

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

9. März 2022

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

**Cefiderocol  
(Reserveantibiotikum)**

**veröffentlicht am 15. Februar 2022  
Vorgangsnummer 2021-11-15-D-741  
IQWiG Bericht Nr. 1288**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Cefiderocol (entfällt)
5. Diskussion
6. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Das Verfahren zu Cefiderocol 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.

Cefiderocol ist zugelassen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Bakterien, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Patient\*innen mit hämatologischen und onkologischen Grundkrankheiten haben ein erhöhtes Risiko, an einer Infektion zu erkranken und zu versterben.

Unsere Anmerkungen sind:

- Aufgrund des Status eines Reserveantibiotikums wurde für Cefiderocol kein Dossier mit Unterlagen für eine Bewertung des Zusatznutzens eingereicht.
- Zur Bewertung von Cefiderocol liegen publizierte Daten von drei randomisierten kontrollierten Studien vor:
  - APEKS-cUTI: Cefiderocol vs Imipenem-Cilastatin bei komplizierten Harnwegsinfekten
  - APEKS-NP: Cefiderocol vs Meropenem bei nosokomialen Pneumonien, jeweils in Kombination mit Linezolid
  - CREDIBLE-CR: Cefiderocol vs bestverfügbare Therapie bei nosokomialen Infektionen, Bakteriämie, Sepsis oder komplizierten Harnwegsinfekten.
- Cefiderocol war dem jeweiligen Vergleichsarm nicht unterlegen. Besonders anzumerken ist:
  - In APEKS-UTI war Cefiderocol im primären Endpunkt, zusammengesetzt aus klinischer Heilung und mikrobiologischer Eradikation, dem Imipenem-Cilastatin überlegen.
  - In CREDIBLE-CR war Cefiderocol mit einer erhöhten Mortalität im Vergleich gegenüber dem Kontrollarm (bestverfügbare Therapie) assoziiert.
  - In einer zusammenfassenden Auswertung von Patient\*innen mit Bakteriämie zeigte sich eine Wirksamkeit von Cefiderocol zwischen 62,5 und 100%.
- Cefiderocol ist gut verträglich, häufigste Nebenwirkung war Diarrhoe. Therapieabbrüche aufgrund von Therapie-assoziierten Nebenwirkungen waren selten.

Die Einordnung von Cefiderocol als Reserveantibiotikum zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger ist mit den vorliegenden Daten gut vereinbar. Patient\*innen mit schwerer Neutropenie (<100 bzw. 500/µl) waren von den Zulassungsstudien ausgeschlossen. Die klinische Wirksamkeit in diesem Hochrisikokollektiv kann nur mittels Evidenztransfer aus den vorliegenden Daten übernommen werden.

## 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]. Infektiöse Komplikationen treten z. B. bei ca. 90% der Patienten nach Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation auf [2].

## 3. Stand des Wissens

Antibiotika-Resistenz ist in den letzten Jahrzehnten ein zunehmendes, weltweites Problem geworden [3-7]. Mechanismen der Resistenz sind vielfältig. Eine besondere Herausforderung sind Carbapenem-resistente, gram-negative Infektionen. Sie werden vor allem durch Metallo- $\beta$ -Laktamase- oder OXA Carbapenemase-produzierende Bakterien verursacht [8].

Einer der möglichen Hoffnungsträger ist Cefiderocol. Cefiderocol ist ein Siderophor-Cephalosporin [9]. Eisen ist ein essenzieller Faktor für das Zellwachstum der Bakterien. Siderophore sind eisenbindende Verbindungen, die von Bakterien freigesetzt und zur Eisenaufnahme genutzt werden. Cefiderocol imitiert ein bakterielles Siderophor und wird mit diesem über die bakteriellen Eisentransporter in den periplasmatischen Raum des Bakteriums befördert. *In vitro* zeigte Cefiderocol Aktivität u. a. gegenüber Carbapenem-resistenten *Enterobakterien*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Stenotrophomonas maltophilia* [10].

Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien zum Einsatz von Cefiderocol sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Cefiderocol bei Patient\*innen mit schweren Infektionen, verursacht durch gram-negative, Carbapenem-resistente Bakterien**

Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	klinische Heilung <sup>2</sup>	Mikrobiologische Eradikation <sup>3</sup>	Mortalität <sup>4</sup>
APEKS-UTI [11, 12]	Komplizierte Harnwegsinfekte	Imipenem-Cilastatin	Cefiderocol	452 (2:1) <sup>5</sup>	87,4 vs 89,7 <sup>6</sup>	56,3 vs 73,0	0,0 vs 0,33
APEKS-NP [13]	nosokomiale Pneumonie	Meropenem	Cefiderocol	300 (1:1)	67 vs 65	42 vs 41	12,4 vs 11,6
CREDIBLE-CR [14]	nosokomiale Infektionen, Bakteriämie, Sepsis, komplizierte Harnwegsinfekte	bestverfügbare Therapie	Cefiderocol	152 (2:1)	58 vs 66	26 vs 48	18 vs 34
alle [15]	Bakteriämie	jeweiliger Kontrollarm	Cefiderocol	84	63 vs 77	81 vs 79	

<sup>1</sup> N – Anzahl Patient\*innen; <sup>2</sup> in %; <sup>3</sup> in %; <sup>4</sup> in %; <sup>5</sup> Verhältnis der Randomisierung; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;

#### 4. Dossier und Bewertung von Cefiderocol

entfällt

#### 5. Diskussion

Die deskriptive Darstellung der Daten aus drei randomisierten, kontrollierten Studien zum Einsatz von Cefiderocol in unterschiedlichen Indikationen bestätigt die gute Wirksamkeit dieses neuen Cephalosporins.

Die Studien waren auf Nicht-Unterlegenheit angelegt, dieses Ziel wurde in allen Studien erreicht. In der Studie APEKS-cUTI bei komplizierten Harnwegsinfekten wurde beim zusammengesetzten Endpunkt der mikrobiologischen Eradikation und des klinischen Ansprechens ein signifikanter Vorteil zugunsten von Cefiderocol erzielt [11, 12]. Allerdings war der Unterschied vor allem auf eine Überlegenheit in der mikrobiologischen Eradikation und nicht bei den klinischen Remissionen zurückzuführen.

Ein kritischer Punkt der Diskussion über die Positionierung von Cefiderocol in den Therapiealgorithmen ist die erhöhte Mortalität in der CREDIBLE-CR-Studie. Eine Subgruppen-Analyse zeigte die hohe Sterblichkeit vor allem bei Patient\*innen mit Infektionen im Kontext einer Hospitalisierung.

Die Rate von Adverse Events war sehr hoch, aber inhaltlich in den meisten Bereichen auf die Infektion und/oder die Grundkrankheit zurückzuführen. Im Vergleich mit den Kontrollarmen ist die Verträglichkeit von Cefiderocol gut. Nebenwirkungen, die häufiger im Cefiderocol- als im Kontrollarm auftraten, waren Diarrhoe und erhöhte Leberenzyme. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag zwischen 1-3% [11-14].

Die Einordnung von Cefiderocol als Reserveantibiotikum zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, ist mit den vorliegenden Daten gut vereinbar. Da auch bereits Cefiderocol-resistente Enterobakterien [16] und gramnegative multiresistente Nonfermenter wie *Acinetobacter baumannii* [17] nachgewiesen wurden, ist dringend zu empfehlen, den Status des Reserveantibiotikums nicht zugunsten einer breiteren Anwendung in Frage zu stellen.

## 6. Literatur

1. Claßen AY et al.: Bakterielle Infektionen und Pneumocystis jiroveci Pneumonie – Prophylaxe. Februar 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/bakterielle-infektionen-und-pneumocystis-jiroveci-pneumonie-prophylaxe/@@guideline/html/index.html>
2. Christopeit M et al.: Infektiöse Komplikationen nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation. März 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/infektiöse-komplikationen-nach-hochdosistherapie-und-autologer-stammzelltransplantation/@@guideline/html/index.html>
3. Boucher HW, Ambrose PG, Chambers HF, et al.: White paper: developing antimicrobial drugs for resistant pathogens, narrow spectrum indications, and unmet needs. J Infect Dis 216: 228–236, 2017. DOI:
4. WHO. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Geneva: World Health Organization, 2017. [https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short\\_Summary\\_25Feb-ET\\_NM\\_WHO.pdf](https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf)
5. Gutierrez-Gutierrez B, Sojo-Dorado J, Bravo-Ferrer J, et al.: European prospective cohort study on enterobacteriaceae showing resistance to carbapenems (EURECA): a protocol of a European multi-centre observational study. BMJ Open 2017; 7: e015365, 2017. DOI:
6. Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections. Clin Infect Dis 69 (suppl 7): S565–575, 2019. DOI:
7. Paterson DL, Isler B, Stewart A.: New treatment options for multiresistant Gram negatives. Curr Opin Infect Dis 33: 214–223, 2020. DOI:
8. Multiresistente gram-negative Erreger, Januar 2020. [https://www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/Abt1/FG13/mutiresistente\\_gram\\_neg\\_Erreger.html](https://www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/Abt1/FG13/mutiresistente_gram_neg_Erreger.html)
9. Ito A, Kohira N, Bouchillon SK, et al. In vitro antimicrobial activity of S-649266, a catechol-substituted siderophore cephalosporin, when tested against non-fermenting Gram-negative bacteria. J Antimicrob Chemother 71: 670–677, 2016. DOI:


10. Hackel MA, Tsuji M, Yamano Y, et al.: In vitro activity of the siderophore cephalosporin, cefiderocol, against a recent collection of clinically relevant Gram-negative bacilli from North America and Europe, including carbapenem-nonsusceptible isolates (SIDERO-WT-2014 Study). *Antimicrob Agents Chemother* 61: e00093-17, 2017. DOI:
11. Portsmouth S, van Veenhuizen D, Echols R, et al. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 18: 1319–1328, 2018. DOI:
12. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, et al. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gramnegative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, doubleblind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2020; published online Oct 12. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30731-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30731-3)
13. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2021; 21:226–240, 2021. DOI:
14. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02321800>
15. Paterson DL, Konoshita M, Baba T et al.: Outcomes with Cefiderocol Treatment in Patients with Bacteraemia Enrolled into Prospective Phase 2 and Phase 3 Randomised Clinical Studies. *Infect Dis Ther*, Feb 20, 2022. DOI: [10.1007/s40121-022-00598-9](https://doi.org/10.1007/s40121-022-00598-9)
16. Zhang Q, Neidig C, Chu TY et al.: In vitro antibacterial activity of cefiderocol against recent multi-drug-resistant carbapenem-nonsusceptible Enterobacterales isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 103:115651, 2022. DOI: [10.1016/j.diagmicrobio.2022.115651](https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2022.115651)
17. Malik S, Kaminski M, Landman D, Quale J: Cefiderocol Resistance in *Acinetobacter baumannii*: Roles of  $\beta$ -Lactamases, Siderophore Receptors, and Penicillin Binding Protein 3. *Antimicrob Agents Chemother* 64:e01221-20, 2020. DOI: [10.1128/AAC.01221-20](https://doi.org/10.1128/AAC.01221-20)

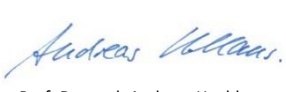
### Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO, Charité Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Campus Virchow) in Kooperation mit PD Dr. med. habil. Maximilian Christopeit (Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik II, Tübingen), Prof. Dr. Oliver A. Cornely (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Zentrum für Klinische Studien, Köln), Dr. med. Larissa Henze (Universitätsmedizin Rostock, Zentrum für Innere Medizin III, Rostock), Prof. Dr. Georg Maschmeyer (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Berlin), PD Dr. med. Michael Sandherr (MVZ Penzberg, Schwerpunktpraxis für Hämatologie und Onkologie, Weilheim) und Prof. Dr. med. Marie von Lilienfeld-Toal (DGHO, Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin II, Hämatologie und Intern. Onkologie, Jena) erarbeitet.

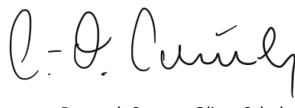
Mit freundlichen Grüßen

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

  
Prof. Dr. med. Hermann Einsele  
Geschäftsführender Vorsitzender

  
Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus  
Vorsitzender

  
Prof. Dr. med. Maïke de Wit  
Mitglied im Vorstand

  
Dr. med. Carsten-Oliver Schulz  
Mitglied im Vorstand