

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	27. Januar 2022
Stellungnahme zu	Cefiderocol/Fetcroja®
Stellungnahme von	Robert Koch-Institut im Einvernehmen mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Robert Koch-Institut, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aktuell können keine Aussagen zur Auswirkung der Anwendung von Cefiderocol auf die Resistenzsituation getroffen werden. Dafür wäre eine Teilnahme der anwendenden Einrichtungen an einer übergeordneten Antibiotikaresistenz-Surveillance (ARS) notwendig.</p> <p>Um die mögliche Auswirkung der Anwendung von Cefiderocol auf die jeweilige krankenhauserne Resistenzsituation zu beurteilen, müsste sowohl der interne Verbrauch als auch die Resistenzentwicklung überwacht werden, um integriert ausgewertet werden zu können. Das könnte durch eine Teilnahme an ARVIA (Antibiotikaresistenz und -verbrauch - Integrierte Analyse) (s. Literaturverzeichnis im Anhang) ermöglicht werden.</p> <p>Begründung:</p> <p>Eine Teilnahme an übergeordneten Surveillance Systemen ermöglicht neben der Beurteilung der lokalen Situation eine übergeordnete Analyse und Bewertung der Resistenzentwicklung auf nationaler Ebene. So könnte eine ungünstige Resistenzentwicklung von zentraler Stelle aus frühzeitig erkannt und analysiert werden, um bei Bedarf gegenzusteuern.</p>	
Rechtschreibfehler S.5, Zeile 7: Cefideriocol → Cefiderocol	Wurde korrigiert.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Robert Koch-Institut, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.3, 6.Ab- schnitt unter dem Link	<p>Anmerkung / Begründung:</p> <p>Dieser Abschnitt basiert auf der zugelassenen Indikation entsprechend Abschnitt 4.1 der Fachinformation. Es wird empfohlen, hier eine sprachliche Anpassung an die „Nicht abschließende Liste von multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern und Kriterien zur Einordnung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum nach §35A Absatz 1 SGB V“ vorzunehmen, um mehr Klarheit zu schaffen, was mit der Formulierung „<i>begrenzte Behandlungsmöglichkeiten</i>“ gemeint ist</p> <p><i>Vorgeschlagene Änderung:</i></p> <p><i>„Cefiderocol darf nur bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger angewendet werden, wenn keine oder nur limitierte klinisch gleichwertige Therapieoptionen zur Verfügung stehen.“</i></p>	<p>Der Änderungsvorschlag wurde für den Entwurf nicht übernommen. Der Begriff „gleichwertige Therapieoptionen“ erscheint vor dem Hintergrund der erst kürzlich erfolgten Markteinführung und der geringen klinischen Erfahrung für Cefiderocol zu unbestimmt. Es wird stattdessen die verbindliche Formulierung der Fachinformation verwendet.</p>

Stellungnehmer: Robert Koch-Institut, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.3, vorletz- ter Ab- satz	<p>Anmerkung / Begründung:</p> <p>Dieser Absatz entspricht der Information in der Fachinformation über Limitationen der bei Zulassung vorliegenden klinischen Daten (Abschnitt 4.4). Hierbei werden Infektionen aufgelistet, mit welchen Patientinnen/Patienten in den durchgeführten klinischen Studien eingeschlossen wurden. Dies schließt jedoch nicht aus, dass Patientinnen/Patienten mit anderen Infektionen verursacht durch aerobe gramnegative Erreger mit keinen oder nur limitierten klinisch gleichwertigen Therapieoptionen mit Cefiderocol behandelt werden können. Eine Einschränkung der Anwendung ergibt sich entsprechend nicht. Zusätzlich stellt eine Bakteriämie an sich keine behandlungsbedürftige Infektion dar, was an dieser Stelle zu einer Verwirrung führen könnte.</p> <p><i>Vorgeschlagene Änderung:</i> Streichung dieses Absatzes</p>	Der Absatz wurde dem Vorschlag entsprechend gestrichen.
S. 3+4, gesam- ter Ab- satz	<p>Anmerkung / Begründung:</p> <p>Die Rücksprache sollte generell nur mit einer Ärztin/Arzt erfolgen. Diese/r sollten zudem mindestens eine <u>Facharztbezeichnung und Erfahrung</u> im Umgang mit Antibiotika haben. Das schließt auch den/die</p>	

Stellungnehmer: Robert Koch-Institut, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>FA/FÄ für Infektiologie ein, sollte aber nicht darauf beschränkt werden. Ein/e Assistenzarzt/-ärztin darf nicht allein über den Einsatz entscheiden.</p> <p><i>Vorgeschlagene Änderung:</i></p> <p><i>„Vor dem Einsatz von Cefiderocol muss Rücksprache gehalten werden mit einer/einem Fachärztin/Facharzt für Infektiologie oder einer/einem Fachärztin/Facharzt, die/der angemessenen Erfahrung in der Behandlung von Infektionskrankheiten mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten hat.“</i></p> <p>Weitere Begründung:</p> <p>Nicht in allen Einrichtungen steht eine Fachärztin/ein Facharzt für Infektiologie zur Verfügung. Um die Anwendung auf Einrichtungen mit unterschiedlicher personeller Infrastruktur zu berücksichtigen, ist die Formulierung daher auf weitere Fachärztinnen/Fachärzte zu erweitern. Es muß dennoch sichergestellt sein, dass eine Anwendung von Cefiderocol ausschließlich unter Verantwortung eines Fachärztin/eines Facharztes erfolgt.</p>	<p>Der Vorschlag wurde für den Entwurf übernommen.</p> <p><i>Anmerkung:</i> Mit der Formulierung <i>Fachärztin/Facharzt für Infektiologie</i> sind sowohl Fachärzt/innen für Infektiologie als auch Fachärzt/innen mit der Zusatz-Weiterbildung „Infektiologie“ gemäß Muster-Weiterbildungsordnung BÄK umfasst.</p> <p>Zu Position A (Seite 3):</p> <p>Durch die Ergänzung wird durch die Einbeziehung von z.B. Personen mit ABS-Erfahrung oder klinisch-pharmakologischer Expertise ein interdisziplinärer Ansatz adressiert (u.a. ABS-Teams; analog zu Empfehlungen zur S3-Leitlinie). Die Verordnung durch den Arzt bleibt unberührt, aber die Rücksprache kann in Ausnahmefällen anderweitig erfolgen.</p>

Stellungnehmer: Robert Koch-Institut, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine Behandlung mit Cefiderocol erfolgt voraussichtlich ausschließlich im Krankenhaus. Assistenzärztinnen und -ärzte bzw. Ärztinnen und Ärzte in Weiterbildung werden stets von einem Facharzt angeleitet, welcher auch die Verantwortung für die Behandlung der Patientin/des Patienten übernimmt. Entsprechend muss im klinischen Alltag sichergestellt werden, dass eine Rücksprache mit einem Facharzt jederzeit möglich ist. Insofern wird durch die empfohlene Vorgabe, dass eine Anwendung von Cefiderocol ausschließlich unter Verantwortung eines Fachärztin/eines Facharztes erfolgen soll, keine Einschränkung im üblichen Krankenhausablauf erwartet.</p>	
S.4, unter „Hinweise zum Erregernachweis“, 1. Absatz,	<p>Anmerkung / Begründung:</p> <p>Generell sollte der <u>ursächliche</u> Erreger nachgewiesen werden. Zusätzlich wird eine Umformulierung empfohlen, um auch klinisches Material wie Urin-/Sputumkultur und Kultur aus Abstrichen einzuschließen.</p> <p><i>Vorgeschlagene Änderung:</i></p> <p><i>„Das Reserveantibiotikum darf nur im Rahmen einer gezielten Therapie eingesetzt werden: Vor der Anwendung ist grundsätzlich der ur-</i></p>	Der Vorschlag wurde für den Entwurf übernommen.

Stellungnehmer: Robert Koch-Institut, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>sächliche Erreger sowie eine Erregersensibilität über eine mikrobiologische Diagnostik von geeignetem klinischem Material nachzuweisen.“</i>	
S.4, unter „Hinweise zum Err.nachweis“, 2. Absatz,	<p>Anmerkung / Begründung:</p> <p>Der Einsatz von Cefiderocol sollte ohne Erregernachweis nicht nur ausnahmsweise bei bekannter Resistenzproblematik in der Behandlungseinrichtung erfolgen können, sondern darüber hinaus bei wenigen weiteren Situationen.</p> <p><i>Vorgeschlagene Änderung:</i></p> <p><i>„Eine empirische Anwendung von Cefiderocol ohne Erregernachweis sollte nur in besonderen Ausnahmefällen erfolgen. Dazu zählen eine bekannte Resistenzproblematik in der Behandlungseinrichtung bzw. bei einer Verlegung aus einer Einrichtung mit einer bekannten Resistenzproblematik sowie bei fehlendem Therapieansprechen gegenüber einer Standardantibiotikatherapie bei einer schwerwiegenden</i></p>	Der Änderungsvorschlag wurde für den Entwurf übernommen.

Stellungnehmer: Robert Koch-Institut, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Infektion und dringendem Verdacht, dass die Infektion durch multi-resistente aerobe gramnegative Erreger verursacht ist.“</i></p> <p>Weitere Begründung:</p> <p>Mit der Erweiterung der Formulierung wird Situationen Rechnung getragen, in denen Patientinnen/Patienten möglicherweise aus anderen Einrichtungen mit dort bestehender Resistenzproblematik verlegt werden sowie Situationen mit Therapieversagen und dringendem Behandlungsbedarf.</p> <p>Im ersten Absatz unter der Überschrift „Hinweise zum Erregernachweis“ wird dargelegt, daß Cefiderocol ausschließlich zur gezielten Therapie eingesetzt werden darf. Der Wortlaut der zugelassenen Indikation setzt auch voraus, dass der ursächliche Erreger bekannt ist. Dennoch gibt es die o.g. besonderen Ausnahmesituationen, in denen Cefiderocol auch für eine empirische Therapie in Frage kommt und es die Möglichkeit einer Anwendung geben sollte. Entsprechend wird empfohlen, diese besonderen Ausnahmesituationen vollständig mit aufzulisten.</p>	

Stellungnehmer: Robert Koch-Institut, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.4, unter „Hinweise zum Err.nachweis“ 2. Absatz Zeile 4	Anmerkung / Begründung: Vor Gabe von Cefiderocol muss <u>immer</u> eine Probengewinnung zum Erregernachweis erfolgen. <i>Vorgeschlagene Änderung:</i> Zeile 4: „dann“ streichen.	Der Vorschlag wurde für den Entwurf übernommen.
S.4, unter „Hinweise zum Err.nachweis“ 3. Absatz	Anmerkung / Begründung: „können oder dürfen“ ist eine Dopplung, „können“ bedeutet „dürfen“ in diesem Kontext. <i>Vorgeschlagene Änderung:</i> „können oder“ streichen	Der Vorschlag wurde für den Entwurf übernommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.4, „Hin- weise zur Durch- füh- rung“, 1. Ab- satz	<p>Anmerkungen / Begründung: Der Begriff „<i>offizielle</i>“ Leitlinien resultiert aus der europäischen Zu- lassung. Für die Hinweise zur Durchführung der Therapie mit Cefiderocol im Rahmen der Anforderungen an eine qualitätsgesi- cherte Anwendung sollte dies konkretisiert und auf die aktuellen Leitlinien der AWMF und der medizinischen Fachgesellschaften ver- wiesen werden. Zusätzlich sollte eine Klarstellung erfolgen, was in den lokal verfügbaren Behandlungsleitlinien und Regelungen der Maßnahmen zum restriktiven Antibiotikaeinsatz in Bezug auf Cefiderocol berücksichtigt werden soll. Des weiteren sollte eine übergeordnete Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance existieren (siehe allgemeine Anmerkung).</p> <p><i>Vorgeschlagene Änderung:</i> „Die aktuellen Leitlinien der AWMF und medizinischen Fachgesell- schaften für die angemessene Anwendung von Antibiotika sind zu be- rücksichtigen. Des weiteren sind die aufgeführten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Cefiderocol in den lokal ver- fügbaren Behandlungsleitlinien und Regelungen der Maßnahmen zum restriktiven Antibiotikaeinsatz abzubilden.“</p>	<p>Der Vorschlag wurde folgendermaßen übernommen:</p> <p>Die aktuellen Leitlinien der AWMF und medizinischen Fachgesell- schaften für die angemessene Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen. Des Weiteren ist auf die aufgeführten Anforderun- gen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Cefiderocol in den lokal verfügbaren Behandlungsleitlinien und Regelungen der Maß- nahmen zum restriktiven Antibiotikaeinsatz zu verweisen.</p>

Stellungnehmer: Robert Koch-Institut, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.5 Zeilen 1-2	<p>Anmerkungen / Begründung:</p> <p>Es ist unklar, welche Personen mit §23 Abs, 8 gemeint sind. Hygienebeauftragte Ärztinnen/ Ärzte verfügen u.U. nicht über die notwendige fachliche Erfahrung, welche für die Umsetzung der Vorgaben für den Einsatz von Cefiderocol erforderlich ist. Eine Arzneimittelkommission besteht in jedem Krankenhaus und sollte den Einsatz regeln, wenn kein Antibiotic-Stewardship (ABS)-Programm existiert.</p> <p><i>Vorgeschlagene Änderung:</i></p> <p><i>„Die genannten Vorgaben sind im Rahmen von Regelungen der Arzneimittelkommission des Krankenhauses oder im Rahmen des hausinternen Antibiotic-Stewardship-Programms (ABS) umzusetzen.“</i></p>	<p><i>Siehe Positionen A und B im Entwurf (Seite 5).</i></p>
S.5 Zeile 3	<p>Anmerkung / Begründung:</p> <p>Eine Arzneimittelliste allein ist kein ABS- „Werkzeug“, sondern listet nur die in einer Klinik vorhandenen Medikamente auf.</p> <p><i>Vorgeschlagene Änderung:</i></p>	

Stellungnehmer: Robert Koch-Institut, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Streichung des Satzes: <i>„Das Vorhandensein einer Antiinfektivaliste per se ohne Einbindung von Restriktionsmaßnahmen, indikationsbezogener Behandlungsempfehlungen und Verbrauchs- und Resistenzsurveillance ist kein geeignetes ABS-Werkzeug oder Einschränkungswerkzeug.“</i></p> <p>Dafür hinter den Satz zu den lokalen Freigaberegungen: <i>„Restriktionsmaßnahmen sind zu formulieren und zu erläutern. Neben indikationsbezogenen Behandlungsempfehlungen für den restriktiven Einsatz sollte für eine qualitätsgesicherte Anwendung stets eine Teilnahme der verschreibenden Klinik an übergeordneten Verbrauchs- und Resistenzsurveillance-systemen (z.B. AVS (Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance), ARS (Antibiotika-Resistenz-Surveillance) und ARVIA (ARS und AVS - Integrierte Analyse) erfolgen.“</i></p> <p>(s. Literaturverzeichnis im Anhang)</p> <p>Begründung: Um die mögliche Auswirkung der Anwendung von Cefiderocol auf die jeweilige krankenhauserne Resistenzsituation zu beurteilen,</p>	<p>Der Vorschlag (Streichung) wurde für den Entwurf übernommen.</p> <p><i>Siehe Positionen A und B im Entwurf (Seite 6).</i></p>

Stellungnehmer: Robert Koch-Institut, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sollte sowohl der interne Verbrauch als auch die Resistenzentwicklung überwacht werden. Eine integrierte Auswertung von Verbrauch und Resistenz sollte durchgeführt werden, um die Auswirkungen des Verbrauchs auf die Resistenz zu analysieren.</p> <p>Die Teilnahme an einer übergeordneten Surveillance ermöglicht auch eine Beurteilung des nationalen Verbrauchs und der nationalen Resistenz.</p>	
S.5 letzter Satz	<p>bitte ersetzen durch: <i>„Die Grundsätze der Antibiotika-Therapie der Kommission ART beim Robert Koch-Institut sind zu beachten.“</i></p>	Der Vorschlag wurde für den Entwurf übernommen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Anhang

Literaturverzeichnis

- ARS - Antibiotika Resistenz Surveillance (rki.de) : <https://ars.rki.de/Content/Project/Main.aspx>
<https://ars.rki.de/Content/Publications/Main.aspx>
 - ARVIA – Antibiotika Resistenz und Verbrauch - Integrierte Analyse (rki.de): <https://ars.rki.de/Content/ARVIA/Main.aspx>
 - Hoffmann A, Schneider MJ, Zacher B, Krings A, Eckmanns T (2019): ARVIA „ARS und AVS Integrierte Analyse“ – Ein neues Surveillance-Tool für Krankenhäuser zur Analyse von Antibiotika-Verbrauch und -Resistenz. Epid. Bull. 2019 (6): 49–53. doi: 10.25646/5888.
-
- AVS – Antibiotika Verbrauchssurveillance (rki.de): <https://avs.rki.de/>
 - Bundesgesundheitsbl 2013 · 56:996–1002 DOI 10.1007/s00103-013-1780-8 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013
 - Bundesgesundheitsbl 2013 · 56:903–912 DOI 10.1007/s00103-013-1764-8 Online publiziert: 22. Juni 2013 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013