

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Eravacyclin (Xerava[®])

PAION Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.07.2022

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 4 |
| 1 Modul 1 – allgemeine Informationen | 5 |
| 1.1 Administrative Informationen..... | 6 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 7 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels..... | 10 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie | 12 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen | 13 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 15 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 18 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 20 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 6 |
| Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 6 |
| Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 7 |
| Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 10 |
| Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 11 |
| Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 12 |
| Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 13 |
| Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 17 |
| Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 17 |
| Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 18 |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) | 19 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| APACHE II | Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II |
| ASK | Arzneistoffkatalog |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| cIAI | Complicated intraabdominal infection (komplizierte intraabdominale Infektion) |
| CYP | Cytochrom P450 |
| ESBL | Extended Spektrum- β -Lactamase |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| ICD-10-GM | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 th Revision, German Modification |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| VerfO | Verfahrensordnung |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

| | |
|--|------------------------------|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | PAION Deutschland GmbH |
| Anschrift: | Heussstr. 25 52078 Aachen |

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

| | |
|--|------------------------------|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | PAION Deutschland GmbH |
| Anschrift: | Heussstr. 25 52078 Aachen |

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|--|--|
| Wirkstoff: | Eravacyclin |
| Handelsname: | Xerava® |
| ATC-Code: | J01AA13 |
| Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer | 42103 |
| Pharmazentralnummer (PZN) | 17637776 |
| ICD-10-GM-Code | K35.2 Akute Appendizitis mit generalisierter Peritonitis K35.3- Akute Appendizitis mit lokalisierter Peritonitis K57.0- Divertikelkrankheit des Dünndarmes mit Perforation und Abszess K57.2- Divertikelkrankheit des Dickdarmes mit Perforation und Abszess K57.4- Divertikelkrankheit sowohl des Dünndarmes als auch des Dickdarmes mit Perforation und Abszess K57.8- Divertikelkrankheit des Darmes, Teil nicht näher bezeichnet, mit Perforation und Abszess K63.0 Darmabszess K63.1 Perforation des Darmes (nichttraumatisch) K65.0 Akute Peritonitis K65.8 Sonstige Peritonitis K65.9 Peritonitis, nicht näher bezeichnet K75.0 Leberabszess K81.- Cholezystitis |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Alpha-ID | |
|----------|---|
| | <p>K35.2: I115927, I87906, I87907, I115931, I101818, I115928</p> <p>K35.3-: I87824, I115929, I115930, I101819, I115932, I87820, I87821, I19106, I16273, I92080, I92078, I16270, I16271, I117910, I117911, I16272, I30844, I19107, I31219, I5578, I18679, I100948, I18680, I67082, I66700, I66699, I25139, I66698, I111641, I24662</p> <p>K57.0-: I5702, I5701, I87854, I87918, I87917, I87919, I130705, I87798, I87853, I87855, I130706, I87922, I87926, I87923</p> <p>K57.2-: I5704, I5703, I111357, I87860, I87921, I87920, I87915, I87859, I87858, I111356, I130708, I111648, I87861, I5705, I16998, I110693, I111355, I87925, I87924, I130709, I87916</p> <p>K57.4-: I88407, I88406, I88414, I88409, I88408, I88415, I130713, I88411, I88410, I88416, I130712, I88413, I88412, I88417</p> <p>K57.8-: I87972, I87952, I87975, I110968, I88029, I88028, I88032, I111650, I87974, I87973, I87976, I130717, I78425, I107658, I85248, I88031, I88030, I88033, I130716</p> <p>K63.0: I66709, I13646, I72430, I17191, I110696, I17303, I66710, I66708, I13647</p> <p>K63.1: I17181, I17185, I17184, I24798, I17021, I24799, I17302, I18428, I78548, I78448, I17022, I111055, I107675, I73569, I73652, I73654, I73656, I73659, I73664, I110633, I94142, I20443, I20787, I96869, I24701</p> <p>K65.0: I130719, I97875, I110141, I110142, I11912, I110511, I66711, I11913, I117109, I87944, I87945, I116308, I5731, I87989, I87979, I78798, I110253, I28511, I110143, I96853, I78806, I78799, I78822, I91245, I21253, I110847, I66715, I78800, I78694, I66714, I66713, I11914, I11919, I66712, I78703, I87008, I66891, I66718, I28510, I91017, I20060, I96852, I21252, I20496, I11920, I66719, I78792, I78697, I11915, I11917, I11918, I11916, I111169, I66889</p> <p>K65.8: I78793, I31936</p> <p>K65.9: I65199, I21246, I20078, I21245, I65100, I72459, I21244, I107710, I21243, I21241, I19640,</p> |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| | |
|--|--|
| | I21242, I74017, I70780, I71606, I21240, I20003, I65198, I20077, I70786, I10876, I21247, I21248 K75.0: I67587, I111007, I17558, I17557, I67588, I17560, I17559, I17556, I67589, I67586 K81.-: I23035, I117370, I68923, I88051, I70080, I16146, I88050, I110584, I25741, I88005, I25740, I25176, I88007, I25577, I88008, I11936, I88009, I77719, I23036, I88006, I20023, I68922, I80680, I23037, I23038, I20281, I31942, I23033, I23034, I73906, I95059 |
|--|--|

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier^a |
|--|--------------------------------------|---|
| <p>Xerava wird angewendet zur Behandlung komplizierter intraabdominaler Infektionen (cIAI) bei Erwachsenen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.</p> <p>Abschnitt 4.4: [...] <u>Einschränkung der klinischen Daten</u> In klinischen Studien mit cIAI waren keine immunsupprimierten Patienten eingeschlossen und die Mehrheit der Patienten (80 %) hatte einen APACHE II-Score < 10 zu Studienbeginn; 5,4 % der Patienten hatten eine gleichzeitige Bakteriämie zu Studienbeginn; 34 % der Patienten hatten eine komplizierte Appendizitis. [...]</p> <p>Abschnitt 5.1: [...] <u>Klinische Wirksamkeit gegen bestimmte Krankheitserreger</u> Die Wirksamkeit wurde in klinischen Studien gegen die für cIAI aufgeführten Erreger</p> | 20.09.2018 | A |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|
| <p>nachgewiesen, die gegenüber Eravacyclin <i>in vitro</i> sensibel waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Escherichia coli</i> • <i>Klebsiella pneumoniae</i> • <i>Staphylococcus aureus</i> • <i>Enterococcus faecalis</i> • <i>Enterococcus faecium</i> • <i>Viridans Streptococcus spp.</i> <p><u>Antibakterielle Wirkung gegen andere relevante Krankheitserreger</u></p> <p><i>In-vitro</i>-Daten deuten darauf hin, dass der folgende Erreger gegenüber Eravacyclin nicht sensibel ist: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> [...]</p> | | |
| <p>a: Angabe „A“ bis „Z“. APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; cIAI: complicated intra-abdominal infection (komplizierte intraabdominale Infektion)</p> | | |

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|--|-------------------------------|
| Kein weiteres Anwendungsgebiet. | --- |

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b |
|--|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Behandlung komplizierter intraabdominaler Infektionen (cIAI) bei Erwachsenen | Nicht zutreffend. Eravacyclin wurde gemäß Beschluss des G-BA vom 21.04.2022 basierend auf dem Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Abs. 1c SGB V von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V freigestellt. Der Zusatznutzen von Eravacyclin gilt gemäß Kapitel 5 § 12a der VerfO des G-BA als belegt, Nachweise gegenüber einer zVT müssen nicht erbracht werden. |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren. cIAI: complicated intraabdominal infection (komplizierte intraabdominale Infektion); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch; VerfO: Verfahrensordnung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> | | |

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Nicht zutreffend – aufgrund des Status als Reserveantibiotikum entfällt die Verpflichtung der Vorlage von Nachweisen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Nicht zutreffend – aufgrund des Status als Reserveantibiotikum entfällt die Verpflichtung der Vorlage von Nachweisen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen. Mit dem Status „Reserveantibiotikum“ gilt der Zusatznutzen von Eravacyclin bereits als belegt.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b |
|---|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Behandlung komplizierter intraabdominaler Infektionen (cIAI) bei Erwachsenen | Mit dem Status „Reserveantibiotikum“ gilt der Zusatznutzen von Eravacyclin bereits als belegt. |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. cIAI: complicated intraabdominal infection (komplizierte intraabdominale Infektion) | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Nicht zutreffend – aufgrund des Status als Reserveantibiotikum entfällt die Verpflichtung der Vorlage von Nachweisen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen. Mit dem Status „Reserveantibiotikum“ gilt der Zusatznutzen von Eravacyclin bereits als belegt.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zulassung von Eravacyclin umfasst die Behandlung komplizierter intraabdominaler Infektionen (complicated intraabdominal infection, cIAI) bei Erwachsenen. Prinzipiell ist die Anwendung nicht auf ein bestimmtes Erregerspektrum eingeschränkt, jedoch ist Eravacyclin als neuer Wirkstoff der Klasse der Tetracycline als Reserveantibiotikum anzusehen. Aufgrund der Vorlage von *in vitro* und *in vivo* Daten zur Wirksamkeit gegenüber gemäß der Indikatorliste des Robert Koch-Instituts (RKI) relevanten multiresistenten Erregern (hier spezifisch in Bezug auf Extended Spektrum- β -Lactamase [ESBL]-bildende sowie Ceftazidim-resistente *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae*) wurde Eravacyclin gemäß Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 21.04.2022 der Status als Reserveantibiotikum zugesprochen.

Bei einer cIAI liegt eine Infektion der Bauchhöhle oder anderen Regionen des Abdominalraums vor. Man unterscheidet zwischen einer lokalen Ausprägung, d. h. in Form eines Abszesses, oder der diffusen Ausprägung in Form einer Peritonitis. Beide Formen stellen für den Patienten schwerwiegende Erkrankungen dar. Bei den cIAI ist die Spanne der Krankheitsschwere groß: Sie reicht von unkomplizierten Fällen bis hin zu fulminantem septischem Schock und Multiorganfunktionsstörungen. Dementsprechend unterschiedlich kann auch das klinische Erscheinungsbild in Abhängigkeit von Schweregrad und Lokalisation sein: So sind mögliche Symptome unter anderem Bauch- oder Flankenschmerzen, begleitet von Anzeichen und Symptomen systemischer Erkrankungen wie z. B. Fieber, einer erhöhten Herz- und Atemfrequenz oder einer veränderten Anzahl der weißen Blutkörperchen (hier sind sowohl Werte unterhalb als auch oberhalb des Normbereichs möglich). Die Sterblichkeitsrate im Zusammenhang mit cIAI ist mit rund 30 % nach wie vor sehr hoch.

Die mögliche Therapie für die cIAI hängt maßgeblich vom der Infektion zugrundeliegenden Erreger-Typ und gegebenenfalls vorliegenden Resistenzen des Erregers gegenüber den zur Verfügung stehenden Antibiotika ab. Für eine erfolgreiche Behandlung der cIAI sind eine rechtzeitige chirurgische Herdsanierung sowie antibiotische Behandlung notwendig, um die damit verbundene Mortalität zu reduzieren. Dabei hat die chirurgische Herdsanierung zur

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beseitigung der primären Infektionsquelle die oberste Behandlungspriorität. Die wichtigste Voraussetzung für eine optimale antibiotische Therapie der cIAI ist eine mikrobiologische Diagnostik zur Keimidentifikation vor Behandlungsbeginn einschließlich Feststellung möglicherweise vorliegender Resistenzen mittels Antibiogramm. Insbesondere bei Vorliegen einer komplizierten polymikrobiellen Infektion mit verschiedenen Erreger-Typen ist eine breit wirksame antibiotische Therapie gegen grampositive und gramnegative aerobe und anaerobe Erreger notwendig.

Insgesamt ist festzuhalten, dass zwar verschiedene therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung stehen, aber in Anbetracht möglicher bereits vorliegender Resistenzen bzw. zukünftiger Resistenzentwicklungen eine große Notwendigkeit für weitere Therapieoptionen in Form von Reserveantibiotika besteht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die zunehmende Resistenz bakterieller Krankheitserreger gegenüber Antibiotika stellt ein globales Problem dar, welches die Wirksamkeit der derzeit verfügbaren Behandlungsoptionen bedroht. Dementsprechend besteht ein erhöhter, ungedeckter Bedarf an der Entwicklung von neuen antibakteriellen Therapien im Allgemeinen, aber auch zur Behandlung der cIAI im Speziellen. In den letzten Jahren wurde insbesondere bei der postoperativen Peritonitis sowie der tertiären Peritonitis eine deutliche Zunahme des Anteils resistenter Stämme verzeichnet.

Bei Eravacyclin handelt es sich um ein neues Fluorocyclin-Antibiotikum aus der Klasse der Tetracycline, welches sich strukturell sowohl von den natürlich vorkommenden als auch den bisherigen halbsynthetischen Tetracyclinen durch ein anderes Substitutionsmuster innerhalb des Moleküls unterscheidet. Es bietet ein breites Wirkspektrum gegen verschiedene bakterielle Erreger, die für cIAI verantwortlich sind. Der Wirkmechanismus von Eravacyclin besteht in der Störung der bakteriellen Proteinsynthese durch Bindung an die ribosomale Untereinheit 30 S, wodurch die Aufnahme von Aminosäureresten in verlängerte Peptidketten verhindert wird.

Aufgrund der derzeitigen und der zukünftigen Resistenzentwicklung gegenüber den derzeit zur Verfügung stehenden Antibiotika kommt der Bereitstellung von Reserveantibiotika insbesondere im Falle multiresistenter Erreger und schwerwiegender Krankheitsausprägung der betroffenen Patienten eine besondere Bedeutung zu. Eravacyclin stellt als neue Substanz der Klasse der Tetracyclin-Antibiotika eine derartige zusätzliche Reserveoption zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit cIAI und begrenzten Behandlungsoptionen gemäß Reservestatus dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Behandlung komplizierter intraabdominaler Infektionen (cIAI) bei Erwachsenen | 6 923 |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. cIAI: complicated intraabdominal infection (komplizierte intraabdominale Infektion); GVK: Gesetzliche Krankenversicherung | | |

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|--|--|--|--|---------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Behandlung komplizierter intraabdominaler Infektionen (cIAI) bei Erwachsenen | Erwachsene Patienten mit cIAI und begrenzten Behandlungsoptionen gemäß Reservestatus | Mit dem Status „Reserveantibiotikum“ gilt der Zusatznutzen von Eravacyclin bereits als belegt. | 6 923 |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. cIAI: complicated intraabdominal infection (komplizierte intraabdominale Infektion); GVK: Gesetzliche Krankenversicherung | | | | |

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Behandlung komplizierter intraabdominaler Infektionen (cIAI) bei Erwachsenen | 1.190,00 € bis 4 165,00 € ^b |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Zur Berechnung des Verbrauchs in Abhängigkeit von Körpergewicht wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2017“ sowie die Angaben der SmPC von Eravacyclin hinsichtlich der Behandlungsdauer zugrunde gelegt.</p> <p>cIAI: complicated intraabdominal infection (komplizierte intraabdominale Infektion); SmPC: Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)</p> | | |

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--|--|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Behandlung komplizierter intraabdominaler Infektionen (cIAI) bei Erwachsenen | Nicht zutreffend. | Erwachsene Patienten mit cIAI und begrenzten Behandlungsoptionen gemäß Reservestatus | --- |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. cIAI: complicated intraabdominal infection (komplizierte intraabdominale Infektion) | | | | |

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Es handelt sich um ein der Verschreibungspflicht unterliegendes Arzneimittel. Gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC) sind regelhaft die offiziellen Richtlinien für den Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen. Eravacyclin wird außerdem ausschließlich an stationäre Behandlungseinrichtungen abgegeben.

Eravacyclin ist zugelassen zur Behandlung von cIAI bei Erwachsenen und verfügt somit nicht über eine pathogenspezifische Zulassung für Patienten mit begrenzten Therapieoptionen. Dementsprechend mussten für den Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum *in vitro* und *in vivo* Daten zur Wirksamkeit gegenüber gemäß der Indikatorliste des RKI relevanten multiresistenten Erregern vorgelegt werden. Dies erfolgte für Eravacyclin basierend auf Daten zu ESBL-bildenden sowie Ceftazidim-resistenten *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae*. Grundvoraussetzung für die Anwendung von Eravacyclin gemäß Reservestatus ist, dass für die Behandlung der cIAI nur begrenzte Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen.

Die empfohlene Dosis beträgt 1 mg/kg Eravacyclin alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 4 bis 14 Tagen (bei gleichzeitiger Anwendung starker Cytochrom P450 [CYP]3A4-Induktoren: 1,5 mg/kg Eravacyclin). Dosisanpassungen sind weder bei älteren Patienten noch bei Nieren- oder Leberfunktionsstörungen notwendig. Die Verabreichung erfolgt als etwa 60-minütige intravenöse Infusion.

Kontraindikationen sind eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile sowie eine Überempfindlichkeit gegen Antibiotika der Tetracyclin-Klasse. Die SmPC enthält Warnhinweise zu folgenden Aspekten: anaphylaktische Reaktion, *Clostridioides difficile*-assoziierte Diarrhö, Reaktionen an der Infusionsstelle, nicht sensiblen Mikroorganismen, Pankreatitis, Kindern und Jugendlichen, gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren, schwere Leberfunktionsstörungen, Einschränkung der klinischen Daten sowie Harnwegsinfektionen. Im Hinblick auf Wechselwirkungen ist der Einfluss starker CYP3A4-Induktoren auf die Pharmakokinetik von Eravacyclin zu beachten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Während der Schwangerschaft darf Eravacyclin nicht angewendet werden, es sei denn, die Behandlung ist aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich. Frauen im gebärfähigen Alter sollten es vermeiden, schwanger zu werden, während sie Eravacyclin erhalten. Bezüglich der Stillzeit sollte entschieden werden, ob die Therapie mit Eravacyclin fortgesetzt oder abgebrochen werden soll, wobei sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen sind.

Eravacyclin kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Nach Anwendung von Eravacyclin kann es zu Schwindel kommen.

In klinischen Studien waren die häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten mit cIAI, die mit Eravacyclin behandelt wurden (n = 576), Übelkeit (3,0 %), Erbrechen, Phlebitis an der Infusionsstelle (jeweils 1,9 %), Phlebitis (1,4 %), Thrombose an der Infusionsstelle (0,9 %), Diarrhö (0,7 %), Erythem an der Gefäßpunktionsstelle (0,5 %), Hyperhidrose, Thrombophlebitis, Hypästhesie an der Infusionsstelle und Kopfschmerzen (je 0,3 %), die im Allgemeinen von leichtem oder mittelschwerem Schweregrad waren.