

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 – Ceftolozan/Tazobactam

Vom 20. Januar 2022

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten	4
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:	Ceftolozan/Tazobactam
Antragsteller:	pharmazeutischer Unternehmer
Posteingang:	24. August 2020
Posteingang der Antragsbegründung:	2. November 2021
Fristende:	25. 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 des Wirkstoffes Ceftolozan/Tazobactam 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

Ceftolozan/Tazobactam ist zugelassen zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen:

- Komplizierte intraabdominelle Infektionen (cIAI);
- Akute Pyelonephritis;
- Komplizierte Harnwegsinfektionen;
- Im Krankenhaus erworbene Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)

Es liegt keine pathogenspezifische Zulassung für Patienten mit begrenzten Therapieoptionen und 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. (siehe auch Flowchart zur Indikatorliste).

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

Entsprechend der Indikatorliste des RKI 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 in-vitro-Daten vorgelegt, die für Ceftolozan-Tazobactam bei Imipenem- bzw. Meropenem-resistenten *P. aeruginosa* eine ausreichende Erregersuszeptibilität zeigen. Bei einer hinreichenden Isolate-Gesamtzahl werden die Daten als ausreichend aussagekräftig eingeschätzt.

Carbapenem-resistente *P. aeruginosa* 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.

Insbesondere im Anwendungsgebiet der durch multiresistente Erreger hervorgerufenen, im Krankenhaus erworbenen Pneumonie gelten Carbapenem-resistente *P. aeruginosa* als relevante Erreger.

Es wurden klinische Daten einer retrospektiven Beobachtungsstudie (Gallagher et al., 2018)² vorgelegt, in der schwerwiegende Infektionen mit multiresistenten *P. aeruginosa* in 20 Krankenhäusern in den USA untersucht wurden. Von den 205 eingeschlossenen Patienten hatten 121 (59 %) eine Pneumonie. Bei 96,8 % der multiresistenten *P. aeruginosa*-Isolate lag eine Resistenz gegenüber Carbapenemen vor. Die „clinical success“-Rate von Ceftolozan/Tazobactam lag bei Patienten mit Pneumonie bei 66,1 %. Trotz der Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Daten der amerikanischen Studie auf die Versorgungssituation in Deutschland wird eine ausreichende klinische Wirksamkeit gegenüber Carbapenem-

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 Gallagher JC, Satlin MJ, Elabor A, Saraiya N, McCreary EK, Molnar E, et al. Ceftolozane-Tazobactam for the Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections: A Multicenter Study. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(11).

resistenten *P. aeruginosa* (Kriterium 1.2.2) im Anwendungsgebiet der nosokomialen Pneumonie abgeleitet.

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 S3-Leitlinie "Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie"³ werden zugrunde gelegt. Da Ceftolozan/Tazobactam als Reserveantibiotikum sehr restriktiv eingesetzt werden soll, wird davon ausgegangen, dass Ceftolozan/Tazobactam primär in der gezielten Therapie Anwendung findet. Es findet sich folgende Empfehlung: *„In der gezielten Therapie von P. aeruginosa-Infektionen werden folgende Substanzen empfohlen: Ceftazidim, Cefepim, Piperacillin, die Carbapeneme Imipenem und Meropenem sowie Ciprofloxacin und Levofloxacin sind wirksame Therapieoptionen. Bei Resistenz gegenüber allen Standardsubstanzen sollte eine Therapie mit Colistin erfolgen; eine Kombinationstherapie ist hierbei anzustreben, möglichst in Rücksprache mit einem Infektiologen/Mikrobiologen.“*

Sofern eine Carbapenem-Resistenz besteht, werden die überbleibenden Therapieoptionen zur Therapie einer Pneumonie durch *P. aeruginosa* als sehr eingeschränkt 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. Die Reserve Group-Zuordnung für Ceftolozan/Tazobactam in der WHO-AWaRe Klassifikation hat derzeit keine direkte verordnungseinschränkende Konsequenz für das Arzneimittel in Deutschland.

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.

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.

³ https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-013l_S3_Nosokomiale_Pneumonie_Erwachsener_2017-11.pdf

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 24. August 2020 eingegangen. Das Verfahren wurde mit Bescheid vom 17. September 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 2. November 2021 eingereicht.

Der Antrag wurde in der vom Unterausschuss Arzneimittel eingesetzten Arbeitsgruppe „§ 35a SGB V“ in den Sitzungen am 30. November 2021, 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