



(20924) ZAVICEFTA, Pfizer AG (vormals Pfizer PFE Switzerland GmbH)

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Mai 2020

1 Zulassung Swissmedic

ZAVICEFTA wurde von Swissmedic per 5. Juni 2019 mit folgender Indikation zugelassen:

„Zavicefta ist bei Erwachsenen zur Behandlung der folgenden Infektionen nur dann indiziert wenn nach mikrobiologischer Sensibilitätsprüfung feststeht oder ein starker Verdacht besteht, dass die Infektion durch empfindliche Bakterien verursacht ist (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Eigenschaften/Wirkungen»):

- Komplizierte intraabdominelle Infektionen (cIAI).
- Komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI), einschliesslich Pyelonephritis.
- Nosokomiale Pneumonien (HAP), einschliesslich beatmungsassoziiertes Pneumonien (VAP).

Zur Verhinderung einer schnellen Resistenzentwicklung gegenüber Zavicefta, darf Zavicefta für die Behandlung von solchen Infektionen nur angewendet werden, wenn die für die Initialbehandlung dieser Infektionen empfohlenen Antibiotika als nicht geeignet erachtet werden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten beachtet werden, insbesondere Anwendungsempfehlungen zur Verhinderung der Zunahme von Antibiotikaresistenz. Daher wird empfohlen, dass die Indikationsstellung und der Therapiebeginn mit Zavicefta im Spital unter Anleitung eines Spezialisten, wie z.B. eines Infektiologen, erfolgen.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkstoffklasse, Wirkmechanismus:

Ceftazidim (Cephalosporin Generation 3b) inhibiert die bakterielle Peptidoglycan-Zellwandsynthese nach der Bindung an Penicillin-bindende Proteine (PBPs), was zur bakteriellen Zellyse und zum Tod führt.

Avibactam ist ein Nicht- β -Lactam/ β -Lactamase-Inhibitor, der durch die Bildung eines kovalenten Addukts mit dem Enzym agiert, das hydrolysestabil ist. Es inhibiert sowohl β -Lactamasen der Ambler-Klassifizierung A und C und einige Enzyme der Klasse D, einschliesslich die Extended-Spectrum- β -Lactamasen (ESBLs), KPC und OXA-48 Carbapenemasen als auch AmpC-Enzyme. Avibactam inhibiert keine Enzyme der Klasse B (Metallo- β -Lactamasen) und kann nicht viele Enzyme der Klasse D inhibieren.

Beschreibung der Indikation und bisher in dieser Indikation eingesetzte Therapien:

Antibiotika kommen nach deren Wirkspektren, nach Infektionstyp und den verursachenden Keimen bzw. deren Resistenzlage zum Einsatz. Cephalosporine gehören zu den β -Laktam-Antibiotika. Diese haben ein sehr breites Spektrum bei grampositiven Keimen (aber nicht ESBL) und ein schwächeres Spektrum bei gramnegativen Keimen. Die Cephalosporine der Generation 3b sind auch bei Pseudomonas wirksam. Cephalosporine wirken generell nicht gegen Enterokokken, Listerien, Mykoplasmen und Chlamydien. Cephalosporine der Generation 3b sind für schwere, lebensbedrohliche Infektionen vorgesehen. Zunehmend werden Resistenzen gegen β -Lactam-Antibiotika, auch gegen Ceftazidim, beobachtet. Durch die Kombination mit Avibactam (β -Lactamase-Inhibitor) kann die Inaktivierung von Ceftazidim verhindert und somit dessen Wirkung erhalten bleiben. Der neue Wirkstoff Avibactam hemmt Serin β – Lactamasen einschliesslich Klasse A-, ESBL- und -Carbapenemasen, Klasse C- β -Lactamasen sowie

Bundesamt für Gesundheit BAG

Schwarzenburgstrasse 157, 3003 Bern
Postadresse: 3003 Bern
Tel. +41 58 462 90 35

<https://www.bag.admin.ch>



einige Klassen D- Oxacilinasen und -Carbapenemasen. Bei schweren Infektionen kommen häufig als Reserve Carbapeneme zum Einsatz, die jedoch bereits von der Resistenzproblematik betroffen sind. Ceftazidim (Fortam) ist als Monosubstanz zu 0.5 g, 1 g und 2 g Ampullen seit 15.03.1998 auf der Spezialitätenliste.

Studie 1

Mazuski JE et al. Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole Versus Meropenem in the Treatment of Complicated Intra-abdominal Infection: Results From a Randomized, Controlled, Double-Blind, Phase 3 Program. Clin Infect Dis. 2016 Jun 1;62(11):1380-1389.

Eine randomisierte (1:1), doppelblinde Phase III-Studie. Die Daten aus zwei identischen Studien (FDA und EMA) wurden zusammengelegt. Es wurden hospitalisierte Erwachsene von 18-90 Jahren (18-65 Jahre in Indien) mit einer cIAI-Diagnose, die einen operativen Eingriff oder eine perkutane Drainage 24 h vor Randomisierung erforderte, in die Studie eingeschlossen. Total wurden 1066 Patienten aus 136 Zentren in 30 Ländern in die Studie eingeschlossen. Je 529 Patienten in beiden Gruppen erhielten mehr als eine Dosis der Vergleichssubstanzen. 113 Patienten haben die Behandlung abgebrochen (56 in der CAZ-AVI- und 57 in der Meropenem-Gruppe). Die zu Baseline isolierten Erreger waren typisch für cIAI und vergleichbar in beiden Behandlungsarmen. 111 Patienten (13.5%) hatten einen CAZ-resistenten gramnegativen Erreger (CAZ-AVI: 47, Meropenem: 46).

Um die Wirksamkeit und Verträglichkeit von CAZ-AVI plus Metronidazol im Vergleich zu Meropenem bei cIAI zu untersuchen, wurden die beiden Gruppen wie folgt therapiert:

- 2g CAZ + 0.5 g AVI alle 8 h mittels einer zweistündigen Infusion, gefolgt von 500 mg Metronidazol mittels einstündiger Infusion alle 8 h über einen Zeitraum von 5-14 Tagen
- vs.
- 1g Meropenem als 30-minütige Infusion alle 8 h über einen Zeitraum von 5- 14 Tagen.

Die Untersuchungszeitpunkte der sekundären und primären Parameter waren:

- EOT: zu Behandlungsende (bis zu 24 h nach letzter Infusion)
- TOC: zum Zeitpunkt der Prüfung der Heilung (28-35 Tage nach Randomisierung)
- LFU: zum Zeitpunkt des späten Follow-Ups (42-49 Tage nach Randomisierung)

Als primärer Endpunkt wurde die Nichtunterlegenheit in Bezug auf die klinische Heilung zum TOC analysiert. CAZ-AVI plus Metronidazol war Meronem in allen untersuchten Patientenpopulationen nicht unterlegen:

	mMITT		MITT		CE zu TOC	
	CAZ-AVI+Metronidazol (n=413)	Meropenem (n=410)	CAZ-AVI+Metronidazol (n=520)	Meropenem (n=523)	CAZ-AVI+Metronidazol (n=410)	Meropenem (n=416)
Heilung zu TOC	337 (81.6%)	349 (85.1%)	429 (82.5%)	444 (84.9%)	376 (91.7%)	385 (92.5%)
Unterschied %, (95%-KI)	-3.5 (-8.64 bis 1.58)		-2.4 (-6.9 bis 2.10)		-0.8 (-4.61 bis 2.89)	

CE: clinically evaluable; MITT: modified intention-to-treat; mMITT: microbiologically MITT

CAZ-AVI plus Metronidazol war wirksam bei CAZ-resistenten gramnegativen Erregern mit vergleichbarer klinischer Heilungsrate von 83% vs. 85.9% mit Meropenem und bei CAZ-empfindlichen gramnegativen Erregern mit vergleichbarer klinischer Heilungsrate von 82% vs. 87.7% mit Meropenem.

In folgender Tabelle sind die ausgewerteten sekundären Endpunkte dargestellt:

	mMITT		MITT		CE zu TOC	
	CAZ- AVI+Metro- nidazol (n=413)	Meropenem (n=410)	CAZ- AVI+Metro- nidazol (n=520)	Meropenem (n=523)	CAZ- AVI+Metro- nidazol (n=410)	Meropenem (n=416)
Heilung zu EOT	361 (87.4%)	379 (92.4%)	459 (88.3%)	482 (92.2%)	381 (92.9%)	396 (95.2%)
Unter- schied %, (95%-KI)	-5 (-9.24 bis -0.93)		-3.9 (-7.57 bis -0.29)		-	
Heilung zu LFU	340 (82.3%)	347 (84.6%)	429 (82.5%)	436 (83.4%)	369 (90.0%)	376 (90.4%)
Unter- schied %, (95%-KI)	-2.3 (-7.41 bis 2.79)		-0.9 (-5.45 bis 3.72)		-	

CE: clinically evaluable; MITT: modified intention-to-treat; mMITT: microbiologically MITT

Studie 2

Torres A et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. Lancet Infect Dis. 2018 Mar;18(3):285-295.

Eine multizentrische, prospektive, 1:1 randomisierte, doppelblinde, doppelt-dummy Phase 3-Nichtunterlegenheitsstudie in 136 Zentren in 23 Ländern. Es wurden hospitalisierte Erwachsene von 18-90 Jahren mit nosokomialen Pneumonie (HAP), die folgende Kriterien erfüllten, in die Studie eingeschlossen:

- Pneumonien mit Beginn 48 h oder später nach Einweisung und weniger als 7 Tage nach Entlassung aus einem Spital
- VAP ist definiert als parenchymale Lungeninfektion mit Beginn 48h oder später nach endotrachealer Intubation und mechanischer Beatmung

Die Behandlungsgruppen waren zur Baseline vergleichbar hinsichtlich der Patientendemographie und der Erreger, die als typisch für HAP gelten. Häufigste gramnegative Erreger waren *K. pneumoniae* und *P. aeruginosa*. 28% der Patienten hatten einen CAZ-resistenten Erreger.

Zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von CAZ-AVI im Vergleich zu Meropenem bei Patienten mit HAP einschliesslich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP) wurden die Patienten während 7-14 Tagen wie folgt behandelt:

- 2g CAZ + 0.5 g AVI alle 8 h mittels einer zweistündigen Infusion
- vs.
- 1g Meropenem als 30-minütige Infusion alle 8 h über einen Zeitraum

Die Untersuchungszeitpunkte der sekundären und primären Parameter waren:

- Tägliche Untersuchungen von Tag 2-14
- EOT: zu Behandlungsende
- TOC: zum Zeitpunkt der Prüfung der Heilung (21-25 Tage nach Randomisierung)
- FFU: zum Zeitpunkt des finalen Follow-Ups (28-32 Tage nach Randomisierung)

Als primärer Endpunkt wurde die Nichtunterlegenheit in Bezug auf die klinische Heilung zum TOC analysiert. CAZ-AVI war Meropenem nicht unterlegen in beiden ko-primären untersuchten Studienpopulationen:

	kmITT		ka	
	CAZ-AVI (n=356)	Meropenem (n=370)	CAZ-AVI (n=257)	Meropenem (n=270)
Heilung zu TOC	245 (68.8%)	270 (73.0%)	199 (77.4%)	211 (78.1%)

Unterschied %, (95%-KI)	-4.2 (-10.76 bis 2.46) p=0.0066	-0.7 (-7.86 bis 6.39) p=0.0007
-------------------------	------------------------------------	-----------------------------------

kmITT: ko-primären klinisch-modifizierten intention-to-treat; ka: klinisch auswertbaren (ka) Gruppe

Die Heilungsraten waren in den Behandlungsarmen und auch in den untersuchten Subgruppen der kmITT vergleichbar. Die Subgruppenanalysen des primären Endpunktes zeigte keine Trends bezüglich Patientenfaktoren, Infektionstyp oder vorheriger antibiotischer Therapie. Die pro Erreger bestimmte klinische Heilungsrate zu TOC in der ka-Population war in beiden Behandlungsarmen für die CAZ-AVI empfindlichen als auch -resistenten Erreger vergleichbar:

- CAZ-AVI –empfindliche Erreger: 29 (80.6%) von 36 in der CAZ-AVI-Gruppe vs. 32 (78.0%) von 41 in der Meropenem-Gruppe (95%-KI -16.42 bis 20.74)
- CAZ-AVI-resistente Erreger: 63 (75%) von 84 in der CAZ-AVI-Gruppe vs. 69 (78.4%) von 88 in der Meropenem-Gruppe (95%-KI -16.18 bis 9.30)

Weitere analysierte sekundäre Endpunkte wie die Mortalität (alle Ursachen) und die untersuchten mikrobiologischen Ansprechraten waren in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Studie 3

Carmeli Y. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. Lancet Infect Dis. 2016 Jun;16(6):661-673.

Eine randomisierte (1:1), internationale, Open-Label-Phase III-Studie in 16 Ländern. Zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von CAZ-AVI im Vergleich zur am besten geeigneten Therapie (BAT) bei Patienten mit cIAI und cUTI, hervorgerufen durch gramnegative, Ceftazidim-resistente Enterobacteriaceae oder Pseudomonas aeruginosa -Erreger wurden die Patienten während 5-21 Tagen wie folgt behandelt:

- 2g CAZ + 0.5 g AVI alle 8 h mittels einer zweistündigen Infusion, (bei cIAI gefolgt von 500 mg Metronidazol mittels einstündiger Infusion alle 8 h)
- vs.
- BAT (Meropenem, Imipenem, Doripenem, Colistin oder Tigecyclin (nur cIAI)), basierend auf dem jeweiligen Therapiestandard und lokalen Empfehlungen

Die Untersuchungszeitpunkte der primären und sekundären Endpunkte waren:

- EOT: zu Behandlungsende bei cIAI und cUTI
- TOC: zum Zeitpunkt der Prüfung der Heilung, 7-10 Tage nach der letzten Infusion bei cIAI und cUTI
- FU1: Follow-Up-Untersuchung 21-25 Tage nach Randomisierung bei cIAI und cUTI
- FU2: 2. Follow-Up-Untersuchung 28-32 Tage nach Randomisierung bei cUTI

Als primärer Endpunkt wurde das klinische Ansprechen (Heilung, Versagen, vorübergehendes Ansprechen) zu TOC in der mMITT-Population analysiert. Der Anteil der Patienten mit klinischer Heilung in der mMITT-Gruppe zu TOC war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar:

	mMITT	
	CAZ-AVI (plus Metronidazol bei cIAI)	BAT
cUTI und cIAI	n=154	n=148
Heilung zu TOC	140	135
Anteil-% (95%-KI)	91% (85.6 bis 94.7)	91% (85.9 bis 95.0)
cUTI	n=144	n=137
Heilung zu TOC	132	129
Anteil-% (95%-KI)	92% (86.3 bis 95.4)	94% (89.3 bis 97.2)
cIAI	n=10	n=11
Heilung zu TOC	8	6
Anteil-% (95%-KI)	80% (47.9 bis 95.6)	55% (27.0 bis 80.0)

Die klinischen Heilungsraten der mMITT-Population pro isolierter Erreger waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar zu TOC. Die Behandlungsdauer der cUTI betrug in beiden Behandlungsarmen

10 Tage, bei cIAI betrug die Behandlungsdauer in der CAZ-AVI-Gruppe 10.5 Tage vs. 12 Tage in der BAT-Gruppe.

Bei der Behandlung der cUTI war der Anteil von Patienten mit positivem Ansprechen zu TOC mit CAT-AVI höher als mit BAT (82%, 118/144 Patienten vs. 64%, 88/137 Patienten).

Für E.coli und K.pneumoniae war das positive mikrobiologische Ansprechen bei der cUTI in der CAZ-AVI-Gruppe höher als in der BAT-Gruppe [(E.coli: CAZ-AVI 88% (52/59 Patienten)] vs. 67% [(38/57 Patienten); K.pneumoniae: CAZ-AVI 84% (46/55 Patienten)] vs. 66% [(43/65 Patienten) in der BAT-Gruppe].

Sicherheit / Verträglichkeit

Die Sicherheit von CAZ-AVI ist generell vergleichbar mit dem bekannten Sicherheitsprofil von CAZ bei alleiniger Anwendung. Die unerwünschten Ereignisse traten konsistent in allen Behandlungsarmen auf und es gab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, Rasse, Geschlecht, BMI, Nierenfunktion oder Region. Die Mehrheit der unerwünschten Ereignisse führte nicht zum Abbruch der Therapie.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei $\geq 5\%$ der mit ZAVICEFTA behandelten Patienten auftraten, waren ein positiver direkter Coombs-Test, Übelkeit und Diarrhö. Übelkeit und Diarrhö waren üblicherweise von leichtem bis mässigem Schweregrad.

Medizinische Leitlinien

Die medizinischen Leitlinien zur Anwendung von Antibiotika sind regional unterschiedlich und hängen von der jeweiligen Resistenzlage ab. Die Wahl eines Antibiotikums basiert im Wesentlichen auf dem Keim, der Resistenzlage und dem Wirkspektrum des Antibiotikums.

In der Schweiz gibt es Richtlinien zur Verschreibung von Antibiotika (<https://ssi.guidelines.ch/>) oder regional leicht unterschiedliche Richtlinien von Instituten und Spitälern, wie beispielsweise die Richtlinien unter www.ifik.unibe.ch, welche eine Übersicht zur Resistenzlage sowie zum Gebrauch von Antibiotika geben. In den Schweizer Richtlinien wird CAZ-AVI bislang noch nicht aufgeführt.

In den deutschen S2k Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen (Update 2018) wird CAZ-AVI als Therapieoption aufgeführt.

Uptodate (Zugriff 24.04.2019):

*Ceftazidime-avibactam - Avibactam is a novel broad-spectrum beta-lactamase inhibitor that has minimal antibacterial activity on its own. The addition of avibactam to ceftazidime extends the **spectrum of activity to include most Enterobacteriaceae** (including those that produce AmpC beta-lactamase, ESBL, and some K. pneumoniae and OXA-type carbapenemases) as **well as P. aeruginosa species with high MICs to ceftazidime alone**. Ceftazidime-avibactam does not have activity against Acinetobacter species or organisms that produce metallo-beta-lactamases and is less active against anaerobes than other beta lactam-beta-lactamase combinations [22]. In trials, the microbiological efficacy and clinical cure rates with ceftazidime-avibactam were **similar to those with imipenem for complicated urinary tract infection** and, when **combined with metronidazole, were overall similar to those with meropenem for complicated intra-abdominal infections** [23-25]. The microbiological and clinical efficacy of ceftazidime-avibactam against isolates that were not ceftazidime susceptible also compared favorably with the carbapenem comparator.*

Arzneimitteltherapie Heft 11 November 2017: [Neue Antiinfektiva zur Therapie der Pneumonie](#)

[...] Ceftazidim/Avibactam ist das erste unter den neueren Antibiotika, das sich gegen eine Vielzahl multiresistenter aerober, gramnegativer Bakterien (v. a. Carbapenemase-Bildner) richtet und aufgrund seiner guten Verträglichkeit eine vielversprechende Alternative zum nephrotoxischen Colistin darstellt. In den Zulassungsstudien zeigte es sogar **Wirksamkeit gegen Ceftazidim-resistente Enterobacteriaceae, sodass davon auszugehen ist, dass Avibactam die Beta-Lactamase-Resistenz überwindet**. Es sollte **ausschließlich zur Therapie multiresistenter Enterobakterien** eingesetzt werden (v. a. gegen KPC). Aufgrund seiner Neueinführung Anfang 2017 fehlt noch die klinische Erfahrung mit diesem Antibiotikum, die aufgrund des hohen Bedarfs bei der Therapie multiresistenter gramnegativer Erreger sicherlich bald folgen wird. [...]

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Bei schweren Infektionen erfolgt eine Keimisolierung und eine Resistenzprüfung. Bei den drei eingereichten Studien handelt es sich um Nichtunterlegenheitsstudien vs. den Standardtherapien der jeweils

schweren Infektionen. Die Populationen bzw. das Keimspektrum war in beiden Studiengruppen jeweils vergleichbar.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In den Studien konnte für ZAFICEFTA vs. Standardtherapie in den Indikationen cIAI, cUTI und HAP/VAP Nichtunterlegenheit gezeigt werden. Das Sicherheitsprofil von CAZ-AVI zeigt sich vergleichbar zum Sicherheitsprofil von CAZ bei alleiniger Anwendung.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus den folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

ZAVICEFTA ist in der Dosisstärke 2g CAZ/0.5g AVI in einer Packung zu 10 Stechampullen verfügbar. Die Therapie von ZAVICEFTA erfolgt 3x/Tag (alle 8h) mit einer Dosierung von 2g CAZ/0.5g AVI, also 1 Ampulle pro Verabreichung. Die Therapiedauer beträgt je nach Schweregrad der Infektion 5-14 Tage. Mit einer Packung zu 10 Ampullen kann daher die Therapie für 3 Tage und 1 Verabreichung erfolgen.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

EMA EPAR 14. Juli 2017:

The Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) decided that Zavicefta's benefits are greater than its risks and recommended that it be approved for use in the EU. The CHMP considered that the studies on Zavicefta show that it is effective at treating complicated intra-abdominal and urinary tract infections. A study of Zavicefta in patients with hospital-acquired pneumonia has not yet been completed. However, the CHMP considered that the data already available supported Zavicefta's activity in hospital-acquired pneumonia and for the treatment of infections due to aerobic Gram-negative organisms in adult patients when other treatments might not work. Regarding Zavicefta's safety profile, side effects were those that can be expected for ceftazidime and a beta-lactamase inhibitor.

FDA Auszug aus dem Summary Review 2015:

I agree with the review team that the Applicant has provided adequate information to support the safety and effectiveness of ceftazidime-avibactam for the treatment of adults with complicated urinary tract infections and complicated intra-abdominal infections when limited or no alternative treatment options are available. I also agree with the review team that adequate data have not been provided to support approval for the Limited Use indication of treatment of aerobic gram-negative infections, including hospital-acquired bacterial pneumonia/ventilator-associated bacterial pneumonia and bacteremia, where limited or no alternative therapies are available. [...]

Im Jahr 2018 standen ausreichend Daten zur Behandlung der HAP inkl. VAP zur Verfügung und die FDA hat diese Indikationen ebenfalls zugelassen.

Beurteilung ausländischer Institute

NICE (Oktober 2017):

The acquisition cost of ceftazidime/avibactam is higher than other intravenous antimicrobials that are commonly used for complicated intra-abdominal infections, complicated urinary tract infections and hospital acquired pneumonia.

Ceftazidime/avibactam is an intravenous antimicrobial that was studied mainly in hospitalised people. In practice, ceftazidime/avibactam will be prescribed and administered within a hospital setting.

SMC: Die Indikationen cUTI, cIAI und HAP sind in Überprüfung. Es wurde kein Gesuch um Kostenübernahme gestellt.

HAS Avis 30. November 2016:

Place dans la stratégie thérapeutique:

Dans les indications de l'AMM, ZAVICEFTA peut être proposé dans les infections dues à des bactéries à Gram négatif, en alternative à l'usage des carbapénèmes, en cas de résistance documentée ou fortement suspectée aux céphalosporines de troisième génération et lorsque l'utilisation de l'association ceftazidime/avibactam est appropriée.*

**AMM : Programme de surveillance du développement de la résistance bactérienne. Un rapport annuel sera soumis pendant 5 ans à partir de la date de mise sur le marché.*

Medizinischer Bedarf

cUTI, cIAI und HAP sind schwerwiegende, potentiell lebensbedrohliche Infektionen mit hoher Morbidität und Mortalität, die eine verlängerte Hospitalisation und eine systemische antibiotische Therapie erfordern und somit mit hohen Gesundheitskosten verbunden sind. Es gibt zunehmend Resistenzen gegen die häufig verwendeten β -Lactam-basierten Standardantibiotika (Penicilline, Cephalosporine, oder gegen die häufig als letzte Reserve verwendeten Carbapeneme) bei gramnegativen bakteriellen Infektionen wie cIAI, cUTI und HAP/VAP. Es besteht somit ein hoher Bedarf an neuen Antibiotika gegen diese schwerwiegenden gramnegativen Infektionen und besonders gegen Extended Spectrum β -Lactamasen (ESBL) und carbapenem-resistente Erreger.

Mit der zunehmenden Resistenzproblematik besteht ein grosser Bedarf an neuen antimikrobiell wirksamen Substanzen. Aufgrund der Sensibilisierung auf die Problematik der Resistenzen durch die Kampagne des Bundes und auch durch die Anwendung durch Spezialisten in Spitälern bei der Behandlung von schweren Infektionen ist von einem sachgerechten Einsatz der neuen Substanz auszugehen.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Mit ZAVICEFTA steht ein weiteres kombiniertes Antibiotikum zur Behandlung von schweren nosokomialen Infekten zur Verfügung. Aufgrund der zunehmenden Resistenzproblematik besteht ein hoher Bedarf an neuen Antibiotika. Mit der Aufnahme einer Passage in der Limitierung zur Verrechnung einzelner Ampullen im ambulanten Bereich wird die 10er Packung als zweckmässig erachtet.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:
 - Befristete Limitierung bis 30. April 2022
 - „Die Indikationsstellung und der Therapiebeginn mit ZAVICEFTA darf ausschliesslich im Spital unter Anleitung eines Infektiologen erfolgen.*
 - Vergütung von ZAVICEFTA zur Behandlung bei Erwachsenen mit folgenden Infektionen, wenn nach mikrobiologischer Sensibilitätsprüfung feststeht oder ein starker Verdacht besteht, dass die Infektion durch empfindliche Bakterien verursacht ist:*
 - *Komplizierte intraabdominelle Infektionen (cIAI)*
 - *Komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI), einschliesslich Pyelonephritis*
 - *Nosokomiale Pneumonien (HAP), einschliesslich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP)*
 - Zur Verhinderung einer schnellen Resistenzentwicklung gegenüber ZAVICEFTA darf dieses für die Behandlung von solchen Infektionen nur angewendet werden, wenn die für die Initialbehandlung dieser Infektionen empfohlenen Antibiotika aufgrund ausgeprägter Resistenz, allergologischer oder toxikologischer Überlegungen als nicht geeignet erachtet werden. Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind zu beachten, insbesondere Anwendungsempfehlungen zur Verhinderung der Zunahme von Antibiotikaresistenz.*
 - Ambulante Anwendung: Es wird lediglich die exakte Anzahl Ampullen, die zur ambulanten Therapie notwendig ist, vergütet. Falls bei der Verwendung nicht die ganze Packung aufgebraucht wird, so ist nur der Anteil der verabreichten Anzahl Ampullen basierend auf dem Publikumspreis der verwendeten Packung zu verrechnen. Die Pfizer AG (vormals Pfizer PFE Switzerland GmbH) vergütet dem Leistungserbringer, bei dem eine angebrochene Packung ZAVICEFTA verfällt, auf dessen erste Anforderung hin den Anteil des Fabrikabgabepreises für die Anzahl der verfallenen Ampullen zurück. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden.“*
- mit folgenden Auflagen:
 - Zwölf Monate nach der Aufnahme ist die Wirtschaftlichkeit von ZAVICEFTA anhand von APV und TQV zu überprüfen. Hierzu ist dem BAG spätestens zwei Monate vor Ablauf des ersten Jahres des Befristungszeitraumes ein Neuaufnahmegesuch mit dem Formular Anhang 4 sowie die ent-

sprechenden Länderbestätigungen einzureichen und Angaben zu einem allfälligen TQV zu machen. Ohne Einreichung der Unterlagen resp. ohne Überprüfung der Wirtschaftlichkeit wird ZAVICEFTA per 30. April 2021 aus der SL gestrichen.

- Die Zulassungsinhaberin reicht dem BAG rechtzeitig vor Ablauf dieser Befristung ein vollständiges Neuaufnahmegesuch ein. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden die Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft. Ohne Einreichung dieses Gesuches um Neuaufnahme wird ZAVICEFTA nicht mehr in der SL aufgeführt werden.
- Im Rahmen des Neuaufnahmegesuches hat die Zulassungsinhaberin Anwendungsdaten für den ambulanten Bereich, die einen Überblick über die Indikationen und Therapiedauer geben, zu liefern. Die Daten kann die Zulassungsinhaberin von Krankenversicherern oder Spitälern bzw. durch eine entsprechende Marktforschung erheben.
- ohne TQV,
- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 02. März 2020 mit Preisen aus A, B, D, DK, FI, NL, S, UK.

Für den APV werden folgende Wechselkurse berücksichtigt: Fr. 1.11/Euro; Fr. 1.27/GBP; Fr. 0.1490/DKK; Fr. 0.1051/SEK.

Aus dem APV resultieren folgende durchschnittlichen Preise:

	APV (FAP)
Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 2.0 g/0.5 g, Durchstechfl 20ml, 10 Stk	Fr. 1'187.08

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 2.0 g/0.5 g, Durchstechfl 20ml, 10 Stk	Fr. 1'187.08	Fr. 1'363.45

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. April 2022