



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Eravacyclin

Vom 19. Januar 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	10
4.	Verfahrensablauf.....	10
5.	Beschluss	12
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	17
B.	Bewertungsverfahren	18
1.	Bewertungsgrundlagen	18
2.	Bewertungsentscheidung.....	22
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	23
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	24
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	28
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	29
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	29
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	30
5.1	Stellungnahme der Betroffenen Firma (Paion).....	30
5.2	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	31
5.3	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH	36
5.4	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH	41

5.5	Stellungnahme des vfa	48
D.	Anlagen	51
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	51

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat den pharmazeutischen Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V (medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie) 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).

Hat der Gemeinsame Bundesausschuss eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht zu bewerten.

Bei dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V hat der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 35a Absatz 1c Satz 8 SGB V Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Reserveantibiotikums unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Resistenzsituation festzulegen. Der Gemeinsame Bundesausschuss kann gemäß 5. Kapitel § 20 Absatz 6 Satz 3 Verfo zur Gewährleistung einer strengen Indikationsstellung für die Anwendung des Antibiotikums einschränkende Anforderungen festlegen, wenn dies für den Erhalt des Reservestatus des Arzneimittels erforderlich ist. Zu diesen Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Reserveantibiotikums holt er eine Stellungnahme beim Robert Koch-Institut ein, die im Einvernehmen mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zu erstellen ist.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung unter Berücksichtigung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung nach § 35a Absatz 1c Satz 8 SGB V innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat mit Beschluss vom 21. April 2022 entschieden, dass der pharmazeutische Unternehmer im Nutzenbewertungsverfahren für das Arzneimittel Xerava mit dem Wirkstoff Eravacyclin von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V freigestellt wird, da es sich bei dem Arzneimittel Xerava mit dem Wirkstoff Eravacyclin zur Behandlung komplizierter intraabdominaler Infektionen um ein Reserveantibiotikum i.S.d. § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V handelt.

Der Wirkstoff Eravacyclin wurde am 1. August 2022 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Auf den am 4. Mai 2021 eingegangenen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen Reserveantibiotikastatus gemäß § 35a Absatz 1c SGB V hat der G-BA das Antragsverfahren mit Beschluss vom 17. Juni 2021 ausgesetzt. Dies hatte zur Folge, dass die Pflicht zur Übermittlung des Dossiers nach 5. Kapitel § 11 Verfo zeitlich befristet ausgesetzt wurde. Die Aussetzung

endete drei Monate nach Inkrafttreten der auf Grundlage des § 35a Absatz 1c Satz 4 SGB V angepassten Verfahrensordnung des G-BA (VerfO), Beschluss vom 1. April 2021, Inkrafttreten 3. August 2021 (Banz AT 02.08.2021 B2), und nach Veröffentlichung der vom Robert-Koch-Institut (RKI) im Einvernehmen mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bestimmten Kriterien zur Einordnung als Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 5 SGB V. Der pharmazeutische Unternehmer wurde verpflichtet, spätestens mit Ablauf des Tages an dem die Aussetzung endet, eine Antragsbegründung nach Maßgabe der angepassten Regelungen in der VerfO auf Grundlage der Kriterien des RKI nach § 35a Absatz 1c Satz 5 SGB V einzureichen. Mit Schreiben vom 3. August 2021 forderte der G-BA in Konkretisierung des Bescheides vom 17. Juni 2021 den pharmazeutischen Unternehmer auf, seinen Freistellungsantrag bis spätestens zum Ablauf des Tages, an dem die Aussetzung endet, verbindlich zu bestätigen und diesen bis spätestens zum 31. Januar 2022 weitergehend zu begründen. Im Anschluss an die verbindliche Antragsbestätigung vom 28. Oktober 2021 begründete der pharmazeutische Unternehmer mit Schreiben vom 28. Januar 2022 seinen Antrag. Bei Einreichung der Antragsbegründung wurde entsprechend Aussetzungsbeschluss vom 17. Juni 2021 Wiedereinsetzung in den vorigen Stand mit Wirkung für den Zeitpunkt der erstmaligen Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V gewährt.

Mit Beschluss vom 21. April 2022 über die Freistellung gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V wurde der pharmazeutische Unternehmer aufgefordert, bis zum 1. August 2022 ein Dossier beim G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 3 VerfO einzureichen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 28. Juli 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht. In diesem hat er Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 1, 4 und 5 SGB V sowie zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Reserveantibiotikums unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Resistenzsituation (5. Kapitel VerfO Anlage II.1 Abschnitt 1.4) vorgelegt. Das Bewertungsverfahren begann am 1. August 2022.

Hat der Gemeinsame Bundesausschuss eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht zu bewerten. Bei dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V hat der Gemeinsame Bundesausschuss Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Reserveantibiotikums unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Resistenzsituation festzulegen.

Ein Entwurf der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung des Reserveantibiotikums wurde dem Robert Koch-Institut zur Stellungnahme im Einvernehmen mit dem BfArM gemäß § 35a Absatz 1c SGB V zur Verfügung gestellt.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt.

Der Entwurf der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung sowie die im Einvernehmen mit dem BfArM erstellte Stellungnahme des RKI wurde zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, des vom G-BA unter Berücksichtigung der Stellungnahme des RKI/BfArM erstellten Entwurfs der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G22-26) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Eravacyclin (Xerava) gemäß Fachinformation

Xerava wird angewendet zur Behandlung komplizierter intraabdominaler Infektionen (cIAI) bei Erwachsenen.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Januar 2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Der Zusatznutzen von Eravacyclin wird wie folgt bewertet:

Erwachsene mit komplizierten intraabdominalen Infektionen (cIAI)

Der Zusatznutzen gilt als belegt.

Begründung:

Für das Arzneimittel Xerava mit dem Wirkstoff Eravacyclin wurde mit Beschluss vom 21. April 2022 eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V erteilt, da es sich um ein Reserveantibiotikum i.S.d. § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V handelt.

Hat der Gemeinsame Bundesausschuss eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht zu bewerten.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Eravacyclin wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung komplizierter intraabdominaler Infektionen (cIAI).

Der Zusatznutzen von Eravacyclin wird wie folgt bewertet:

Erwachsene mit komplizierten intraabdominalen Infektionen (cIAI)

Der Zusatznutzen gilt als belegt.

Für das Arzneimittel Xerava mit dem Wirkstoff Eravacyclin wurde mit Beschluss vom 21. April 2022 eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V erteilt, da es sich um ein Reserveantibiotikum i.S.d. § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V handelt.

Hat der Gemeinsame Bundesausschuss eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des

Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht zu bewerten.

Bei dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V hat der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 35a Absatz 1c Satz 8 SGB V Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Reserveantibiotikums unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Resistenzsituation festgelegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die Herleitung der Patientenzahlen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist mit größeren Unsicherheiten behaftet. Da aus den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung für Eravacyclin der restriktive Einsatz folgt, und andererseits für grampositive Erreger (insbesondere MRSA) weitere alternative Therapieoptionen zur Verfügung stehen, ergibt sich ein Einsatz überwiegend für Infektionen mit gramnegativen Erregern. Dadurch ist annähernd eine analoge Berechnung der Patientenzahlen wie im Beschluss zu Cefiderocol (Beschluss des G-BA vom 5. Mai 2022) im Anwendungsgebiet „Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, bei denen nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen“ möglich. Daher werden für die Darstellung der Patientenzahlen des Anwendungsgebiets Eravacyclin die Angaben aus dem Beschluss zu Cefiderocol zugrunde gelegt.

Die Berechnung erfolgte dort über zwei unterschiedliche Ansätze auf Basis von Daten des RKI bzw. der KISS (Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System)-Erregersurveillance, jeweils für das Jahr 2019. Auch diese Patientenzahlen sind insgesamt als unsicher zu bewerten. Aufgrund des gegenüber Cefiderocol eingeschränkten Anwendungsgebietes von Eravacyclin (nur komplizierte intraabdominelle Infektionen) besteht eine zusätzliche Unsicherheit.

Insbesondere vor dem Hintergrund des restriktiven Einsatzes von Eravacyclin im Rahmen der qualitätsgesicherten Anwendung als Reserveantibiotikum kann sich insgesamt eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Bei dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V hat der Gemeinsame Bundesausschuss Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Reserveantibiotikums unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Resistenzsituation festzulegen. Den Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung liegt der vom Gemeinsamen Bundesausschuss erstellte Entwurf und die Stellungnahme des Robert Koch-Instituts, die im Einvernehmen mit dem BfArM erstellt wurde, zugrunde. Die im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen wurden berücksichtigt.

Zu den Hinweisen zur Anwendung

Es wird auf die Vorgaben der Zulassung verwiesen.

Die Anforderung, dass Eravacyclin nur dann zur Behandlung von den im Anwendungsgebiet genannten Infektionen angewendet werden darf, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, wird im Rahmen der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im vorliegenden Beschluss bestimmt, um die strenge Indikationsstellung für alle Anwendungsgebiete gemäß § 35a Absatz 1c SGB V sicherzustellen.

Die qualifizierte Rücksprache erfolgt entsprechend der Fachexpertise mit einer/einem Fachärztin/Facharzt im Bereich Infektiologie (Innere Medizin und Infektiologie¹, Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie oder Zusatzbezeichnung Infektiologie) oder, bei Nichtverfügbarkeit, mit einer/einem Fachärztin/Facharzt aus anderen Fachrichtungen, die/der angemessenen Erfahrung in der Behandlung von Infektionskrankheiten mit multiresistenten Erregern haben muss.

Zu den Hinweisen zum Erregernachweis

Grundsätzlich ist Eravacyclin nicht im Rahmen einer kalkulierten (empirischen) Therapie anzuwenden. Die strenge Indikationsstellung als Reserveantibiotikums setzt die Kenntnis des Erregers voraus. Auch in den genannten Ausnahmefällen ist die Infektion mit einem multiresistenten Erreger der Erregerliste des RKI zumindest wahrscheinlich. Sollte sich im Rahmen des Erregernachweises ergeben, dass der Erreger gegen andere Antibiotika (ohne Reservestatus) eine Sensibilität aufweist, ist die Therapie entsprechend zu deeskalieren, um eine nicht notwendige Verwendung des Reserveantibiotikums zu vermeiden. Eine empirische Therapie mit Eravacyclin sollte so kurz wie möglich erfolgen.

Zu den Hinweisen zur Durchführung

Zur Umsetzung der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung ist es notwendig, dass sie in den klinikinternen Regelungen/Prozessen Berücksichtigung finden.

Für die Integration in die Prozesse ist die jeweilige Arzneimittelkommission zuständig. Für die Umsetzung kommen evidenzbasiert insbesondere Antibiotic-Stewardship-Teams (siehe S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus, Update 2018) in Frage.

Gemäß § 23 Abs. 4 Infektionsschutzgesetz führt die Behandlungseinrichtung verpflichtend eine Verbrauchs- und Resistenzsurveillance durch, wobei keine Vorgabe der zu verwendenden Systeme besteht. Im Hinblick auf die zukünftige Beurteilung der Resistenz- und Verbrauchssituation ist die Verwendung eines einheitlichen Systems notwendig. Die Systeme ARS, AVS und ARVIA des RKI aggregieren deutschlandweit Daten zu Antibiotikaresistenzen und -Verbrauch. ARS bildet zudem die Grundlage für die Beteiligung Deutschlands an internationalen Surveillance-Systemen.² Aus diesem Grund soll die Teilnahme der Kliniken, in denen Eravacyclin angewendet wird, an diesen Systemen angestrebt werden.

Sollte bisher keine Teilnahme erfolgen, so ist zumindest für das Reserveantibiotikum Eravacyclin die Meldung der Daten an die genannten Systeme vorzunehmen.

Hierfür wird eine Übergangsfrist bis 1. Januar 2024 als angemessen angesehen.

Bis zu einer Teilnahme an den genannten Systemen ist die Verbrauchs- und Resistenzsituation über die bestehenden Systeme zu gewährleisten.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2023).

Eravacyclin ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur als Klinikpackung abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach derzeit nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen

¹ Die Weiterbildung zur/zum Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Infektiologie wurde 2021 in die Musterweiterbildungsordnung der Bundesärztekammer aufgenommen.

² Informationen unter <https://ars.rki.de/>.

keine Rabatte nach § 130 bzw. § 130a SGB V an. Der Berechnung wird – abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe – der Einkaufspreis der Klinikpackung zzgl. des Mehrwertsteuersatzes von 19 % zu Grunde gelegt.

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung zzgl. Mehrwertsteuer berechnet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Eravacyclin	2 x täglich	4 - 14	1	4 - 14

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Es wurden die in der Fachinformation empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener liegt demnach bei 77 kg.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Eravacyclin	1 mg / kg KG = 77 mg	77 mg	2 x 100 mg	4 - 14	8 x 100 mg – 28 x 100 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Taxe-Klinik-EK)	Mehrwertsteuer (19%)	Kosten des Arzneimittels
Zu bewertendes Arzneimittel				
Eravacyclin 100 mg	10 PKI	1 250,00 €	237,50 €	1 487,50 €
Abkürzungen: PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung				

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei Antibiotika- und Virustatika-haltigen Infusionslösungen von maximal 39 € pro applikationsfertige Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Eravacyclin eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

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

Am 29. Juli 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Eravacyclin beim G-BA eingereicht.

Der Entwurf der Anforderungen an eine Qualitätsgesicherte Anwendung des G-BA wurde am 1. November 2022 zusammen mit der Stellungnahme des Robert Koch-Instituts und der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Dezember 2022 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Januar 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	31. August 2022 19. Oktober 2022	Beratung zum Entwurf der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2022	Entwurf der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung; Benachrichtigung des RKI und des BfArM
Unterausschuss Arzneimittel	25. Oktober 2022	Entwurf der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung unter Berücksichtigung der Stellungnahme des Robert-Koch-Instituts
AG § 35a	30. November 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Dezember 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Dezember 2022 4. Januar 2023	Beratung über die Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Januar 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Januar 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Januar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Eravacyclin (komplizierte intraabdominale Infektionen (cIAI))

Vom 19. Januar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 5. Januar 2023 (BAnz AT 07.02.2023 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Eravacyclin wie folgt ergänzt:

Eravacyclin

Beschluss vom: 19. Januar 2023

In Kraft getreten am: 19. Januar 2023

BAnz AT 17.02.2023 B5

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. September 2018):

Xerava wird angewendet zur Behandlung komplizierter intraabdominaler Infektionen (cIAI) bei Erwachsenen.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Januar 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Für das Arzneimittel Xerava mit dem Wirkstoff Eravacyclin wurde mit Beschluss vom 21. April 2022 eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V erteilt, da es sich um ein Reserveantibiotikum i.S.d. § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V handelt. Hat der Gemeinsame Bundesausschuss eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht zu bewerten. Bei dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V hat der Gemeinsame Bundesausschuss Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Reserveantibiotikums unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Resistenzsituation festzulegen.

Erwachsene mit komplizierten intraabdominalen Infektionen (cIAI)

Zusatznutzen von Eravacyclin:

Der Zusatznutzen gilt als belegt.

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit komplizierten intraabdominalen Infektionen (cIAI)

ca. 2 600 – 6 600 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Hinweise zur Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Xerava (Wirkstoff: Eravacyclin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 05.12.2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xerava-epar-product-information_de.pdf

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Eravacyclin gelten für die zum Stand Juli 2022 zugelassenen Anwendungsgebiete.

Eravacyclin darf nur zur Behandlung komplizierter intraabdominaler Infektionen (cIAI) bei Erwachsenen angewendet werden, wenn der Nachweis oder in Ausnahmefällen der dringende Verdacht besteht, dass die Infektion durch multiresistente Erreger der Erregerliste des RKI verursacht ist sowie nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (siehe auch Hinweise zum Erregernachweis).

Vor dem Einsatz von Eravacyclin ist mit einer/einem Fachärztin/Facharzt mit Zusatzbezeichnung Infektiologie, einer/einem Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Infektiologie, oder einer/einem Fachärztin/Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie Rücksprache zu halten. Bei Nichtverfügbarkeit der genannten Facharztgruppen zum Zeitpunkt des Einsatzes ist die Rücksprache mit einer/einem Fachärztin/Facharzt, die/der angemessenen Erfahrung in der Behandlung von Infektionskrankheiten mit multiresistenten Erregern hat, zu halten.

Schwere und gelegentlich tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen sind möglich und wurden mit anderen Antibiotika der Tetracyclin-Klasse berichtet. Im Falle eines Auftretens von Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Behandlung mit Eravacyclin sofort eingestellt und entsprechende Notfallmaßnahmen müssen eingeleitet werden.

Hinweise zum Erregernachweis

Das Reserveantibiotikum darf nur im Rahmen einer gezielten Therapie eingesetzt werden. Vor der Anwendung ist grundsätzlich der ursächliche Erreger sowie eine Erregersensibilität über eine mikrobiologische Diagnostik von geeignetem klinischem Material nachzuweisen.

Eine kalkulierte (empirische) Anwendung von Eravacyclin 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 Infektion und dringendem Verdacht, dass die Infektion durch multiresistente Erreger der Erregerliste des RKI, soweit eine Empfindlichkeit gegenüber Eravacyclin zu erwarten ist, verursacht ist. Die Probengewinnung zum Erregernachweis hat vor Therapiebeginn zu erfolgen. Die kalkulierte Therapie ist in der Regel nach maximal 72 Stunden, bei vorliegendem Antibiogramm, falls notwendig, anzupassen.

Eravacyclin darf nicht angewendet werden, sofern der Erreger eine Sensibilität gegenüber anderen Antibiotika (ohne Reservestatus) aufweist, es sei denn, andere Antibiotika können nicht angewendet werden, beispielsweise wegen Kontraindikationen oder zu erwartender schwerer Komplikationen.

Hinweise zur Durchführung

Die aktuellen Leitlinien der AWMF und medizinischen, ggf. auch internationalen Fachgesellschaften für die angemessene Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen. Des Weiteren ist auf die aufgeführten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Eravacyclin in den lokal verfügbaren Behandlungsleitlinien und Regelungen der Maßnahmen zum restriktiven Antibiotikaeinsatz zu verweisen.

Die genannten Vorgaben sind im Rahmen von Regelungen der Arzneimittelkommission des Krankenhauses umzusetzen. Die Durchführung sollte insbesondere im Rahmen des hausinternen Antibiotic-Stewardship-Programms (ABS)¹ erfolgen.

Die Behandlungseinrichtung oder Klinik muss eine lokale Freigaberegelung für den Einsatz von Eravacyclin in der jeweiligen Behandlungseinrichtung vorsehen.

Die Restriktionsmaßnahmen sind schriftlich zu formulieren und zu erläutern.

Die Verbrauchs- und Resistenzsurveillance gemäß § 23 Abs. 4 Infektionsschutzgesetz ist umzusetzen. Diese soll über die Teilnahme an den Systemen AVS (Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance) und ARS (Antibiotika-Resistenz-Surveillance) bzw. ARVIA (ARS und AVS – Integrierte Analyse) erfolgen.

Die Meldung der Verbrauchs- und Resistenzdaten zu Eravacyclin an die genannten Systeme soll bis spätestens 01. Januar 2024 gewährleistet sein.

Bis zu einer Teilnahme an den genannten Systemen ist die Verbrauchs- und Resistenzsituation über die bestehenden Systeme zu gewährleisten.

Die Grundsätze der Antibiotika-Therapie der Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie (ART) beim Robert Koch-Institut sind zu beachten (letzter Zugriff: 05.12.2022):

<https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ART/Links/Grundsaeetze-der-Therapie.html>

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit komplizierten intraabdominalen Infektionen (cIAI)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Eravacyclin	1 487,50 € - 4 462,50 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Behandlungstag	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Eravacyclin	Zuschlag für die Herstellung einer antibiotika- und virustatikahaltigen Infusionslösung	39 €	2	8 – 28	312 € - 1 092 €

¹ Siehe S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus, Update 2018: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-001l_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02.pdf

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Eravacyclin eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Eravacyclin für komplizierte intraabdominale Infektionen (cIAI) eingesetzt werden können:

Erwachsene mit komplizierten intraabdominalen Infektionen (cIAI)

Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Januar 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Januar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 17.02.2023 B5

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Eravacyclin zur Behandlung komplizierter intraabdominaler Infektionen ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. Juli 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Eravacyclin eingereicht.

Der G-BA hat ein Entwurf der Anforderungen an eine Qualitätsgesicherte Anwendung (siehe Abschnitt 1.1) erstellt, der dem RKI und BfArM zur Stellungnahme gemäß § 35a Absatz 1c Satz 9 zur Verfügung gestellt wurde.

Die Stellungnahme des RKI, die im Einvernehmen mit dem BfArM erstellt wurde, der angepasste Entwurf der Anforderungen an eine Qualitätsgesicherte Anwendung und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. November 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

1.1 Entwurf der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

für Reserveantibiotika nach § 35a Absatz 1c SGB V

Wirkstoff: Eravacyclin

Versand an RKI und BfArM: 6. September 2021

Eravacyclin

Zugelassene Anwendungsgebiete – (Stand August 2022)

Xerava wird angewendet zur Behandlung komplizierter intraabdominaler Infektionen (cIAI) bei Erwachsenen.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat den pharmazeutischen Unternehmer von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V (medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie) 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).

Hat der Gemeinsame Bundesausschuss eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht zu bewerten.

Bei dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V hat der Gemeinsame Bundesausschuss Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Reserveantibiotikums unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Resistenzsituation festzulegen. Dazu holt er eine Stellungnahme beim Robert Koch-Institut ein, die im Einvernehmen mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zu erstellen ist

Verfahrensablauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat mit Beschluss vom 21. April 2022 entschieden, dass der pharmazeutische Unternehmer im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Eravacyclin von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V freigestellt wird. Bei Eravacyclin handelt es sich um ein Reserveantibiotikum i.S.d § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V.

Das Verfahren der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V startete am 1. August 2022. Der pharmazeutische Unternehmer hat das erforderliche Dossier nach § 35a SGB V dem G-BA zum 29. Juli 2022 vorgelegt.

Der Entwurf der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung wurde dem Robert-Koch-Institut zur Stellungnahme in Einvernehmen mit BfArM gemäß § 35a Absatz 1c SGB V zur Verfügung gestellt.

Der Entwurf der der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung sowie die Stellungnahme des RKI wird zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG dem gesetzlichen Stellungnahmeverfahren gemäß 5. Kapitel § 19 Verfo zugänglich gemacht.

2. Entwurf der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Resistenzsituation

Hinweise zur Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Xerava (Wirkstoff: Eravacyclin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25.08.2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xerava-epar-product-information_de.pdf

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Eravacyclin gelten für die zum Stand Juli 2022 zugelassenen Anwendungsgebiete.

Eravacyclin darf nur zur Behandlung komplizierter intraabdominaler Infektionen (cIAI) bei Erwachsenen angewendet werden, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.

Vor dem Einsatz von Eravacyclin ist mit einer/einem Fachärztin/Facharzt mit Zusatzbezeichnung Infektiologie, einer/einem Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Infektiologie, oder einer/einem Fachärztin/Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie Rücksprache zu halten. Bei Nichtverfügbarkeit der genannten Facharztgruppen zum Zeitpunkt des Einsatzes ist die Rücksprache mit einer/einem Fachärztin/Facharzt, die/der angemessenen Erfahrung in der Behandlung von Infektionskrankheiten mit multiresistenten Erregern hat, zu halten.

Schwere und gelegentlich tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen sind möglich und wurden mit anderen Antibiotika der Tetracyclin-Klasse berichtet. Im Falle eines Auftretens von Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Behandlung mit Eravacyclin sofort eingestellt und entsprechende Notfallmaßnahmen müssen eingeleitet werden.

Hinweise zum Erregernachweis

Das Reserveantibiotikum darf nur im Rahmen einer gezielten Therapie eingesetzt werden. Vor der Anwendung ist grundsätzlich der ursächliche Erreger sowie eine Erregersensibilität über eine mikrobiologische Diagnostik von geeignetem klinischem Material nachzuweisen.

Eine kalkulierte (empirische) Anwendung von Eravacyclin 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 Infektion und dringendem Verdacht, dass die Infektion durch multiresistente aerobe gramnegative Erreger verursacht ist. Die Probengewinnung zum Erregernachweis hat vor Therapiebeginn zu erfolgen. Die kalkulierte Therapie ist in der Regel nach maximal 72 Stunden, bei vorliegendem Antibiogramm, falls notwendig, anzupassen.

Eravacyclin darf nicht angewendet werden, sofern der Erreger eine Sensibilität gegenüber anderen Antibiotika (ohne Reservestatus) aufweist, es sei denn, andere Antibiotika können nicht angewendet werden, beispielsweise wegen Kontraindikationen oder zu erwartender schwerer Komplikationen.

Hinweise zur Durchführung

Die aktuellen Leitlinien der AWMF und medizinischen, ggf. auch internationalen Fachgesellschaften für die angemessene Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen. Des Weiteren ist auf die aufgeführten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Eravacyclin in den lokal verfügbaren Behandlungsleitlinien und Regelungen der Maßnahmen zum restriktiven Antibiotikaeinsatz zu verweisen.

Die genannten Vorgaben sind im Rahmen von Regelungen der Arzneimittel-kommission des Krankenhauses umzusetzen. Die Durchführung sollte insbesondere im Rahmen des hausinternen Antibiotic-Stewardship-Programms (ABS)¹ erfolgen.

Die Behandlungseinrichtung oder Klinik muss eine lokale Freigaberegelung für den Einsatz von Eravacyclin in der jeweiligen Behandlungseinrichtung vorsehen.

Die Restriktionsmaßnahmen sind schriftlich zu formulieren und zu erläutern.

Die Verbrauchs- und Resistenzsurveillance gemäß § 23 Abs. 4 Infektionsschutzgesetz ist umzusetzen. Diese soll über die Teilnahme an den Systemen AVS (Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance) und ARS (Antibiotika-Resistenz-Surveillance) bzw. ARVIA (ARS und AVS – Integrierte Analyse) erfolgen.

Option A	Option B
Die Meldung der Verbrauchs- und Resistenzdaten zu Eravacyclin an die genannten Systeme soll bis spätestens 01.01.2024 gewährleistet sein.	Die Meldung der Verbrauchs- und Resistenzdaten zu Eravacyclin sowie die zur Einschätzung des angemessenen Einsatzes und möglicher Auswirkungen auf die Resistenzsituation von Eravacyclin (5. Kapitel § 15a Absatz 6 der VerFO des G-BA) erforderlichen Verbrauchs- und Resistenzdaten der im vorliegenden AWG verwendeten sonstigen Last-line Antibiotikagruppen/Antibiotika (Carbapeneme, Drittgenerations-Cephalosporine, Chinolone, Colistin und Tigecyclin) an die genannten Systeme soll bis spätestens 01.01.2024 gewährleistet sein.

Die Grundsätze der Antibiotika-Therapie der Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie (ART) beim Robert Koch-Institut sind zu beachten (letzter Zugriff: 05.05.2022):

<https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ART/Links/Grundsaeetze-der-Therapie.html>

¹ Siehe S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus, Update 2018: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-001l_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02.pdf

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Eravacyclin (Reserveantibiotikum: Komplizierte intraabdominale Infektionen)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Eravacyclin (Reserveantibiotikum: Komplizierte intraabdominale Infektionen (cIAI))

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Eravacyclin
- **Handelsname:** Xerava
- **Therapeutisches Gebiet:** Komplizierte intraabdominale Infektionen (cIAI) (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** PAION Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.11.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.11.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Januar 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c SGB V
Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-08-01-D-859)

Modul 1

(PDF 321,97 kB)

Modul 2

(PDF 290,96 kB)

Modul 3

(PDF 916,44 kB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.11.2022 veröffentlicht:

Bewertung der Therapiezahlen und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 441,48 kB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Eravacyclin (Reserveantibiotikum: Komplizierte intraabdominale Infektionen
Entwurf der Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

(PDF 130,35 kB)

**Kommentierte Stellungnahme des Robert Koch-Institut im Einvernehmen mit den Bundesinstituts für Arzneimittel
und Medizinprodukte**

(PDF 139,36 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2022
 - Mündliche Anhörung: 05.12.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 28.11.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossinummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.11.2022** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Eravacyclin - 2022-08-01-D-859*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 05.12.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 28.11.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossinummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Januar 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Eravacyclin (Reserveantibiotikum: Komplizierte intraabdominale Infektionen)
Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 5. Dezember 2022 um 11:45 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Eravacyclin**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Paion	-
MSD Sharp & Dohme GmbH	15.11.2022
GlaxoSmithKline GmbH	21.11.2022
Pfizer Pharma GmbH	22.11.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.11.2022

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Frau Yearley	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Zeier	ja	nein	nein	nein	nein	ja
GlaxoSmithKline GmbH						
Herr Fischer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Weller	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Pfizer Pharma GmbH						
Frau Schweizer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Rauchensteiner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Betroffenen Firma (Paion)

Datum	
Stellungnahme zu	
Stellungnahme von	

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	15. November 2022
Stellungnahme zu	Eravacyclin / Xerava®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>MSD Sharp & Dohme GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Arzneimittel in der Indikation bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete, und nimmt im Verfahren zu Eravacyclin wie folgt Stellung.</p> <p>Am 01. November 2022 veröffentlichte der G-BA auf seiner Webseite im Rahmen der frühen Nutzenbewertung die Dossierbewertung zu Eravacyclin (Komplizierte intraabdominale Infektionen (cIAI) (Infektionskrankheiten)) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [1].</p> <p>Der pU reichte im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ein Nutzendossier für das Anwendungsgebiet ein:</p> <p>„Eravacyclin ist zugelassen zur Behandlung komplizierter intraabdominaler Infektionen (cIAI) bei Erwachsenen.</p> <p>Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen [2].“</p>	<p>Anwendungsgebiet des Beschlusses:</p> <p>Xerava wird angewendet zur Behandlung komplizierter intraabdominaler Infektionen (cIAI) bei Erwachsenen. Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

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>Zu Schritt 1: Fälle mit cIAI in stationärer Behandlung im Jahr 2020 mit einer Aufenthaltsdauer ≥ 4 Tage</p> <p>Das IQWiG merkt zu Schritt 1 bei der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an [1]:</p> <p>„Zudem führen die vom pU herangezogenen ICD-10-GM-Codes zur Identifikation der Patientinnen und Patienten, die an einer cIAI erkrankt sind, teilweise zu Unsicherheit bei der Fallzahlschätzung. Beispielsweise könnte der aufgeführte ICD-10-GM-Code K81.0 auch bei nicht komplizierten IAI kodiert werden.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>MSD erachtet das Vorgehen des pU als sachgerecht, da eine spezifische Erfassung der komplizierten Cholezystitiden anhand der Einzeldarstellung des ICD-GM-10 K81 Klassifikation nicht möglich ist. Ein spezifischer Code zur ausschließlichen Erfassung der komplizierten Cholezystitiden existiert nicht, wodurch eine Annäherung unter anderem über den angegebenen K81.0 Code erfolgt.</p>	<p>Die Herleitung der Patientenzahlen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist mit größeren Unsicherheiten behaftet. Da aus den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung für Eravacyclin der restriktive Einsatz folgt, und andererseits für grampositive Erreger (insbesondere MRSA) weitere alternative Therapieoptionen zur Verfügung stehen, ergibt sich ein Einsatz überwiegend für Infektionen mit gramnegativen Erregern. Dadurch ist annähernd eine analoge Berechnung der Patientenzahlen wie im Beschluss zu Cefiderocol (Beschluss des G-BA vom 5. Mai 2022) im Anwendungsgebiet „Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, bei denen nur begrenzte</p>

Stellungnehmer: MSD

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)
		Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen“ möglich. Daher werden für die Darstellung der Patientenzahlen des Anwendungsgebiets Eravacyclin die Angaben aus dem Beschluss zu Cefiderocol zugrunde gelegt.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022). Eravacyclin (komplizierte intraabdominelle Infektionen) - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1c SGB V. Dossierbewertung. Stand: 27.11.2022. [Zugriff. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5954/2022-08-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Eravacyclin_D-859.pdf].
2. European Medicines Agency (EMA) (2021). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Xerava. Stand: 19.08.2021. [Zugriff: 07.11.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xerava-epar-product-information_de.pdf.

5.3 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH

Datum	21. November 2022
Stellungnahme zu	Eravacyclin/Xerava®
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01. November 2022 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V, § 35a Abs. 1c Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Eravacyclin zur Behandlung von komplizierten intraabdominale Infektionen (cIAI) (Infektionskrankheiten).</p> <p>Der G-BA hat mit Beschluss vom 21. April 2022 entschieden, dass der pharmazeutische Unternehmer im Nutzenbewertungsverfahren zu den Wirkstoff Eravacyclin von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V freigestellt wird. Bei Xerava® (Eravacyclin) handelt es sich um ein Reserveantibiotikum.</p> <p>Der G-BA hat im Mai 2019 GSK, zusammen mit anderen forschenden Pharmaunternehmen und externen Experten zu einem Antibiotika Workshop eingeladen, in dem u.a. die Problematik der Nutzenbewertung von neuen Antibiotika diskutiert wurden. GSK Deutschland plant ein neues Antibiotikum zur Behandlung von multiresistenten Erregern bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen auf den Markt zu bringen. Für dieses neue Antibiotikum plant GSK ebenfalls die Beantragung der Freistellung von der Nutzenbewertung und Einordnung als Reserveantibiotikum mit Reservestatus. Insofern ist GSK von der Nutzenbewertung von Eravacyclin betroffen und nimmt hierzu nachfolgend Stellung.</p>	<p>Für das Arzneimittel Xerava mit dem Wirkstoff Eravacyclin wurde mit Beschluss vom 21. April 2022 eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V erteilt, da es sich um ein Reserveantibiotikum i.S.d. § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V handelt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

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,4 „Hinweise zum Erreger nachweis“	<p>Anmerkung:</p> <p>Das Diktat: <i>„Eravacyclin darf nicht angewendet werden, sofern der Erreger eine Sensibilität gegenüber anderen Antibiotika (ohne Reservestatus) aufweist, es sei denn, andere Antibiotika können nicht angewendet werden, beispielsweise wegen Kontraindikationen oder zu erwartender schwerer Komplikationen.“</i> und insbesondere der Zusatz <i>„(ohne Reservestatus)“</i> berücksichtigt so nicht, dass schon vor der Einführung der offiziellen Einordnung neuer Substanzen als „Reserveantibiotikum mit Reservestatus“ im klinischen Alltag einige Antibiotika als Reserveantibiotika, im Fachjargon „Panzerschrank-Antibiotika“, eingestuft wurden.</p> <p>Diese herkömmlichen Reserveantibiotika, z.B. Carbapeneme werden seit Jahren ebenfalls nur bei Infektionen mit Bakterien eingesetzt, die gegen die gängigen Antibiotika resistent sind oder wenn bei sehr schweren Infektionen eine Wirkung gesichert sein muss.</p> <p>Da diese „Panzerschrank-Antibiotika“ nicht den hier geforderten „Reservestatus“ tragen, wären sie im Rahmen dieser Vorgabe gleichwertig mit allen Erstlinien-Antibiotika anzusehen.</p> <p>Mit dem dadurch implizierten Einsatz eines „Reserveantibiotikums mit Reservestatus“ erst wenn der Erreger auch gegen</p>	<p>Grundsätzlich ist Eravacyclin nicht im Rahmen einer kalkulierten (empirischen) Therapie anzuwenden. Die strenge Indikationsstellung als Reserveantibiotikums setzt die Kenntnis des Erregers voraus. Auch in den genannten Ausnahmefällen ist die Infektion mit einem multiresistenten Erreger der Erregerliste des RKI zumindest wahrscheinlich. Sollte sich im Rahmen des Erregernachweises ergeben, dass der Erreger gegen andere Antibiotika (ohne Reservestatus) eine Sensibilität aufweist, ist die</p>

Stellungnehmer: GSK

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>herkömmliche Panzerschrank- Antibiotika nicht mehr sensibel ist, verpufft der gutgemeinte Ansatz, die weitere Entwicklung von neuen Reserveantibiotika durch die Befreiung von der Nutzenbewertung zu incentivieren. Der dann erst erlaubte Einsatz, wenn der Erreger auch noch gegen diese herkömmlichen Reserveantibiotika resistent ist und die dadurch limitierte Umsatzerwartung wird der Bereitschaft der Industrie weiter in Antibiotikaforschung zu investieren bzw. in Deutschland einzuführen, abträglich sein. Die Kompetenz der ABS Teams/ der Krankenhäuser bei der Auswahl des adäquaten Reserveantibiotikums und Vermeidung von Resistenzen gegenüber Reserveantibiotika beweist sich z.B. in den über Jahre extrem niedrigen Resistenzraten gegenüber Carbapenemen. Insofern ist nicht damit zu rechnen, dass sich, durch die vorgeschlagene Änderung (s.u.) eine Resistenzentwicklung gegen <i>Eravacyclin</i> (oder kommende „Reserveantibiotika mit Reservestatus“) beschleunigen würde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Ersatz der Einschränkung „(ohne Reservestatus)“ durch: „[...] <i>die nicht als Reserveantibiotika (in der herkömmlichen und neuen Bewertung) angesehen werden [...]</i>“.</p> <p><i>Eravacyclin</i> darf nicht angewendet werden, sofern der Erreger eine Sensibilität gegenüber anderen Antibiotika, die nicht als</p>	<p>Therapie entsprechend zu deeskalieren, um eine nicht notwendige Verwendung des Reserveantibiotikums zu vermeiden.</p> <p>Für die Umsetzung kommen evidenzbasiert insbesondere Antibiotic-Stewardship-Teams (siehe S3 Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus, Update 2018) in Frage.</p> <p>Grundsätzlich ist Eravacyclin nicht im Rahmen einer kalkulierten (empirischen) Therapie anzuwenden. Die strenge Indikationsstellung als Reserveantibiotikums setzt die Kenntnis des</p>

Stellungnehmer: GSK

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)
	Reserveantibiotika (in der herkömmlichen und neuen Bewertung) angesehen werden, (ohne Reservestatus) aufweist, es sei denn [...]“	Erregers voraus. Auch in den genannten Ausnahmefällen ist die Infektion mit einem multiresistenten Erreger der Erregerliste des RKI zumindest wahrscheinlich.

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	22.11.2022
Stellungnahme zu	Eravacyclin (Xerava®)
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Gründe für Unsicherheiten bei der Bestimmung von Patientenzahlen für Reserveantibiotika</p> <p>IQWiG konstatiert richtigerweise, dass Patientenzahlen und Versorgungsanteile für Reserve-Antibiotika mit den derzeit zur Verfügung stehenden Daten mit Unsicherheiten behaftet sind. IQWiG beschreibt mit folgendem Satz bei jedem Anwendungsgebiet (AWG) die Situation richtig: <i>„Es kann sich in der realen Versorgung eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben“</i>. Die Berechnungen sind derzeit die bestmögliche Annäherung an diese Thematik. Diese können in manchen Schritten zu Überschätzungen, in anderen Schritten auch zu Unterschätzungen führen. Gründe hierfür sind u.a.:</p> <ul style="list-style-type: none">• Aufgrund der patientenindividuellen Therapieentscheidung bei Reserveantibiotika lassen sich nicht alle Kriterien, die die Entscheidung für das am besten geeignete Antibiotikum maßgeblich beeinflussen, abbilden.• Kein verbindliches Register oder Datenbank in Deutschland für alle klinische Infektionen mit allen multiresistenten Erregern, Therapien und Resistenzentwicklungen verfügbar. Meldepflicht nach Infektionsschutzgesetz(1) betrifft nur einen Teil der multiresistenten Erreger und hat wahrscheinlich einen Dokumentationsbias.• Keine OPS codes für Reserve-Antibiotika. Daher keine Abbildung des Einsatzes von Eravacyclin in den InEK G-DRG Daten (DESTATIS Daten basieren auch auf InEK Daten) und auch keine	<p>Die Herleitung der Patientenzahlen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist mit größeren Unsicherheiten behaftet.</p>

Stellungnehmer: Pfizer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>verbindlichen Eingaben von ATC/PZN codes oder andere Codes für Therapien im Krankenhaus</p> <ul style="list-style-type: none">• Nur eine Annäherung über obligatorische sekundäre Schlüsselnummern (U8x.xx! codes und B96.xx! codes) möglich. Diese müssen aber mit ICD-10 Diagnosen von tatsächlichen klinischen Infektionen als primäre Schlüsselnummern verknüpft werden, um behandlungsbedürftige klinische Infektionen abzubilden.• Die bakteriellen Infektionen gemäß des einzelnen AWG cIAI haben aber keinen einzelnen eindeutigen ICD-10 code, sondern könnten über mehrere, teilweise unspezifische ICD-10 codes in den ersten Schritten kodiert worden sein.• Keimträger zwar über Z-codes abgebildet, aber diese Information muss mit anderen Codes zu nicht vorhandenen bzw. vorhandenen klinischen Infektionen in Beziehung gesetzt werden, um reine Kolonisationen von tatsächlichen Infektionen zu differenzieren• Unklarheiten, welche Aspekte der Patientenzahlen von Reserveantibiotika im <i>Kapitel 3.2 Patientenzahlen</i> anzugeben sind und welche Aspekte eher <i>Kap. 3.3.6 Versorgungsanteilen</i> zuzuordnen sind• InEK Datenbrowser(2) in seiner jetzigen Form steht noch nicht lange und nur mit Daten ab 2019 (daher wahrscheinlich verzerrte Daten während der COVID-19 Pandemie) zur Verfügung und es ist nicht bekannt, inwiefern er für AMNOG Zwecke als Grundlage verwendet werden kann. Hier wäre von G-BA und IQWiG	<p>Die Herleitung der Patientenzahlen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist mit größeren Unsicherheiten behaftet.</p> <p>Da aus den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung für Eravacyclin der restriktive Einsatz folgt, und andererseits für grampositive Erreger (insbesondere MRSA) weitere alternative Therapieoptionen zur Verfügung stehen, ergibt sich ein Einsatz überwiegend für Infektionen mit gramnegativen Erregern. Dadurch ist annähernd eine analoge Berechnung der Patientenzahlen wie im Beschluss zu Cefiderocol (Beschluss des G-BA vom 5. Mai 2022) im Anwendungsgebiet „Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, bei denen nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen“ möglich. Daher werden für die Darstellung der Patientenzahlen des Anwendungsgebiets Eravacyclin die Angaben aus dem Beschluss zu Cefiderocol zugrunde gelegt. Die Berechnung erfolgte dort über zwei unterschiedliche Ansätze auf Basis von Daten des RKI bzw. der KISS (Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System)-Erregersurveillance, jeweils für das Jahr 2019. Auch diese Patientenzahlen sind insgesamt als unsicher zu bewerten. Aufgrund des gegenüber Cefiderocol eingeschränkten Anwendungsgebietes von Eravacyclin (nur komplizierte intraabdominelle Infektionen) besteht eine zusätzliche Unsicherheit.</p>

Stellungnehmer: Pfizer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gegenüber den Firmen zu klären, ob diese Daten in Zukunft für Berechnungen von stationären Patientenzahlen verwendet werden können, und ob Fälle statt Patienten hier ausreichend wären.</p>	
<p>2. Externer Sachverstand</p> <p>Wir begrüßen die Beteiligung des externen Sachverständigen von Herrn Prof. Dr. Helmut Ostermann. Aufgrund der Neuartigkeit des Themas „Reserveantibiotika“ ist für bestimmte Aspekte, bei denen Konsistenz über alle Reserveantibiotika wichtig ist, die Einbeziehung eines medizinischen Experten bedeutend.</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Gram-negative versus Gram-positive multiresistente Erreger</p> <p>Da Eravacyclin keine pathogenspezifische Indikation zu begrenzten Behandlungsoptionen („limited treatment options“, LTO) gemäß EMA/844951/2018 Rev. 3 und RKI Liste hat, müsste bitte mit Fachgesellschaften geklärt werden, für welche multiresistenten Erreger Eravacyclin tatsächlich vorgehalten werden soll als Reserve – selbst wenn die Substanz auch noch bei mehr Erregern wirksam wäre. Es wird deutlich auch eine Wirksamkeit z.B. bei dem Gram-positiven Erreger MRSA angegeben, und der Anteil von MRSA ist mit 3,69 % am höchsten, und nicht nur bei Gram-negativen multiresistenten Erregern. Denken die Kliniker daher, dass diese Reserve-Antibiotika auch für Gram-positive Erreger, wie MRSA vorgehalten werden soll?</p> <p>Bitte dementsprechend die Herleitung der Patientenzahlen überprüfen, ob hier nur 4MRGN – Gram-negative Erreger relevant wären oder auch multiresistente Gram-positive Erreger (z.B. U80.xx! codes oder U80.0-!).</p>	<p>Eravacyclin darf nur zur Behandlung komplizierter intraabdominaler Infektionen (cIAI) bei Erwachsenen angewendet werden, wenn der Nachweis oder in Ausnahmefällen der dringende Verdacht besteht, dass die Infektion durch multiresistente Erreger der Erregerliste des RKI verursacht ist sowie nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.</p> <p>Da aus den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung für Eravacyclin der restriktive Einsatz folgt, und andererseits für</p>

Stellungnehmer: Pfizer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Erreger nachgewiesen, die gegenüber Eravacyclin in vitro sensibel waren, darunter u. a. Enterococcus faecium [3]. Enterococcus faecium mit Vancomycinresistenz wird ebenfalls in der Erregerliste des RKI aufgeführt [15]. Es ist unklar, weshalb der pU in seiner Herleitung durch diesen Erreger verursachte cIAI nicht berücksichtigt. Andererseits berücksichtigt der pU Infektionen mit Klebsiella oxytoca mit ESBL, obwohl Klebsiella oxytoca nicht unter den Erregern gelistet ist, für die gemäß Fachinformation eine Wirksamkeit von Eravacyclin in klinischen Studien nachgewiesen wurde [3].“</i></p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer

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>4. DRG Vergütung</p> <p>Anmerkung des IQWiG – S. 10 „[...] Es entstehen zusätzliche Kosten im Rahmen der DRG-Vergütung“</p> <p>Anmerkung</p> <p>Die Vergütung von Eravacyclin erfolgt ausschließlich über DRG Fallpauschalen. Ein Mehreinsatz sämtlicher Faktoren der Patientenbehandlung erhöht langfristig die DRG Kosten. Da weder ein NUB- noch ein ZE-Entgelt für gewährt wird, erweckt der zweite Satz einen falschen Eindruck.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Satz „Es entstehen zusätzliche Kosten im Rahmen der DRG-Vergütung“ streichen.</p>	<p>Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.</p>

Literaturverzeichnis

5.5 Stellungnahme des vfa

Datum	22.11.2022
Stellungnahme zu	Eravacyclin (Xerava)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. November 2022 eine Nutzenbewertung zu Eravacyclin (Xerava) von Paion Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Eravacyclin ist ein Arzneimittel zur Behandlung von komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI). Eravacyclin gilt als Reserveantibiotikum, sodass der pU von der Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie freigestellt wurde. Es wurden drei Dokumente veröffentlicht: die kommentierte Stellungnahme des Robert-Koch-Instituts, eine Bewertung des IQWiG zu den Therapie- und Patientenzahlen sowie der Entwurf des G-BA zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. Unter anderem sieht Letzterer die Anwendung im Rahmen des krankenhausesinternen Antibiotic-Stewardship-Programms sowie perspektivisch die Meldung der Verbrauchs- und Resistenzdaten an die Surveillance Systeme AVS und ARS vor.</p>	
<p>Verbrauchs- und Resistenzsurveillance</p> <p>Die Meldung der Verbrauchs- und Resilienzdaten an die zentralen Systeme des RKI (AVS und ARS bzw. ARVIA) bis spätestens zum 1. Januar 2024 ist grundsätzlich zu begrüßen. Beizeiten sollte neu diskutiert werden, ob ein OPS-Code nicht eine bessere, patientenindividuelle Surveillance ermöglicht. Hier hat sich zuletzt in der Anhörung zu Imipenem/Cilastatin/Relebactam, Ceftolozan/Tazobactam sowie Ceftazidim/Avibactam deutlich gezeigt, dass verschiedene Akteure dem offen gegenüberstehen.</p>	<p>Der Kommentar wird zur Kenntnis genommen. Eine Anpassung des OPS Kodiersystems fällt nicht in den Regelungsbereich der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Eravacyclin (D-859)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 5. Dezember 2022

von 11:47 Uhr bis 11:54 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Yearley

Frau Dr. Zeier

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **GlaxoSmithKline GmbH:**

Herr Fischer

Frau Weller

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Herr Rauchensteiner

Frau Schweizer

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:46 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Ich glaube, jetzt geht's relativ schnell.

Wir würden gerne die mündliche Anhörung zu Eravacyclin durchführen, einem Antibiotikum, das bei komplizierten intraabdominalen Infektionen eingesetzt wird. Es geht hier um Reserveantibiotika-Bewertung. Das kleine Problem, das wir hier haben, besteht nur darin, dass wir weder eine schriftliche Stellungnahme noch eine mündliche Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers erhalten haben und dass auch heute keine Kliniker anwesend sind. Im Stellungnahmeverfahren wurden Stellungnahmen von GSK, MSD, Pfizer und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller in schriftlicher Form eingereicht.

Ich stelle jetzt die Anwesenheit fest und frage dann, ob der betroffene pharmazeutische Unternehmer da ist, frage dann, ob jemand von den Bänken eine Frage an einen anderen pharmazeutischen Unternehmer hat, die aber gemeinhin üblicherweise nicht beantwortet werden, und wenn dies nicht der Fall wäre, würden wir das auch innerhalb von 3 Minuten einem furiosen Ende zuführen.

Anwesend sind außer den Vertretern der Bänke, außer den Vertretern des PEI und des RKI Frau Yearley und Frau Dr. Zeier von MSD Sharp & Dohme. Herr Fischer von Glaxo fehlt. Frau Weller von GSK, Frau Schweizer und Herr Rauchensteiner von Pfizer und Herr Bussilliat sind anwesend. Vertreter des BfArM und des RKI sind auch anwesend – Alles klar.

So, dann frage ich: Gibt es Fragen an den nicht anwesenden pharmazeutischen Unternehmer oder an nicht anwesende Kliniker oder an andere pharmazeutische Unternehmer, die sich üblicherweise zu Konkurrenzprodukten nicht äußern? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Möchte sonst jemand irgendetwas sagen, das heute gesagt werden muss? –Frau Ludwig hat eine Frage an das RKI. Bitte schön!

Frau Dr. Ludwig: Eine Frage, die ich gern auch an die Klinischen Stellungnehmer gestellt hätte, aber da keiner da ist, versuche ich mal, sie ans RKI zu richten, und zwar geht es um das Einsatzgebiet von Eravacyclin. Dieses Reserveantibiotikum ist bei intraabdominellen Infektionen zugelassen, wobei das Keimspektrum, das bei den gramnegativen Keimen abgedeckt wird, wesentlich schmaler ist als bei den anderen Reserveantibiotika, die wir bisher zugelassen haben. Dafür ist eine Wirkung bei MRSA gegeben. Vielleicht kann das RKI die Frage beantworten, ob der Einsatz vorrangig bei MRSA oder eben auch bei den gramnegativen Keimen zu sehen ist und wie das aus Ihrer Warte im Vergleich zu anderen MRSA-wirksamen Antibiotika, zum Beispiel Linezolid, zu sehen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Ludwig. – Kann das RKI dazu spontan etwas sagen? Ansonsten sind wir in der AG und im Unterausschuss noch intensiver damit beschäftigt, aber wir haben jetzt ja ein bisschen Tagesfreizeit gewonnen. Also, ist das RKI dazu sprechfähig?

Frau Dr. Hecht (RKI): Was den Vergleich mit anderen Antibiotika anbetrifft, kann ich jetzt dazu nichts sagen; das hat ja auch etwas mit der Zulassung zu tun.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Dr. Hecht (RKI): Ich kann sagen, dass es auf jeden Fall eine In-vitro-Nachweisbarkeit gibt, auch gegen die gramnegativen Erreger und Carbapenem-resistenten Erreger, zum Beispiel Acinetobacter baumannii. Aus diesem Grund, um die Behandlungseinschränkungen noch ein

bisschen mehr zu betonen, hatten wir auch den Nachweis einer Carbapenemase als Empfehlung mit hineinformuliert, um die Anwendung noch weiter einzuschränken, gerade weil das Gebiet der intraabdominellen Infektionen so breit gefasst ist und hier keine erregerspezifische Indikation vorliegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hecht. – Frau Ludwig, okay?

(Frau Dr. Ludwig: Ja, okay, den Rest machen wir dann in der AG!)

Ja, das ist, glaube ich, besser. Sonst wird das irgendwann auch strategieanfällig, wenn zu viele zuhören. Okay, danke.

Ich sehe keine weiteren Fragen mehr. Dann bedanke ich mich bei Ihnen. – Wir drücken unser Bedauern über das mangelnde Interesse des pharmazeutischen Unternehmers aus. Aber ich kann niemanden zur Anhörung zwingen, ich kann auch niemanden zur Abgabe einer Stellungnahme zwingen. Wir hätten gerne ein bisschen diskutiert, aber wir beenden das jetzt an dieser Stelle. – Ich bedanke mich bei denjenigen, die uns jetzt verlassen.

Schluss der Anhörung: 11:52 Uhr