

# Tragende Gründe

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

Vom 21. April 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:	Eravacyclin
Antragsteller:	pharmazeutischer Unternehmer
Posteingang:	4. Mai 2021
Posteingang der Antragsbegründung:	31. Januar 2022
Fristende:	25. April 2022

Dem Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen Reservestatus nach § 35a Abs. 1c SGB V wird stattgegeben, da die vom pharmazeutischen Unternehmen zur Verfügung gestellten Informationen hinreichen, um die Einordnung des Wirkstoffes Eravacyclin 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.<sup>1</sup>

Eravacyclin ist zugelassen zur Behandlung komplizierter intraabdominaler Infektionen (cIAI) bei Erwachsenen.

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).

Komplizierte intraabdominale Infektionen stellen 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 Eravacyclin bei ESBL(Extended-Spectrum-Betalaktamase)-bildenden und bei Ceftazidim-resistenten *E. coli* und *K. pneumoniae* ausreichende Erregersuszeptibilität zeigen. Aufgrund der Gesamtzahl der Isolate (351 Ceftazidim-resistente *E. coli*-Isolate und 522 Ceftazidim-resistente *K. pneumoniae*-Isolate) werden die Daten als ausreichend aussagekräftig eingeschätzt.

3GCR *E. coli* und 3GCR *K. pneumoniae* werden auf der Erregerliste des RKI aufgeführt. Das Kriterium 1.2.1 (aussagekräftige in-vitro-Daten) auf der Indikatorliste des RKI wird somit erfüllt.

Es wurden Daten aus klinischen Studien gegenüber Ertapenem (IGNITE 1) bzw. Meropenem (IGNITE 4) bei komplizierten intraabdominellen Infektionen vorgelegt.

Die Studien wurden international an 66 bzw. 65 Studienzentren durchgeführt. Für die Bewertung relevant ist jeweils die microITT-Population (aufgrund von cIAI hospitalisierte Patientinnen und Patienten mit Eravacyclin-empfindlichen Erregern) mit 220 (IGNITE 1) bzw. 195 (IGNITE 4) Teilnehmenden im Eravacyclin- und 226 bzw. 205 Teilnehmenden im Carbapenem-Arm.

Im Endpunkt „Positive Ansprechen bei der TOC (Test of cure)-Visite“ wurde die Eradikation bei Patientinnen und Patienten mit klinischem Ansprechen erfasst. Hierbei ergaben sich 91,7 % (11/12, IGNITE 1) bzw. 80,0% (8/10, IGNITE 4) Ansprechraten bei ESBL *E. coli* und 83,3% (5/6, IGNITE 1) bzw. 100% (5/5, IGNITE 4) bei ESBL *K. pneumoniae*.

Für diese Erreger wird eine ausreichende klinische Wirksamkeit (Kriterium 1.2.2) im Anwendungsgebiet komplizierte intraabdominelle Infektion 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.

---

<sup>1</sup> 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.

Die Empfehlungen der S2k-Leitlinie "Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018"<sup>2</sup> werden zugrunde gelegt. Es finden sich für resistente *E. coli* und *Klebsiella spp.* (sofern die Resistenz auf ESBL-Bildung beruht) folgende Empfehlungen für eine kalkulierte Antibiotika-Therapie: Tigecyclin, Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim/Avibactam, Imipenem, Meropenem, Ertapenem, sowie – mit geringerem Empfehlungsgrad – Fosfomycin (keine Monotherapie).

Zum einen handelt es sich bei den genannten Antibiotika um Reserveantibiotika (Ceftolozan/Tazobactam und Ceftazidim/Avibactam, gemäß den Beschlüssen des G-BA vom 20. Januar 2022). Zum anderen unterscheidet sich das zugelassene Anwendungsgebiet von Ertapenem, Fosfomycin und Tigecyclin vom vorliegenden Anwendungsgebiet von Eravacyclin. So sind Tigecyclin und Fosfomycin nur für eine komplizierte intraabdominale Infektion indiziert, wenn andere alternative Antibiotika nicht geeignet angesehen werden (Zweilinientherapie). Ertapenem ist für „intraabdominale Infektionen“ zugelassen, ohne explizit auf „komplizierte“ Infektionen einzuschränken. Es wird daher eher als für milde bis mäßige Fälle als geeignet angesehen.

Das Kriterium 2.1 der Indikatorliste des RKI ist somit ebenfalls erfüllt. Zur Beurteilung wurde das RKI gemäß § 15a Abs. 4 Verfahrensordnung eingebunden.

Die tatbestandliche Voraussetzung, dass der Einsatz des Antibiotikums einer strengen Indikationsstellung unterliegt, wird nach derzeitiger Einschätzung durch den Hinweis „Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen“ aus der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ nicht in ausreichendem Maße erfüllt.

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

Dem Antrag war daher stattzugeben.

### **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.

---

<sup>2</sup> Paul-Ehrlich-Gesellschaft: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/082-006I\\_S2k\\_Parenterale\\_Antibiotika\\_2019-08-verlaengert.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-006I_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08-verlaengert.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 4. Mai 2021 eingegangen. Das Verfahren wurde mit Bescheid vom 17. Juni 2021 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). Der Antrag wurde am 28. Oktober 2021 durch den pharmazeutischen Unternehmer bestätigt und die Antragsbegründung des pharmazeutischen Unternehmers am 31. Januar 2022 eingereicht.

Der Antrag wurde in der vom Unterausschuss Arzneimittel eingesetzten Arbeitsgruppe „§ 35a SGB V“ in den Sitzungen am 22. März 2022 und am 5. April 2022 beraten.

In seiner Sitzung am 12. April 2022 hat der Unterausschuss „Arzneimittel“ den Antrag abschließend beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Berlin, den 21. April 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken