten Indikationen (Mehrfachinfektionen) anzunehmen ist.

Der pU gibt für die Untergrenze auf Basis der DADB und für die Obergrenze auf Basis der BM-DB folgende Fallzahlen an:

- 15 bis 119 Fälle mit cIAI und somit nach Hochrechnung eine Anzahl von 387 bis – bei einem GKV-Anteil von 87,77 % – 640 Fällen mit cIAI in der GKV im Jahr 2019,
- 50 bis 381 Fälle mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis, und somit nach Hochrechnung eine Anzahl von 1289 bis – bei einem GKV-Anteil von 87,77 % – 2052 Fällen mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis, in der GKV im Jahr 2019 und
- 23 bis 164 Fälle mit HAP / VAP und somit nach Hochrechnung eine Anzahl von 593 bis – bei einem GKV-Anteil von 87,77 % – 883 Fällen mit HAP / VAP in der GKV im Jahr 2019.

Schritt 3: Fälle mit Enterobacterales mit 4MRGN oder Pseudomonas aeruginosa mit 4MRGN mit Mehrfachinfektionen in den Indikationen cIAI, cUTI, einschließlich Pyelonephritis, und HAP / VAP

Als weitere separate Gruppe bestimmt der pU die Anzahl der Fälle mit Enterobacterales mit 4MRGN oder Pseudomonas aeruginosa mit 4MRGN, bei denen Mehrfachinfektionen in den Indikationen cIAI, cUTI, einschließlich Pyelonephritis, und HAP / VAP kodiert waren.

Für die untere Grenze gibt der pU eine Anzahl von 205 Fällen in der BM-DB und somit – nach Hochrechnung und Veranschlagung eines GKV-Anteils von 87,77 % – eine Anzahl von 1104 Fällen in der GKV im Jahr 2019 an.

Für die obere Grenze gibt der pU eine Anzahl von 56 Fällen in der DADB und somit – nach Hochrechnung – eine Anzahl von 1444 Fällen in der GKV im Jahr 2019 an.

Schritt 4: Gesamtzahl der Fälle mit Infektionen mit Enterobacterales mit 4MRGN oder Pseudomonas aeruginosa mit 4MRGN

Der pU summiert jeweils die Ergebnisse auf Basis der DADB bzw. auf Basis der BM-DB aus den Schritten 1 bis 3.

Für die untere Grenze gibt der pU insgesamt 192 Fälle in der DADB und somit – nach Hochrechnung – 4950 Fälle in der GKV im Jahr 2019 an.

Für die obere Grenze gibt der pU insgesamt 1687 Fälle in der BM-DB und somit – nach Hochrechnung und Veranschlagung eines GKV-Anteils von 87,77 % – 9083 Fälle in der GKV im Jahr 2019 an.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit Enterobacterales mit 4MRGN oder Pseudomonas aeruginosa mit 4MRGN

Der pU entnimmt der DADB, dass die – bezogen auf die Stichprobe – untere Grenze von 192 Fällen aus Schritt 4 bei insgesamt 171 Patientinnen und Patienten vorlag. Die Hochrechnung ergibt eine untere Grenze von 4408 Patientinnen und Patienten in der GKV im Jahr 2019.

Zur Schätzung der oberen Grenze greift der pU auf Auswertungen aus der BM-DB zurück, welche jedoch nur eine Bestimmung von Fallzahlen – statt auch von Patientenzahlen – ermöglichen. Da der pU implizit davon ausgeht, dass das Verhältnis von der Patientenzahl zur Fallzahl aus der DADB auf die BM-DB übertragbar ist, multipliziert er den zur Schätzung der unteren Grenze ermittelten Quotienten von 171 Patientinnen und Patienten und 192 Fällen (siehe vorigen Absatz) mit der oberen Grenze von 9083 Fällen aus Schritt 4. Der pU gibt somit als obere Grenze eine Anzahl von 8089 Patientinnen und Patienten in der GKV im Jahr 2019 an.

Den Angaben des pU ist zu entnehmen, dass die obere Grenze – abweichend vom Anwendungsgebiet von Ceftazidim/Avibactam [3] – Patientinnen und Patienten im Alter von unter 3 Monaten enthält. Dies betrifft für Schritt 4 in der BM-DB, nach Hochrechnung und Veranschlagung eines GKV-Anteils von 87,77 %, eine Anzahl von 76 Fällen.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Wegen der Einordnung von Ceftazidim/Avibactam als Reserveantibiotikum [4] und aufgrund der Angaben in der Fachinformation zur Wirksamkeit gegen spezifische Pathogene [3] erfolgt die Bewertung unter der Annahme, dass die Zielpopulation hauptsächlich Fälle mit Infektionen durch spezifische 4MRGN-Erreger umfasst, über die auch die begrenzten Behandlungsoptionen abgebildet werden. Insgesamt ist die vom pU angegebene Patientenzahl mit Unsicherheit behaftet. Nachfolgend wird diese Bewertung näher begründet.

Zu Schritt 1: Fälle in stationärer Behandlung in der GKV im Jahr 2019 mit Infektionen mit Enterobacterales mit 4MRGN oder Pseudomonas aeruginosa mit 4MRGN, die nicht in die Indikationen cIAI, cUTI, einschließlich Pyelonephritis, oder HAP / VAP fallen

Der pU gibt an, dass Fälle, bei denen die ICD-10-GM-Codes Z22.3, Z22.8 oder Z22.9 ohne jegliche weitere ICD-10-GM-Kodierung einer klinischen Infektion vorlagen, ausgeschlossen wurden, da es sich hierbei lediglich um Kolonisationen handele. Aus den Angaben des pU geht nicht hervor, über welche weiteren ICD-10-GM-Kodierungen (außerhalb von cIAI, cUTI, einschließlich Pyelonephritis, und HAP / VAP) eine klinische Infektion operationalisiert wurde.

Zu den Schritten 1 bis 3: Fälle mit Infektionen mit Enterobacterales mit 4MRGN oder Pseudomonas aeruginosa mit 4MRGN mit bzw. ohne cIAI, cUTI, einschließlich Pyelonephritis, und HAP / VAP

Bei den Kriterien zur Identifikation von Fällen mit cIAI, cUTI, einschließlich Pyelonephritis, und HAP / VAP sind – wie bereits in den Abschnitten 3.1.2, 4.1.2 und 5.1.2 beschrieben – verschiedene methodische Unsicherheiten zu beachten.

Reserveantibiotika – teilweise mit expliziter Nennung von Ceftazidim/Avibactam – können in begründeten Ausnahmefällen ohne (initialen) Nachweis spezifischer 4MRGN-Erreger eingesetzt werden [6,8]. Allerdings sind gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation „die offiziellen Richtlinien“ für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen [3]. Vor dem Hintergrund von Leitlinienhinweisen [9,10], der Verfügbarkeit weiterer Reserveantibiotika [11-13] und möglichen weitergehenden Festlegungen an die Anforderungen einer qualitätsgesicherten Anwendung [4] kann sich in der realen Versorgung eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.

Berücksichtigung der Patienten- bzw. Fallzahlen in einem parallelen Verfahren sowie in einem früheren Verfahren

In einem parallelen Verfahren wurden Patienten- bzw. Fallzahlen zu einem Reserveantibiotikum in einem ähnlichen Anwendungsgebiet (Imipenem/Cilastatin/Relebactam bei Erwachsenen mit Infektionen mit aeroben gramnegativen Erregern mit begrenzten Therapieoptionen [12]) vorgelegt. In der Herleitung der Patienten- bzw. Fallzahlen wurde angenommen, dass sich – über das formale Anwendungsgebiet hinausgehend – das Wirkspektrum von Imipenem/Cilastatin/Relebactam von dem von Ceftazidim/Avibactam unterscheidet (siehe Schritte 1 bis 3) und die Wirkstoffe daher bei für sie spezifischen und unterschiedlichen 4MRGN-Erregern eingesetzt werden [16]. Wegen dieser Unterschiede, die auf Annahmen zur Wirksamkeit des jeweiligen Reserveantibiotikums beruhen, ist es nicht sinnvoll, für die vorliegende Bewertung die Patienten- bzw. Fallzahlen aus dem Dossier des anderen genannten Reserveantibiotikums heranzuziehen.

Zudem wurden in einem früheren Verfahren Fallzahlen zu einem weiteren Reserveantibiotikum in einem ähnlichen Anwendungsgebiet (Cefiderocol bei Erwachsenen mit Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen [13]) vorgelegt (2582 bis 6593 Fälle). Die Herleitung erfolgte dabei anhand von Daten aus Meldestatistiken bzw. Surveillance-Systemen, wobei die Untergrenze auf Schätzungen zu *Acinetobacter species pluralis* und Enterobacterales mit verminderter Carbapenemempfindlichkeit bzw. Vorliegen einer Carbapenemase-Determinante sowie *Pseudomonas aeruginosa* mit Carbapenemresistenz basierte. Für die Obergrenze wurde nicht auf spezifische 4MRGN-Erreger eingegrenzt [17]. Demnach wurden im Verfahren zu Cefiderocol trotz eines berücksichtigten breiteren Erregerspektrums geringere Fallzahlen ermittelt als im vorliegenden Verfahren, ohne dass sich dieser Umstand durch die Eingrenzung auf Erwachsene erklären ließe. Da jedoch beide methodischen Vorgehensweisen mit verschiedenen fraglichen bzw.

Ceftazidim/Avibactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

kaum überprüfbar. Annahmen behaftet sind, kann der Unsicherheit durch Ansetzen der niedrigeren Untergrenze aus dem Verfahren zu Cefiderocol (2582 Fälle in der GKV) in höherem Maße Rechnung getragen werden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU berechnet auf Basis der Daten aus der DADB und der BM-DB aus den Jahren 2017 bis 2019 mittels linearer Extrapolation für das Jahr 2022 eine Anzahl von 6008 bis 8648 Patientinnen und Patienten und für das Jahr 2026 eine Anzahl von 7778 bis 9210 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Dem pU zufolge ist diese Extrapolation der Patientenzahlen mit großen Unsicherheiten behaftet und repräsentiert sehr wahrscheinlich nicht die tatsächliche Situation.

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

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

7.2.1 Behandlungsdauer

Der pU gibt in Übereinstimmung mit der Fachinformation an, dass die Behandlungsdauer im vorliegenden Anwendungsgebiet abhängig vom Schweregrad der Infektion, dem Erreger und dem klinischen und bakteriologischen Befund der Patientin bzw. des Patienten ist [3]. In Anlehnung an die Empfehlungen zur Behandlungsdauer für cIAI, cUTI, einschließlich Pyelonephritis, und HAP / VAP [3] geht der pU von 1 Behandlungszyklus über einen Zeitraum von 5 bis 14 Tagen pro Patientin bzw. Patient und Jahr aus.

7.2.2 Verbrauch

Der pU legt die Dosierungsempfehlungen für eine geschätzte Kreatinin-Clearance > 50 ml/min (Erwachsene) bzw. > 50 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche (pädiatrische Patientinnen und Patienten) zugrunde [3]. Damit veranschlagt er sowohl für die obere Grenze (2 g Ceftazidim/0,5 g Avibactam) als auch für die untere Grenze (40 mg Ceftazidim je kg Körpergewicht/10 mg Avibactam je kg Körpergewicht bei einem Patientenalter ab 3 Monaten bis < 6 Monate) des Verbrauchs pro Behandlung 1 Durchstechflasche (enthält 2 g Ceftazidim/0,5 g Avibactam). Für die untere Grenze kann zwar ein geringerer Verbrauch entstehen, wenn 1 Durchstechflasche mehrere Behandlungen abdeckt: Mit 1 Durchstechflasche können mehrere Infusionsbeutel unmittelbar nacheinander vorbereitet werden, wovon der 1. Infusionsbeutel sofort und bis zu 2 weitere Infusionsbeutel für spätere Behandlungen verwendet werden könnten. Allerdings sollte das Arzneimittel aus mikrobiologischer Sicht unverzüglich angewendet werden [3], sodass hierbei Wirkstoffmengen, die im Fall der unteren Grenze nicht für die Vorbereitung später zu verwendender Infusionsbeutel genutzt werden, verworfen werden. Vor diesem Hintergrund ist der vom pU veranschlagte Verbrauch nachvollziehbar.

7.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Der pU gibt an, dass Ceftazidim/Avibactam ausschließlich über Krankenhausapotheken und krankenhausbeliefernde Apotheken vertrieben wird. Die vom pU veranschlagten Kosten pro Packung ergeben sich aus dem in der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.02.2022 gelisteten Klinikeinkaufspreis sowie 19 % Mehrwertsteuer. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

7.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

In Übereinstimmung mit der Fachinformation [3] veranschlagt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Es entstehen zusätzliche Kosten aufgrund der ausschließlichen Verabreichung von Ceftazidim/Avibactam im stationären Bereich, die über eine DRG abgegolten werden.

7.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Ceftazidim/Avibactam Jahrestherapiekosten in Höhe von 2052,75 € bis 5747,70 € pro Patientin bzw. Patient. Diese Angabe beinhaltet ausschließlich Arzneimittelkosten, die für die vom pU veranschlagte Behandlungsdauer plausibel sind. Es entstehen zusätzliche Kosten im Rahmen der DRG-Vergütung.

7.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass Ceftazidim/Avibactam nicht für die ambulante Therapie vorgesehen ist. Zusätzlich geht der pU davon aus, dass nur Patientinnen und Patienten tatsächlich mit Ceftazidim/Avibactam behandelt werden, die einen Verdacht auf oder ein bestätigtes Vorliegen von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer multiresistenter Erreger aufweisen, für die Ceftazidim/Avibactam eine Wirksamkeit zeigt, und deren Behandlungsoptionen begrenzt sind, sodass sie auf die Behandlung mit einem Reserveantibiotikum angewiesen sind. Dem pU zufolge müssen bei diesen Patientinnen und Patienten gemäß einer patientenindividuellen Therapie eventuell auch andere antibiotische Therapien eingesetzt werden, sodass Ceftazidim/Avibactam nur bei einem Teil der Patientinnen und Patienten eingesetzt wird.

8 Zusammenfassung der Dossierbewertung

8.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet A

Ceftazidim/Avibactam wird angewendet bei Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Monaten zur Behandlung der cIAI.

Anwendungsgebiet B

Ceftazidim/Avibactam wird angewendet bei Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Monaten zur Behandlung der cUTI, einschließlich Pyelonephritis.

Anwendungsgebiet C

Ceftazidim/Avibactam wird angewendet bei Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Monaten zur Behandlung der HAP, einschließlich VAP.

Anwendungsgebiet D

Ceftazidim/Avibactam wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit cIAI, cUTI, einschließlich Pyelonephritis, oder HAP, einschließlich VAP.

Anwendungsgebiet E

Ceftazidim/Avibactam ist indiziert für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen.

8.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Tabelle 6: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiete A, B, C, D und E) (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Ceftazidim/ Avibactam	Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit cIAI (Anwendungsgebiet A) ^b	1212–1340	Die Angabe des pU ist für die Operationalisierung über spezifische 4MRGN-Erreger mit Unsicherheit behaftet, da der pU einerseits eine zu breite Operationalisierung für das Vorliegen einer cIAI vornimmt, der pU andererseits teilweise unklare Einschränkungen über bestimmte ICD-10-GM-Codes vornimmt. Es kann sich in der realen Versorgung eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.
	Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis (Anwendungsgebiet B) ^b	2166–2436	Die Angabe des pU ist für die Operationalisierung über spezifische 4MRGN-Erreger mit Unsicherheit behaftet, da die Auswahl der ICD-10-GM-Kodierungen des pU nur teilweise nachvollziehbar ist und der pU weiterhin teilweise unklare Einschränkungen über bestimmte ICD-10-GM-Codes vornimmt. Es kann sich in der realen Versorgung eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.
	Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit HAP, einschließlich VAP (Anwendungsgebiet C) ^b	1662–1676	Die Angabe des pU stellt für die Operationalisierung über spezifische 4MRGN-Erreger eine Unterschätzung dar, da der pU teilweise unklare Einschränkungen über bestimmte ICD-10-GM-Codes vornimmt. Es kann sich in der realen Versorgung eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.

Ceftazidim/Avibactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

Tabelle 6: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiete A, B, C, D und E) (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Ceftazidim/ Avibactam	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit cIAI, cUTI, einschließlich Pyelonephritis, oder HAP, einschließlich VAP (Anwendungsgebiet D) ^b	670–967	<p>Die Angabe des pU ist für die Operationalisierung über spezifische 4MRGN-Erreger insgesamt mit Unsicherheit behaftet, insbesondere durch</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Unsicherheiten bei der Identifikation von Fällen mit cIAI, cUTI, einschließlich Pyelonephritis, und HAP / VAP und der Einschränkung auf bestimmte Erreger, ▪ die Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit Bakteriämien ohne (vermuteten) Zusammenhang mit cIAI, cUTI, einschließlich Pyelonephritis, oder HAP / VAP, die nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind, ▪ die potenzielle Überschätzung in Schritt 2 durch die Operationalisierung der Bakteriämie und ▪ den Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit Mehrfachinfektionen in den Indikationen cIAI, cUTI, einschließlich Pyelonephritis, und HAP / VAP mit Bakteriämie. <p>Es kann sich in der realen Versorgung eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.</p>
	Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen (Anwendungsgebiet E) ^b	4408–8089	<p>Die Angabe des pU ist für die Operationalisierung über spezifische 4MRGN-Erreger mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe hierfür sind</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ die unklare Operationalisierung weiterer klinischer Infektionen (neben cIAI, cUTI und HAP / VAP) und ▪ Unsicherheiten hinsichtlich der verwendeten ICD-10-GM-Codierungen für cIAI, cUTI und HAP / VAP. <p>Es kann sich in der realen Versorgung eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.</p>
<p>a. Angaben des pU b. Dabei sind die „offiziellen Richtlinien“ für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass Ceftazidim/Avibactam als Reserveantibiotikum eingeordnet wurde.</p> <p>4MRGN: multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen; cIAI: komplizierte intraabdominale Infektion; cUTI: komplizierte Harnwegsinfektion; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAP: nosokomiale Pneumonie; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie</p>			

Ceftazidim/Avibactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

8.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 7: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient (Anwendungsgebiete A, B, C, D und E) bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Ceftazidim/Avibactam	Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit cIAI (Anwendungsgebiet A)	2052,75–5747,70	0	0	2052,75–5747,70	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es entstehen zusätzliche Kosten im Rahmen der DRG-Vergütung.
	Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit cUTI, einschließlich Pyelonephritis (Anwendungsgebiet B)	2052,75–5747,70 ^b	0	0	2052,75–5747,70 ^b	
	Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit HAP, einschließlich VAP (Anwendungsgebiet C)	2873,85–5747,70	0	0	2873,85–5747,70	
	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit cIAI, cUTI, einschließlich Pyelonephritis, oder HAP, einschließlich VAP (Anwendungsgebiet D)	2052,75–5747,70	0	0	2052,75–5747,70	
	Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen (Anwendungsgebiet E)	2052,75–5747,70	0	0	2052,75–5747,70	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind für die vom pU veranschlagte Behandlungsdauer plausibel. Es entstehen zusätzliche Kosten im Rahmen der DRG-Vergütung.
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Die Spanne beinhaltet die separaten Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten bzw. Jahrestherapiekosten für Erwachsene (2052,75 € bis 4105,50 €) und für pädiatrische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Monaten (2052,75 € bis 5747,70 €).</p> <p>cIAI: komplizierte intraabdominale Infektion; cUTI: komplizierte Harnwegsinfektion; DRG: diagnosebezogene Fallgruppe; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAP: nosokomiale Pneumonie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie</p>						

8.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

9 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Ceftazidim/Avibactam [online]. 2022 [Zugriff: 04.08.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5237/2022-01-20_AM-RL_Freistellung_Ceftazidim-Avibactam_R-001.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Pfizer. Zavicefta 2 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 04.05.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
4. 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 – Ceftazidim/Avibactam [online]. 2022 [Zugriff: 23.02.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8184/2022-01-20_AM-RL_Freistellung_Ceftazidim-Avibactam_R-001_TrG.pdf.
5. Pfizer Pharma. Epidemiologie - Ergebnistabellen zur Berechnung aller Anwendungsgebiete und Populationen; Version 2.4. 2022.
6. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie. S2k Leitlinie - Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. Update 2018. 2. Aktualisierte Version. 2019.
7. Pfizer Pharma. Definitionen aller Populationen nach ICD10; Version 2.0. 2022.
8. 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 [Zugriff: 18.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5415/2022-05-05_AM-RL-XII_Cefiderocol_D-741.pdf.
9. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie. S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF Registernummer 092/001 – update 2018. 2018.
10. 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.

Ceftazidim/Avibactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

11. Merck, Sharp & Dohme. Fachinformation Zerbaxa. Stand: Oktober 2021.
12. MSD Sharp & Dohme. Fachinformation Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2021.
13. Shionogi. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Fetcroja 1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2020.
14. MSD Sharp & Dohme. Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022: [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/826/#dossier>].
15. Deutsche Gesellschaft für Urologie. Interdisziplinäre S3 Leitlinie. Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten - AWMF-Register-Nr. 043/044. 2017.
16. MSD Sharp & Dohme. Imipenem/Cilastatin/Relebactam (Recarbrio); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022: [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/825/#dossier>].
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cefiderocol (Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1c SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 16.02.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/g21-33_cefiderocol_bewertung-35a-absatz-1c-sgb-v_v1-0.pdf.