

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur
Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2
und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum
gemäß § 35a Absatz 1c SGB V: Cefepim/Enmetazobactam

Vom 2. Mai 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Bürokratiekostenermittlung	5
4.	Verfahrensablauf	5

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1c SGB V hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den pharmazeutischen Unternehmer von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V auf Antrag freizustellen, wenn es sich um ein Antibiotikum handelt, das gegen durch multiresistente bakterielle Krankheitserreger verursachte Infektionen, für die nur eingeschränkte alternative Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen, wirksam ist und der Einsatz dieses Antibiotikums einer strengen Indikationsstellung unterliegt (Reserveantibiotikum). Das Nähere zum Antragsverfahren nach § 35a Absatz 1c SGB V regelt das 5. Kapitel § 15a VerfO.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Erstmals am 12. Oktober 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen Reservestatus gemäß § 35a Abs. 1c SGB V für die Wirkstoffkombination Cefepim/Enmetazobactam gestellt. Die Begründung des pharmazeutischen Unternehmers im Antrag vom 12. Oktober 2023 basierte auf der erwarteten Zulassung für eine pathogenspezifische Indikation gemäß CPMP/EWP/558/95 Rev. 31 entsprechend des Kriteriums 1.1 der Kriterien zur Einordnung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum des Robert Koch-Instituts (RKI). Der Gemeinsame Bundesausschuss hat mit Beschluss und mit Bescheid vom 21. Dezember 2023 über die Freistellung gem. § 35a Absatz 1c SGB V unter der aufschiebenden Bedingung, dass das Antibiotikum in der pathogenspezifischen Indikation zugelassen wird, stattgebend entschieden. Da die EU-Kommission die Zulassung im beantragten pathogenspezifischen Anwendungsgebiet (gemäß CPMP/EWP/558/95 Rev 3) nicht erteilt hat, ist die aufschiebende Bedingung des Bescheides vom 21. Dezember 2023 nicht eingetreten und die Entscheidung über die Freistellung gem. § 35a Absatz 1c SGB V vom 21. Dezember 2023 entfaltet keine Rechtswirkungen.

Am 13. Februar 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer einen erneuten Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen Reservestatus gemäß § 35a Abs. 1c SGB V für die Wirkstoffkombination Cefepim/Enmetazobactam gestellt. In diesem Antrag tragen wurde zum Reservestatus nach Ziffer 1.2. (Wirksamkeit gegen multiresistente Erreger [MRE]) und 2.1 (Leitlinienüberprüfung) der Kriterien zur Einordnung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum des Robert Koch-Instituts (RKI) vorgetragen:

Wirkstoff:	Cefepim/Enmetazobactam
Antragsteller:	pharmazeutischer Unternehmer
Posteingang:	13. Februar 2024
Fristende:	7. Mai 2024

Ausgehend von den im 5. Kapitel § 15a VerfO festgelegten Maßstäben zur Einordnung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum unter Berücksichtigung der Kriterien zur Einordnung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum, die das Robert Koch-Institut gemäß § 35a Absatz 1c Satz 5 SGB V auf seiner Internetseite veröffentlicht, sowie der vom Antragsteller eingereichten Unterlagen hat der Gemeinsame Bundesausschuss beschlossen, folgendem Antrag eines pharmazeutischen Unternehmers auf Freistellung eines Fertigarzneimittels von

der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V stattzugeben.

Dem Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen Reservestatus nach § 35a Abs. 1c SGB V wird stattgegeben, da die vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung gestellten Informationen hinreichen, um die Einordnung der Wirkstoffkombination Cefepim/Enmetazobactam als Reserveantibiotikum gemäß 5. Kapitel, § 15a Verfo zu begründen.

Die Beurteilung der Wirksamkeit gegen durch multiresistente bakterielle Krankheitserreger verursachte Infektionen, für die nur eingeschränkte alternative Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen, erfolgt auf der Grundlage von Angaben des pharmazeutischen Unternehmers nach Maßgabe der Kriterien zur Einordnung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum, die das RKI gemäß § 35a Absatz 1c (nachfolgend: Indikatorliste) einschließlich der Liste von multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern (nachfolgend: Erregerliste), auf seiner Internetseite veröffentlicht.¹

Cefepim/Enmetazobactam ist zugelassen zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen:

- Komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated urinary tract infections, cUTI), einschließlich Pyelonephritis
- Nosokomiale Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator associated pneumonia, VAP)

Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, die im Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird.

Es liegt keine pathogenspezifische Zulassung für Patientinnen und Patienten mit begrenzten Therapieoptionen entsprechend Kriterium 1.1 der Indikatorliste des Robert Koch-Instituts vor. Es ist insofern eine Prüfung der weiteren Kriterien 1.2. (Wirksamkeit gegen multiresistente Erreger [MRE]) und 2.1 (Leitlinienüberprüfung) erforderlich.

Die in der Fachinformation angegebenen Indikationen stellen jeweils potentiell schwerwiegende Infektionen dar.

Entsprechend der Indikatorliste müssen aussagekräftige Daten die in-vitro Wirksamkeit gegen einen relevanten multiresistenten Erreger belegen und klinische Studien eine klinische Wirksamkeit gegenüber diesem relevanten multiresistenten Erreger zeigen.

Es wurden hierfür unter anderem in-vitro-Daten vorgelegt, die für Cefepim/Enmetazobactam bei gegen Drittgenerations-Cephalosporin-resistenten *Escherichia coli* (*E. coli*, 3GCR) eine ausreichende Erregersuszeptibilität zeigen. Bei einer hinreichenden Isolate-Gesamtzahl werden die Daten als ausreichend aussagekräftig eingeschätzt.

E. coli, 3GCR werden auf der Erregerliste des Robert Koch-Instituts aufgeführt. Das Kriterium 1.2.1 (aussagekräftige in-vitro-Daten) auf der Indikatorliste des RKI wird somit erfüllt. Im Anwendungsgebiet der komplizierten Harnwegsinfektionen gelten *E. coli*, 3GCR als relevante Erreger.

¹ Robert Koch-Institut, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Freistellung von Reserveantibiotika von der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V – Nicht abschließende Liste von multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern und Kriterien zur Einordnung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum. Version 2. 01.02.2024.

Es wurden Auswertungen der klinischen pivotalen Phase-III-Studie ALLIUM, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Cefepim/Enmetazobactam bei Patienten und Patienten mit komplizierten Harnwegsinfekten untersucht wurde, vorgelegt. Im Verumarm der Studie wurden gute Wirksamkeitsraten bei komplizierten Harnwegsinfekten mit *E. coli* als auslösendem Erreger gezeigt. Im Rahmen Antrags auf Reservestatus nach § 35a Abs. 1c SGB V wurde eine weitere Analyse von Patientinnen und Patienten der Studie ALLIUM mit *Enterobacterales*, 3GCR als auslösenden Erregern, eingereicht. Auch die Wirksamkeitsraten von Cefepim/Enmetazobactam bei Infektionen mit *E. coli*, 3GCR werden als ausreichend erachtet. Es wird daher eine auszeichnende klinische Wirksamkeit (Kriterium 1.2.2) von Cefepim/Enmetazobactam bei komplizierten Harnwegsinfektionen mit *E. coli*, 3GCR angeleitet.

Entsprechend der Indikatorliste des RKI müssen für die zugelassenen Indikationen in Verbindung mit relevanten multiresistenten Erregern keine oder nur limitierte klinisch gleichwertige Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

Die Empfehlungen der S2k-Leitlinie *Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen*² werden zugrunde gelegt. Da Cefepim/Enmetazobactam als Reserveantibiotikum sehr restriktiv eingesetzt werden soll, wird davon ausgegangen, dass Cefepim/Enmetazobactam primär in der gezielten Therapie Anwendung findet. Für die gezielte Therapie von komplizierten Harnwegsinfektionen durch *E. coli*, 3GCR kommen unter der Berücksichtigung der o.g. Leitlinienempfehlungen Cephalosporin/Betalaktamaseinhibitor-Kombinationen (Ceftolozan/Tazobactam; Ceftazidim/Avibactam), Carbapeneme und nachrangig Fosfomycin infrage. Weitere Therapieoptionen, für die derzeit noch keine spezifischen Leitlinienempfehlungen vorliegen, können Cefiderocol, Imipenem/Cilastatin/Relebactam und Meropenem/Vaborbactam darstellen. Diese Wirkstoffe sind zugelassen für die Anwendung bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte alternative Behandlungsoptionen vorhanden sind.

Auch wenn somit mehrere Optionen zur Behandlung der komplizierter Harnwegsinfektionen durch *E. coli*, 3GCR vorhanden sind, wird der Umfang der Therapiealternativen als grundsätzlich eingeschränkt eingeschätzt. Die Therapieoptionen bei komplizierten Harnwegsinfektionen mit *E. coli*, 3GCR werden als limitiert eingeschätzt – Kriterium 2.1 der Indikatorliste des RKI ist somit ebenfalls erfüllt.

Die tatbestandliche Voraussetzung, dass der Einsatz des Antibiotikums einer strengen Indikationsstellung unterliegt, wird nach derzeitiger Einschätzung durch den Hinweis „Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind zu beachten“ aus der Fachinformation nicht in ausreichendem Maße erfüllt.

Dies steht einer Stattgabe des Antrags auf Freistellung wegen Reservestatus gemäß § 35a Abs. 1c SGB V nicht entgegen. Der Gemeinsame Bundesausschuss behält sich jedoch vor, im Beschluss nach § 35a Absatz 3 SGB V weitergehende Festlegungen an die Anforderungen einer qualitätsgesicherten Anwendung zur Erfüllung des Kriteriums einer strengen Indikationsstellung zu treffen.

Dem Antrag war daher stattzugeben.

² https://register.awmf.org/assets/guidelines/082-006l_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08-abgelaufen.pdf

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V ist bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschuss am 13. Februar 2024 eingegangen.

Der Antrag wurde in der vom Unterausschuss Arzneimittel eingesetzten Arbeitsgruppe „§ 35a SGB V“ in den Sitzungen am 3. April 2024 und am 16. April 2024 beraten.

In seiner Sitzung am 23. April 2024 hat der Unterausschuss „Arzneimittel“ den Antrag abschließend beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Berlin, den 2. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken