

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	Ceftolozan-Tazobactam/Zerbaxa®
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)	Wurde korrigiert.
Empfehlung einheitliche Bezeichnung „ <i>Betalaktam-Antibiotika</i> “, nicht „ <i>Beta-Laktam-Antibiotika</i> “	Wurde korrigiert.
Anmerkung: Es sollte im Dokument durchgängig auf eine einheitliche Schreibweise geachtet werden. Vorgeschlagene Änderung: Zerbaxa® (Wirkstoff: Ceftolozan/Tazobactam)	Keine Anpassung notwendig.

(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. 3 die letzten 2 Abschnitte	<p>Anmerkung / Begründung:</p> <p>Zerbaxa® ist sowohl für die kalkulierte (empirische), als auch für die gezielte Therapie zugelassen:</p> <p><i>„Zerbaxa® ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Komplizierte intraabdominelle Infektionen (siehe Abschnitt 4.4);</i> - <i>Akute Pyelonephritis;</i> - <i>Komplizierte Harnwegsinfektionen (siehe Abschnitt 4.4);</i> - <i>Im Krankenhaus erworbene Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP).</i> <p><i>Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind zu beachten.“</i></p> <p>Um den Reservestatus zu unterstreichen, wurde auf Seite 3 in den unteren zwei Abschnitten zu den zugelassenen Indikationen folgende Ergänzung eingefügt:</p>	<p>Der Änderungsvorschlag wurde für den Entwurf nicht übernommen.</p> <p>Die konkreten Forderungen an den Erregernachweis und die gezielte Therapie werden unter „Hinweise zum Erregernachweis“ angegeben.</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><i>„darf nur ... angewendet werden, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.“</i></p> <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 Seite 4 in den letzten beiden Abschnitten 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, eine Ergänzung vorzunehmen, um die empfohlene Anwendung im Dokument konsistenter darzustellen sowie die vom RKI und BfArM erstellten Kriterien für ein Reserveantibiotikum besser abzubilden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p><i>„darf nur ... angewendet werden, wenn 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).“</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>Zusätzliche Anmerkung:</p> <p>Aktuell wird Zerbaxa® in Leitlinien auch für die kalkulierte Therapie empfohlen, z.B. für die Initialtherapie der sekundären/tertiären Peritonitis, von intraabdominalen Infektionen 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. 4 2. Abschnitt	<p>Anmerkung:</p> <p>Für Zerbaxa® konnte zusätzlich zu einer Wirksamkeit bei gramnegativen Bakterien auch eine klinische Wirksamkeit gegenüber einigen (wenigen) grampositiven Bakterien (<i>Streptococcus (S.) anginosus</i>, <i>S. constellatus</i>, <i>S. salivarius</i>) gezeigt werden (Zerbaxa SmPC, Abschnitt 5.1). Zwar sind für Infektionen mit grampositiven Erregern andere Antibiotika indiziert, jedoch wird folgende Änderung vorgeschlagen, um den Zulassungsstatus von Zerbaxa® besser abzubilden:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Der Änderungsvorschlag wurde für den Entwurf nicht übernommen. Es wird als sachgerecht angesehen, den Wortlaut der Fachinformation beizubehalten.</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)
	„Wenn bekannt ist oder vermutet wird, dass an der Infektion auch grampositive oder anaerobe Erreger beteiligt sind, müssen bei Notwendigkeit zusätzliche Antibiotika angewendet werden.“	
S. 4 3. Abschnitt	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 Zerbaxa®, Zavicefta® 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. Vorgeschlagene Änderung: Es wird hier eine Anpassung im Informationsgehalt zwischen den 3 Arzneimitteln Zerbaxa®, Zavicefta® und Recarbrio® empfohlen.	Der Änderungsvorschlag wurde für den Entwurf nicht übernommen. Es wird als sachgerecht angesehen, den Wortlaut der Fachinformation beizubehalten.

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. 5 Tabelle unten	<p>Optionen a) und b)</p> <p>Anmerkung/Begründung:</p> <p>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:</p> <p><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 ARS (Antibiotika-Resistenz-Surveillance) bzw. ARVIA (ARS und AVS – Integrierte Analyse) erfolgen. Diese soll bis spätestens 01.01.2024 gewährleistet sein.“</i></p> <p><i>(s. weitere Erläuterungen in den tragenden Gründen (werden ergänzt))</i></p>	<p>Es werden entsprechend angepasste Optionen zur öffentlichen Stellungnahme gegeben.</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)

(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

Zerbaxa SmPC – Update 15.02.2021 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zerbaxa#product-information-section>