

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

7. Oktober 2024

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

**Cefepim / Enmetazobactam
(Reserveantibiotikum, mehrere Anwendungsgebiete)**

veröffentlicht am 16. September 2024

Vorgangsnummer 2024-06-15-D-1080

IQWiG Bericht Nr. 1849

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Cefepim / Enmetazobactam, EXBLIFEP® (entfällt)
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Claudia Baldus

Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Martin Bentz

Mitglied im Vorstand
Dr. med. Carsten-Oliver Schulz

1. Zusammenfassung

Das Verfahren zu Cefepim / Enmetazobactam erfolgt im Rahmen seines Status als Reserveantibiotikum, entsprechend den Regelungen des § 35a Abs. 1c Satz 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V. Der pharmazeutische Unternehmer ist von der Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen freigestellt.

Cefepim / Enmetazobactam ist zugelassen zur Behandlung von folgenden Infektionen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten (Pat.):

- Komplizierte Harnwegsinfektionen durch gram-negative Pathogene, einschl. Pyelonephritis
- Nosokomiale Pneumonie
- Bakteriämie im Zusammenhang mit einer der beiden, oben genannten Infektionen

Unsere Anmerkungen sind:

- Aufgrund des Status eines Reserveantibiotikums wurde für Cefepim / Enmetazobactam kein Dossier mit Unterlagen für eine Bewertung des Zusatznutzens eingereicht.
- Zur Bewertung von Cefepim / Enmetazobactam liegen die folgenden, publizierten Daten vor:
 - In einer randomisierten Studie bei 1041 Pat. mit komplizierten Harnwegsinfektionen durch gram-negative Pathogene führte Cefepim / Enmetazobactam bei 79,1% zur Heilung der Infektion mit mikrobiologischer Eradikation gegenüber 58,9% der Pat., die Piperacillin / Tazobactam erhielten.
 - In einer pharmakokinetischen Studie bei 20 gesunden Freiwilligen zeigte sich eine hohe Gewebspenetration in der Lunge. Diese Ergebnisse waren die Grundlage der Zulassung von Cefepim / Enmetazobactam bei Pat. mit nosokomialer Pneumonie.
- Cefepim / Enmetazobactam ist gut verträglich, die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist sehr niedrig mit 4,3% bei Cefepim / Enmetazobactam gegenüber 3,7% bei Piperacillin / Tazobactam).

Die Einordnung von Cefepim / Enmetazobactam als Reserveantibiotikum zur Behandlung von komplizierten Harnwegsinfekten ist mit den vorliegenden Daten gut vereinbar. Für darüber hinaus gehende Indikationen liegen keine klinischen Daten vor.

2. Einleitung

Infektionen gehören zu den häufigsten Komplikationen maligner Erkrankungen und antineoplastischer Therapie. Das Risiko für bakterielle Infektionen nach Chemotherapie wird im Wesentlichen durch die Tiefe und Dauer der Neutropenie definiert, aber auch durch andere Parameter der Immunsuppression, von prädisponierenden Faktoren und spezifischen Aspekten der Tumorthherapie beeinflusst [1, 2]. Infektiöse Komplikationen treten z. B. bei ca. 90% der Pat. nach Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation auf [3]. Da immunsupprimierte Pat. ein hohes Letalitätsrisiko bei schweren Infektionen aufweisen, ist eine adäquate Antibiotikatherapie essenziell. Für die Behandlung mit multiresistenten Erregern besteht ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf.

3. Stand des Wissens

Antibiotika-Resistenz ist in den letzten Jahrzehnten ein zunehmendes, weltweites Problem geworden. Mechanismen der Resistenz sind vielfältig [4-6]. Die Entwicklung neuer Antibiotika, die auch bei multiresistenten Erregern wirksam sind, ist von hoher Wichtigkeit. Die Entwicklungsnotwendigkeit neuer Medikamente wurde wissenschaftlich und politisch gefordert.

Eines der auf dieser Grundlage neu entwickeltes Medikament ist Cefepim / Enmetazobactam. Es handelt sich um die Kombination aus Cefepim, einem Cephalosporin der vierten Generation, und dem β -Lactamase-Inhibitor Enmetazobactam. Der Inhibitor stellt die Wirkung von Cefepim gegen β -Lactamase-produzierende gramnegative Erreger wieder her. Die Kombination Cefepim / Enmetazobactam ist *in vitro* gegen ESBL- und AmpC-produzierende Enterobacterales sowie Pseudomonas aeruginosa aktiv und zeigt eine gute Wirkung gegen Klasse-D-Carbapenemase produzierende Erreger, insbesondere OXA-48 produzierende Enterobacterales.

EXBLIFEP® ist eine Fixdosis-Kombination aus Cefepim 2 g und Enmetazobactam 0,5 g zur intravenösen Verabreichung

Das Design der Zulassungsstudie war auf Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Cefepim / Enmetazobactam gegenüber Piperacillin/Tazobactam ausgelegt. Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien zum Einsatz von Cefepim / Enmetazobactam sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Cefepim / Enmetazobactam bei Pat. mit komplizierten Harnwegsinfekten

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	klinische Heilung ²	Mikrobiologische Eradikation ³	Mortalität ⁴
ALLIUM [6]	Komplizierte Harnwegsinfekte	Piperacillin / Tazobactam	Cefepim / Enmetazobactam	1041 (1:1) ⁵	88,9 vs 92,5 ⁶	64,9 vs 82,9	0,6 vs 0,6

¹ N – Anzahl Pat.; ² an Tag 14, in %; ³ an Tag 14, in %; ⁴ in %; ⁵ Verhältnis der Randomisierung; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;

4. Dossier und Bewertung von Cefepim / Enmetazobactam

entfällt

5. Kombinationstherapie

Cefepim / Enmetazobactam wird in sich als Fixkombination, aber nicht in fester Kombination mit anderen Arzneimitteln gegeben.

6. Diskussion

Die deskriptive Darstellung der Daten aus der internationalen, randomisierten, kontrollierten Studie ALLIUM zum Vergleich der Wirksamkeit von Cefepim / Enmetazobactam vs Piperacillin / Tazobactam zeigt die Nicht-Unterlegenheit von Cefepim / Enmetazobactam [6]. Im Kontext von Zulassung und Nutzenbewertung sind zu diskutieren:

Wirksamkeit bei komplizierten Harnwegsinfekten

Bei der mikrobiologischen Eradikation ergeben sich Hinweise auf eine Überlegenheit von Cefepim / Enmetazobactam. Die 5 häufigsten Erreger waren

- Escherichia coli
- Klebsiella pneumoniae

- Proteus mirabilis
- Pseudomonas aeruginosa
- Enterobacter cloacae

Die Daten der Zulassungsstudie zeigen, dass Cefepim / Enmetazobactam dem Piperacillin / Tazobactam bei komplizierten Harnwegsinfekten nicht unterlegen ist.

Wirksamkeit bei nosokomialen Pneumonien

Die Zulassung für die EU beruht auf dem pharmakokinetischen Nachweis der guten Penetration Cefepim / Enmetazobactam in Lungengewebe. Daten einer vergleichenden klinischen Studie liegen nicht vor. Aus klinischer Sicht ist eine Wirksamkeit von Cefepim / Enmetazobactam bei nosokomialen Pneumonien plausibel. Das Fehlen vergleichender, klinischer Daten machen eine Bewertung und eine Einordnung in Therapieempfehlungen schwierig bis unmöglich. Bei einer multiresistenten, nosokomialen Pneumonie mit *in vitro* nachgewiesener Empfindlichkeit ist der Einsatz von Cefepim / Enmetazobactam gerechtfertigt.

7. **Literatur**

1. Claßen, A.Y., et al. Bakterielle infektionen und Pneumocystis jiroveci Pneumonie Prophylaxe. Onkopedia, DGHO, 2021.
2. Heinz, W., et al. Fieber unbekannter Genese (FUO) bei neutropenischen Patienten. Onkopedia, 2018.
3. Christopeit, M., et al. Infektiöse Komplikationen nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation. Onkopedia, DGHO, 2021.
4. Bassetti M, Larosa B, Vena A, Gicobbe DR: Novel agents in development for the treatment of resistant Gram-negative infections. Expert Rev Anti Infect Ther 2024, Sept 26: 1-12, 2024. DOI: [10.1080/14787210.2024.2407068](https://doi.org/10.1080/14787210.2024.2407068)
5. Liu PY, Ko WC, Lee WS et al.: In vitro activity of cefiderocol, cefepime/enmetazobactam, cefepime/zidebactam, eravacycline, omadacycline, and other comparative agents against carbapenem-non-susceptible Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii isolates associated from bloodstream infection in Taiwan between 2018-2020. J Microbiol Immunol Infect 55:888-895, 2022. DOI: [10.1016/j.jmii.2021.08.012](https://doi.org/10.1016/j.jmii.2021.08.012)
6. Kaye KS, Belley A, Barth P et al.: Effect of Cefepime/Enmetazobactam vs Piperacillin/Tazobactam on Clinical Cure and Microbiological Eradication in Patients With Complicated Urinary Tract Infection or Acute Pyelonephritis: A Randomized Clinical Trial. JAMA 328:1304-1314, 2022. DOI: [10.1001/jama.2022.17034](https://doi.org/10.1001/jama.2022.17034)
7. Das S, Fitzgerald R, Ullah A et al.: Intrapulmonary Pharmacokinetics of Cefepime and Enmetazobactam in Healthy Volunteers: Towards New Treatments for Nosocomial Pneumonia. Antimicrob Agents Chemother 65:e01468-20, 2020. DOI: [10.1128/AAC.01468-20](https://doi.org/10.1128/AAC.01468-20)

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO, Charité Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Campus Virchow) in Kooperation mit PD Dr. med. habil. Maximilian Christopeit (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologie, Hämatologie, Knochenmarktransplantation mit Abteilung für Pneumologie, Hamburg), Prof. Dr. Oliver A. Cornely und Dr. Jannik Stemler (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Zentrum für Klinische Studien, Köln) erarbeitet.