

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**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 – Ceftazidim/Avibactam**

Vom 20. Januar 2022

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten	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

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:

Wirkstoff:	Ceftazidim/Avibactam
Antragsteller:	pharmazeutischer Unternehmer
Posteingang:	17. April 2020
Posteingang der Antragsbegründung:	3. November 2021
Fristende:	26. Januar 2022

Dem Antrag auf Freistellung von der 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 Unternehmen zur Verfügung gestellten Informationen hinreichen, um die Einordnung der Wirkstoffkombination Ceftazidim/Avibactam 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 Robert Koch-Institut (RKI) gemäß § 35a Absatz 1c (nachfolgend:

Indikatorliste) einschließlich der Liste von multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern (nachfolgend: Erregerliste), auf seiner Internetseite veröffentlicht.¹

Ceftazidim/Avibactam ist zugelassen zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Monaten:

- Komplizierte intraabdominelle Infektionen (cIAI)
- Komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis
- Nosokomiale Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP)
- Behandlung der Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit einer der oben angeführten Indikationen besteht oder vermutet wird (Zulassung nur bei Erwachsenen);
- Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei Patientinnen und Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen.

Bei dem Anwendungsgebiet „Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei Patientinnen und Patienten mit begrenzten Therapieoptionen“, handelt es sich um eine Zulassung für eine pathogenspezifische Indikation gemäß EMA/84491/2018 (Rev. 3)² entsprechend des Kriteriums 1.1 der Indikatorliste.

In der Fachinformation zu Ceftazidim/Avibactam wird unter 5.1 eine in-vitro-Wirksamkeit gegen folgende aerobe Gram-negative Erreger angegeben, die in klinischen Studien nachgewiesen wurde:

Komplizierte intraabdominelle Infektionen

- *Citrobacter freundii*
- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Komplizierte Harnwegsinfektionen

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis*
- *Enterobacter cloacae*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Nosokomiale Pneumonien, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien

- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis*
- *Serratia marcescens*
- *Pseudomonas aeruginosa*

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. 15.01.2021.

² European Medicines Agency: EMA/84491/2018 - Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections, Rev. 3. 19.12.2018.

Zur Darstellung der Wirksamkeit gegen multiresistente Erreger der Erregerliste entsprechend des Kriteriums 1.1 der Indikatorliste wurden *in-vitro*-Daten (Kiratsin *et al.* 2021, Sader *et al.* 2019, Kazmierczak *et al.* 2018)^{3,4,5} vorgelegt, die für Ceftazidim/Avibactam bei Carbapenem-resistenten *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* sowie 3GCR-*E. coli* und -*K. pneumoniae* eine Erregersuszeptibilität zeigen:

- Ceftazidim/Avibactam-Resistenz von 28,0 % gegenüber 71,0 % Imipenem- bzw. 60,6 % Meropenem-Resistenz bei Carbapenemase-bildenden Enterobacterales (aus insgesamt 1122 europäischen Isolaten, Kiratsin *et al.* 2021). Bei den Enterobacterales in der Studie Kiratsin *et al.* 2021 handelt es sich v.a. um *K. pneumoniae* (75.2 %; N = 1498), *Enterobacter cloacae* (7.9 %; N = 158) und *E. coli* (5.7 %; N = 114).
- Ceftazidim/Avibactam-Resistenz von 0,0 % gegenüber 96,8 % Ceftriaxon-, 84,9 % Ceftazidim bzw. 82,1 % Cefepim-Resistenz bei ESBL-bildenden Enterobacterales (n = 285). Bei den Enterobacterales in dieser Studie (Sader *et al.* 2019) handelt es sich v.a. um *E. coli* (N = 134), *K. pneumoniae* (N = 117) und *Enterobacter cloacae* (N = 20).

Die tatbestandliche Voraussetzung der Wirksamkeit gegen durch multiresistente bakterielle Krankheitserreger verursachte Infektionen, für die nur eingeschränkte alternative Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen, liegt für die Erreger der Erregerliste des RKI *K. pneumoniae CR*, *P. aeruginosa CR* sowie *E. coli 3GCR* und *K. pneumoniae 3GCR* vor.

Aufgrund der pathogenspezifischen Zulassung für Patienten mit begrenzten Therapieoptionen und der Wirksamkeit gegen mindestens einen Erreger gemäß Erregerliste ist das Kriterium 1.1 der Indikatorliste des Robert-Koch-Instituts erfüllt. Eine Prüfung der weiteren Kriterien 1.2 (*in-vivo*-Daten) und 2.1 (Leitlinienüberprüfung) ist nicht erforderlich (siehe auch Flowchart zur Indikatorliste).

Die tatbestandliche Voraussetzung, dass der Einsatz des Antibiotikums einer strengen Indikationsstellung unterliegt, wird nach derzeitiger Einschätzung dadurch erfüllt, dass gemäß den Feststellungen der Fachinformation die Zulassung auf Patientinnen und Patienten mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten beschränkt ist. Dies trifft jedoch nur für die Indikation „Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen“ zu. Empfehlungen zum Einsatz von Ceftazidim/Avibactam unter strenger Indikationsstellung finden sich auch in der S2k-Leitlinie „Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018“ (Paul-Ehrlich-Gesellschaft, 2018).

³ Kiratsin P, Kazmierczak K, Stone GG. In vitro activity of ceftazidime-avibactam and comparators against carbapenemase-producing Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* isolates collected globally between 2016 and 2018. *J Glob Antimicrob Resist.* 2021.

⁴ Sader HS, Flamm RK, Carvalhaes CG, Castanheira M. Comparison of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam in vitro activities when tested against gram-negative bacteria isolated from patients hospitalized with pneumonia in United States medical centers (2017-2018). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2020;96(3):114833.

⁵ Kazmierczak KM, de Jonge BLM, Stone GG, Sahn DF. In vitro activity of ceftazidime/avibactam against isolates of Enterobacteriaceae collected in European countries: INFORM global surveillance 2012-15. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(10):2782-8.

Der Gemeinsame Bundesausschuss behält sich vor, im Beschluss nach § 35a Absatz 3 SGB V weitergehende Festlegungen an die Anforderungen einer qualitätsgesicherten Anwendung auch zur Erfüllung des Kriteriums einer strengen Indikationsstellung zu treffen.

Dem Antrag war daher stattzugeben.

3. Bürokratiekosten

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 17. April 2020 eingegangen. Das Verfahren wurde mit Bescheid vom 17. September 2020 ausgesetzt. Die Aussetzung endete spätestens drei Monate nach dem Inkrafttreten (3. August 2021) der auf Grundlage des § 35a Absatz 1c Satz 4 SGB V angepassten Verfahrensordnung des G-BA (Verfo). Die Antragsbegründung des pharmazeutischen Unternehmers wurde am 3. November 2021 eingereicht.

Der Antrag wurde in der vom Unterausschuss Arzneimittel eingesetzten Arbeitsgruppe „§ 35a SGB V“ in den Sitzungen am 14. Dezember 2021 und am 4. Januar 2022 beraten.

In seiner Sitzung am 10. Januar 2022 hat der Unterausschuss „Arzneimittel“ den Antrag abschließend beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Berlin, den 20. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken