

## **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nut- zen-Bewertung nach § 35b SGB V**

Datum	28. Juli 2022
Stellungnahme zu	Ceftazidim-Avibactam/Zavicefta®
Stellungnahme von	Robert Koch-Institut im Einvernehmen mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektro-  
nisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.*

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und  
behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.*

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Robert Koch-Institut, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gender-gerechte Sprache (Patientinnen und Patienten) durchgehend im Dokument	Wurde korrigiert.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Robert Koch-Institut, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

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 5. Abschnitt	Anmerkung / Begründung: Rechtschreibkorrektur Vorgeschlagene Änderung: <i>„Der Entwurf <del>der</del> der Anforderungen...“</i>	Wurde korrigiert.
S. 4 letzter Absatz	Anmerkung / Begründung: Es sollte im Dokument durchgängig auf eine einheitliche Schreibweise geachtet werden. Vorgeschlagene Änderung: <i>Zavicefta<sup>®</sup> (Wirkstoff: Cefprozid/Avibactam)</i>	Keine Anpassung notwendig.
S.3 und 5 2. und 3. Abschnitt	Anmerkung / Begründung: Zavicefta <sup>®</sup> ist sowohl für die kalkulierte (empirische), als auch für die gezielte Therapie zugelassen: <i>„Zavicefta<sup>®</sup> wird angewendet bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Monaten zur Behandlung der folgenden Infektionen:</i>	Der Änderungsvorschlag wurde für den Entwurf nicht übernommen. Die konkreten Forderungen an den Erregernachweis und die gezielte Therapie werden unter <i>„Hinweise zum Erregernachweis“</i> angegeben.

Stellungnehmer: Robert Koch-Institut, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

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>- Komplizierte intraabdominelle Infektionen (cIAI)</p> <p>- Komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis</p> <p>- Nosokomiale Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP)</p> <p><i>Behandlung von erwachsenen Patienten mit Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit einer der oben angeführten Infektionen.</i></p> <p><i>Zavicefta® ist auch indiziert für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen.</i></p> <p><i>Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.“</i></p> <p>Um den Reservestatus zu unterstreichen, wurde auf Seite 5 in den ersten zwei Abschnitten zu den zugelassenen Indikationen für eine empirische Therapie folgende Ergänzung eingefügt:</p> <p><i>„darf nur ... angewendet werden, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.“</i></p>	

Stellungnehmer: Robert Koch-Institut, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

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>Es wird darauf hingewiesen, dass dieser Abschnitt trotz dieser Ergänzung eine routinemäßige Anwendung im Rahmen einer kalkulierten (empirischen) Therapie fördern könnte, auch wenn auf den Seiten 5 und 6 klargestellt wird, dass das Reserveantibiotikum nur im Rahmen einer gezielten Therapie eingesetzt werden darf und die kalkulierte Therapie nur in besonderen Ausnahmefällen erfolgen sollte. Hier wird empfohlen, Ergänzungen vorzunehmen, um die empfohlene Anwendung im Dokument konsistenter darzustellen sowie die vom RKI und BfArM erstellten Kriterien für ein Reserveantibiotikum abzubilden.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p><i>„darf nur ... angewendet werden, wenn <b>der Nachweis oder in Ausnahmefällen der dringende Verdacht besteht, dass die Infektion durch multiresistente aerobe gramnegative Erreger verursacht ist sowie nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (siehe auch Hinweise zum Erregernachweis).</b>“</i></p> <p>Zusätzliche Anmerkung:</p>	

Stellungnehmer: Robert Koch-Institut, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

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>Aktuell wird Zavicefta® in Leitlinien auch für die kalkulierte Therapie empfohlen, z.B. für die Initialtherapie der sekundären/tertiären Peritonitis, von intraabdominalen Infektionen mit Verdacht auf resistente Erreger sowie für Infektionen der Nieren und bei akuter Prostatitis (S2k Leitlinie - Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018). Hier sollte nach Finalisierung der Vorgaben zur qualitätsgesicherten Anwendung eine entsprechende Information an die AWMF bzw. die zuständigen Fachgesellschaften erfolgen.</p>	
S. 5 Absatz 6	<p>Anmerkung: Die Angaben zu möglichen schwerwiegenden und gelegentlich auch tödlich verlaufenden Überempfindlichkeitsreaktionen sowie Empfehlungen zum Vorgehen entsprechen den Angaben im Abschnitt 4.4 der Fachinformation. Beim Vergleich dieser Angaben zwischen Zavicefta®, Zerbaxa® und Recarbrio® fällt auf, dass diese sich hinsichtlich des Informationsgehaltes etwas unterscheiden, obwohl es sich bei allen drei Arzneimitteln um Betalaktam-Antibiotika handelt und die Angaben hierzu gleich sein sollten.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p>	<p>Zur Klarstellung wurde der Satz „<i>Ceftazidim/Avibactam ist kontraindiziert bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen jegliche andere Art von Betalaktam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Monobactame oder Carbapeneme).</i>“ in den Entwurf der Qualitätsgesicherten Anwendung aufgenommen.</p>

Stellungnehmer: Robert Koch-Institut, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

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>Es wird hier eine Anpassung im Informationsgehalt zwischen den 3 Arzneimitteln Zerbaxa®, Zavicefta® und Recarbrio® empfohlen.</p> <p>Weitere Anmerkung:</p> <p>In dem folgenden Satz zu den Empfehlungen in Bezug auf Überempfindlichkeitsreaktionen wird angemerkt:</p> <p><i>„Bei Patienten mit einer nicht-schwerwiegenden Überempfindlichkeit gegen Penicilline, Monobactame oder Carbapeneme in der Anamnese sollte Ceftazidim/Avibactam mit Vorsicht angewendet werden.“</i></p> <p>Dieser Satz aus der Fachinformation ist unglücklich formuliert. So könnte man interpretieren, dass bei einer schwerwiegenden Überempfindlichkeit Zavicefta® nicht mit Vorsicht angewendet werden müsste. Dies sollte bei der Anpassung im Informationsgehalt zwischen den 3 Arzneimitteln Zerbaxa®, Zavicefta® und Recarbrio® berücksichtigt werden (siehe oben).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p><i>„Bei Patienten mit einer <del>nicht-schwerwiegenden</del> Überempfindlichkeit gegen Penicilline, Monobactame oder Carbapeneme in der</i></p>	

Stellungnehmer: Robert Koch-Institut, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

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)
	<i>Anamnese sollte Ceftazidim/Avibactam mit Vorsicht angewendet werden.“</i>	
S. 7 Tabelle oben	<p>Optionen a) und b) Anmerkung/Begründung: Die Beurteilung der Verbrauchs- und Resistenzsituation sollte nicht nur isoliert für einzelne Antibiotika-Erreger-Kombinationen erfolgen. Eine Übergangsfrist sollte sich auf die vollumfängliche Teilnahme an ARS und AVS bzw. ARVIA beziehen. Die Erfassung der Resistenztestung nur gegen das jeweilige Reserveantibiotikum erscheint wenig sinnvoll, vielmehr ist es notwendig die jeweiligen Antibiogramme für identifizierte Erreger und das institutionelle Antibiogramm zu erfassen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: <i>„Die Verbrauchs- und Resistenzsurveillance gemäß § 23 Abs. 4 Infektionsschutzgesetz ist umzusetzen. Diese soll über die Teilnahme an den Systemen AVS (Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance) und</i></p>	Es werden entsprechend angepasste Optionen zur öffentlichen Stellungnahme gegeben.

Stellungnehmer: Robert Koch-Institut, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

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)
	<i>ARS (Antibiotika-Resistenz-Surveillance) bzw. ARVIA (ARS und AVS – Integrierte Analyse) erfolgen. Diese soll bis spätestens 01.01.2024 gewährleistet sein.“</i>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

### Literaturverzeichnis

S2k Leitlinie - Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018 [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/082-006l\\_S2k\\_Parenterale\\_Antibiotika\\_2019-08-verlaengert.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-006l_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08-verlaengert.pdf)

Zavicefta SmPC – Update 28.04.2022 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zavicefta#product-information-section>