

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cefiderocol (Fetroja[®])

Shionogi GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 02.11.2021

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 1 Modul 1 – allgemeine Informationen | 5 |
| 1.1 Administrative Informationen | 6 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 7 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 9 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie | 10 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen | 11 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 13 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 16 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 18 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 6 |
| Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 6 |
| Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 7 |
| Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 9 |
| Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 9 |
| Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 10 |
| Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 11 |
| Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 15 |
| Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 15 |
| Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 16 |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) | 16 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| 4MRGN | Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen alle vier Antibiotikaklassen Acylureidopenicilline, Cephalosporine 3. und 4. Generation, Carbapeneme und Fluorchinolone |
| ABS | Antibiotic Stewardship |
| ASK | Arzneistoffkatalog |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| AWG | Anwendungsgebiet |
| BfArM | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte |
| CYP3A4 | Cytochrom-P450-Enzym 3A4 |
| EMA | Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency) |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| HWI | Harnwegsinfektionen |
| MRE | Multiresistente Erreger |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| RMP | Risk-Management-Plan |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| VerfO | Verfahrensordnung |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization) |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

| | |
|--|--|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Shionogi GmbH |
| Anschrift: | Neustädtische Kirchstraße 6 10117 Berlin Deutschland |

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

| | |
|--|---|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Shionogi B.V. |
| Anschrift: | Kingsfordweg 151 1043GR Amsterdam Niederlande |

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|--|---|
| Wirkstoff: | Cefiderocol |
| Handelsname: | Fetroja® |
| ATC-Code: | J01DI04 |
| Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer | 41949 |
| Pharmazentralnummer (PZN) | 16325862 |
| ICD-10-GM-Code | U81.4 Enterobacterales mit Multiresistenz 4 MRGN U81.5 Pseudomonas und Acinetobacter mit Multiresistenz 4MRGN U81.6 Burkholderia, Stenotrophomonas und andere Nonfermenter mit Resistenz gegen Chinolone, Amikacin, Ceftazidim, Piperacillin/Tazobactam oder Cotrimoxazol U81.8 Sonstige gramnegative Bakterien mit Multiresistenz gegen Antibiotika |
| Alpha-ID* | I120318 Escherichia coli mit Multiresistenz 4MRGN I120319 Klebsiella pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN I120320 Klebsiella oxytoca mit Multiresistenz 4MRGN I120321 Enterobacter-cloacae-Komplex mit Multiresistenz 4MRGN I120322 Citrobacter-freundii-Komplex mit Multiresistenz 4MRGN I120323 Serratia marcescens mit Multiresistenz 4MRGN I120324 Proteus mirabilis mit Multiresistenz 4MRGN I120325 Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN I120326 Acinetobacter-baumannii-Gruppe mit Multiresistenz 4MRGN I120335 Gramnegative Bakterien mit Multiresistenz gegen Antibiotika |

**Die Alpha IDs lassen sich nicht adäquat dem Einsatzgebiet von Cefiderocol zuordnen. So ist z.B. der Stenotrophomonas intrinsisch resistent gegen Carbapeneme, was in den Alpha IDs bisher nicht abgebildet ist.*

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier^a |
|--|--------------------------------------|---|
| Fetroja [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Einsatz von Antibiotika sind zu berücksichtigen. | 23.04.2020 | A |
| a: Angabe „A“ bis „Z“. | | |

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

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

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|--------------------------------------|
| Nicht zutreffend. | |

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b |
|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Fetroja [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. | Nicht zutreffend. |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.</p> | | |

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

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

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Gemäß § 35a Abs. 1c SGB V und 5. Kapitel § 15a VerfO des G-BA ist Cefiderocol basierend auf den Kriterien des BfArM und RKI mit dem Bescheid vom 21.10.2021 der Status als Reserveantibiotikum bescheinigt worden. Damit gilt laut 5. Kapitel § 12a VerfO des G-BA der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind gemäß Gesetz nicht zu bewerten.

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

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

| Anwendungsgebiet | | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b |
|--|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Fetcroja [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. | Gemäß 5. Kapitel § 12a VerfO des G-BA der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind gemäß Gesetz nicht zu bewerten. |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. | | |

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Cefiderocol (Fetroja) wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.

Gramnegative Bakterien weisen besonders bedenkliche Eigenschaften auf, wodurch Infektionen, die durch diese Bakterien verursacht werden, schwierig zu behandeln sind. Sie weisen eine Vielzahl an Resistenzmechanismen auf, wobei mehrere Resistenzmechanismen gegen das gleiche oder verschiedene Antibiotika oder ein einzelner Mechanismus gegen mehrere Antibiotika eingesetzt werden können. Die gramnegativen Bakterien sind zudem sehr effizient beim Erwerb, gegenseitigen Austausch und/oder der Hochregulierung von Genen, die Mechanismen für Antibiotika-Resistenzen kodieren. Darüber hinaus haben einige gramnegative Bakterienspezies zusätzlich zu den erworbenen Mechanismen intrinsische Resistenzmechanismen gegen Antibiotika.

Insbesondere eine Resistenzentwicklung gegen Carbapeneme, die als eine letzte Instanz gegen multiresistente Erreger (MRE) eingesetzt werden, führt zu einer deutlichen Verknappung der verfügbaren Therapieoptionen.

Die Auswahl der adäquaten Therapie sollte patientenindividuell unter Berücksichtigung des lokalen Erregerspektrums, der lokalen Resistenz, des Risikos für Infektionen mit MRE gemäß allgemein anerkanntem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und der Erregersensibilität bei Vorliegen eines Antibio-gramms getroffen werden. Unter Berücksichtigung dieser Kriterien und entsprechend dem AWG von Cefiderocol „wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen“ ergibt sich der therapeutische Bedarf insbesondere für Patienten mit einem hohen Risiko für eine vermutete oder bestätigte 4MRGN-Infektion.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Nach Aussage der WHO stellen Antibiotika-Resistenzen eine der größten Herausforderungen und Bedrohungen für die Gesundheitsversorgung und Gesundheitssysteme im 21. Jahrhundert dar. Die WHO hat in ihrer “Priority List for Research and Development (R&D) of New Antibiotics” folgende drei Erreger mit höchster Priorität und hohem ungedeckten medizinischen Bedarf genannt:

- A. baumannii, Carbapenem-resistent
- P. aeruginosa, Carbapenem-resistent
- Enterobacterales, Carbapenem-resistent, Resistenz gegen Cephalosporine dritter Generation

Zudem gibt es weitere Erreger, wie z.B. den *S. maltophilia*, der aufgrund seiner intrinsischen Resistenz zu einem Problemkeim avanciert. Verschiedene Resistenzmechanismen wie eine Reduktion der Porinkanäle, das Vorliegen von Effluxpumpen oder Beta-Laktamasen, insbesondere die Metallo-Beta-Laktamasen und Carbapenemasen verhindern eine wirksame antibiotische Therapie. Je nach Spezies liegen diese Resistenzmechanismen unterschiedlich häufig vor. Durch die oben genannten Erreger werden Infektionen wie Pneumonien, komplizierte HWI, gastrointestinale Infektionen, postoperative Wundinfektionen oder Bakteriämien/ Sepsen ausgelöst. Bei Vorliegen einer Multiresistenz der Erreger zeichnen sich diese Infektionen häufig durch eine erhöhte Mortalität aus (Mortalitätsraten bis zu 50 %).

Cefiderocol überwindet die drei relevanten Resistenzmechanismen Carbapenem-resistenter Erreger (Porinkanalmutationen, gesteigerte Expression der Effluxpumpen, Beta-Laktamasen). Besonders hervorzuheben ist zudem, dass Cefiderocol auch gegen Erreger wirkt, die gegen andere, auch neuere, Reserveantibiotika resistent sind.

Zusammenfassend ermöglicht Cefiderocol eine neue Therapie für Patienten mit Infektionen durch 4MRGN-Erreger, und kann damit Leben retten. Es ist das erste, neuere Antibiotikum, welches gegen alle drei von der WHO genannten Erreger mit höchster Priorität wirksam ist. Daher deckt Cefiderocol mit seiner Wirksamkeit bei 4MRGN-Erregern den hohen therapeutischen Bedarf.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

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

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|---|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Fetroja [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. | 2.582 bis 6.593 |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | |

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

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

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|---|--|--|--------------------------|---------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Fetroja [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. | Gesamte Zielpopulation | Nicht zutreffend. | 2.582 bis 6.593 |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | | | |

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|---|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Fetroja [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. | 5.355,00 € bis 14.994,00 € |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | |

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|---|--|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Fetroja® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. | Nicht zutreffend. | Nicht zutreffend. | Nicht zutreffend. |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | | | |

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Cefiderocol wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Einsatz von Antibiotika sind zu berücksichtigen.

Gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation wird empfohlen, Fetcroja bei Patienten einzusetzen, für die nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Allerdings muss zuvor Rücksprache mit einem Arzt gehalten werden, der angemessene Erfahrung mit der Behandlung von Infektionskrankheiten hat.

Eine Dosisanpassung ist für Patienten mit Nierenfunktionsstörung ausgewiesen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cefiderocol bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Cefiderocol wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von drei Stunden gegeben. Jede Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch vorgesehen. Die Herstellung und die Applikation der Lösung müssen mit standardmäßiger aseptischer Technik erfolgen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Gegenanzeigen wären eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der im Abschnitt „Liste der sonstigen Bestandteile“ genannten sonstigen Bestandteile (Sucrose, Natriumchlorid, Natriumhydroxid) oder eine Überempfindlichkeit gegen Cephalosporin-Antibiotika, sowie schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen andere Arten von Beta-Laktam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Monobactame oder Carbapeneme).

Cefiderocol induziert in vitro das Cytochrom-P450-Enzym (CYP) 3A4. Daher kann die Metabolisierung von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A4 sind, zunehmen, wodurch die systemischen Konzentrationen dieser Arzneimittel abnehmen können. Wenn Cefiderocol zusammen mit CYP3A4-Substraten angewendet wird, sind die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten auf eine verminderte Wirkung des begleitend angewendeten Arzneimittels zu überwachen.

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Cefiderocol während der Schwangerschaft vermieden werden. Es ist nicht bekannt, ob Cefiderocol/ Metabolite mit der menschlichen Milch ausgeschieden werden oder in die Muttermilch übergehen. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Cefiderocol verzichtet werden soll/ die Behandlung mit Cefiderocol zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden. Die Wirkung von Cefiderocol auf die Fertilität beim Menschen wurde bisher nicht untersucht. Ausgehend von den präklinischen Daten einer Studie mit subklinischer Exposition gibt es keine Anhaltspunkte dafür, dass Cefiderocol einen Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität hat.

Die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Diarrhoe (8,2 %), Erbrechen (3,6 %), Übelkeit (3,3 %) und Husten (2 %).

Es sind keine Risiken von Cefiderocol bekannt, die spezielle Risikomanagementaktivitäten benötigen, um das Risiko weiter zu untersuchen oder zu minimieren.

Cefiderocol ist seit dem 23.04.2020 von der Europäischen Kommission bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, zugelassen. Cefiderocol weist damit eine pathogen spezifische Indikation gemäß EMA/844951/2018 Rev. 3 auf. So ist Cefiderocol wirksam gegen mehrere Erreger, entsprechend der Einstufung der für Deutschland adaptierten Erregerliste des Robert Koch-Instituts (Erregerliste gemäß § 35a Abs. 1c S. 6 SGB V).

Zusätzlich sind die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Einsatz von Antibiotika zu berücksichtigen (Abschnitt 4.1 der Fachinformation, sowie Summary RMP Abschnitt I). Insbesondere die S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ thematisiert hierbei schwerpunktmäßig die Anforderungen an ABS in Deutschland.