

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Eravacyclin (Xerava®)*

PAION Deutschland GmbH

**Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.07.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	10
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	11

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Struktur von Eravacyclin und Tigecyclin [2] .....	7

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
cIAI	Complicated intra-abdominal infection (komplizierte intraabdominelle Infektion)
EPAR	European Public Assessment Report
MDR	Multiple Drug Resistance
PZN	Pharmazentralnummer
rRNA	Ribosomal ribonucleic acid (ribosomale Ribonukleinsäure)

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Eravacyclin
<b>Handelsname:</b>	Xerava®
<b>ATC-Code:</b>	J01AA13

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
17637776	EU/1/18/1312/005	100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	10 Durchstechflaschen à 100 mg

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Bei Eravacyclin (Handelsname: Xerava<sup>®</sup>) handelt es sich um ein Fluorocyclin-Antibiotikum aus der Klasse der Tetracycline mit einem breiten Wirkspektrum gegen verschiedene bakterielle Erreger. Zugelassen ist Eravacyclin zur Behandlung von komplizierten intraabdominalen Infektionen (complicated intra-abdominal infection, cIAI) bei Erwachsenen [1]. 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.

Eravacyclin ist ein vollsynthetisches Tetracyclin, welches strukturelle Ähnlichkeiten zu Tigecyclin aufweist (siehe Abbildung 2-1). Im Gegensatz zu Tigecyclin befindet sich am D-Ring des Tetracyclin-Gerüsts ein Fluoratom an Position C-7 (daher auch „Fluorocyclin“) Tigecyclin: Dimethylaminogruppe) und eine Pyrrolidinoacetamido-Gruppe am C-9-Atom, während sich bei Tigecyclin dort eine Dimethylamino-Gruppe (C-7) bzw. eine 2-Tertiärbutylglycylamido-Gruppe (C-9) befindet. [2; 3]

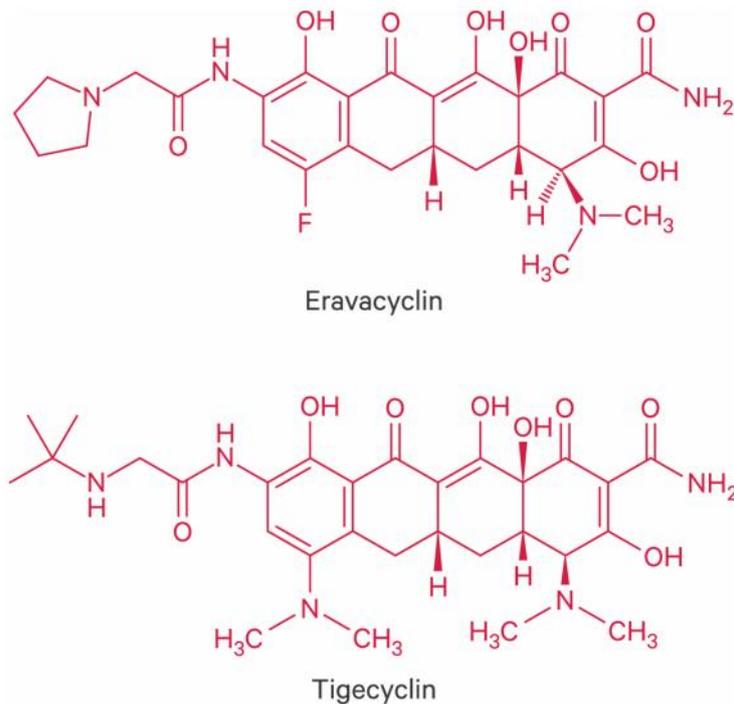


Abbildung 2-1: Struktur von Eravacyclin und Tigecyclin [2]

Die C-7- und C-9-Substitutionen in der molekularen Struktur von Eravacyclin sind in keinem natürlich vorkommenden oder halbsynthetischen Tetracyclin vorhanden, und das Substitutionsmuster vermittelt mikrobiologische Aktivitäten einschließlich der Beibehaltung der *In-vitro*-Potenz gegen grampositive und gramnegative Stämme, die Tetracyclin-spezifische Resistenzmechanismen exprimieren [1].

Auf die meisten Bakterien wirkt Eravacyclin vorwiegend bakteriostatisch und inhibiert wie andere Tetracycline die Elongationsphase der bakteriellen Proteinbiosynthese: Durch Bindung an die 30 S ribosomale Untereinheit der 16 S ribosomalen Ribonukleinsäure (ribosomal ribonucleic acid, rRNA) kann die Aminoacyl-Transfer-Ribonukleinsäure nicht mehr an den Akzeptorort im Messenger-Ribonukleinsäure-Ribosomen-Komplex binden, sodass keine weiteren Aminosäurereste in die Peptidkette eingefügt werden können [2].

Eravacyclin zeigt eine gute *In-vitro*-Aktivität gegen zahlreiche grampositive und gramnegative aerobe und fakultativ anaerobe Bakterien, einschließlich vieler multiresistenter Problemkeime. So wie Tigecyclin ist auch Eravacyclin gegen Bakterien aktiv, die Effluxproteine und ribosomale Schutzproteine ausbilden. Solche Proteine bedingen besonders häufig eine Tetracyclin-Resistenz und sind sowohl bei gramnegativen als auch grampositiven Bakterien weit verbreitet. Gegen *mcr-1*-positive *Enterobacteriaceae* ist Eravacyclin ebenfalls aktiv. Anaerobier wie *Bacteroides*-, *Clostridium*-, *Fusobacterium*- und *Prevotella*-Arten werden von Eravacyclin erfasst; das gilt auch für die meisten multiresistenten Stämme dieser Spezies. Bakterielle Resistenz gegen Eravacyclin beruht in vielen Fällen auf einer gesteigerten Expression von Multiple Drug Resistant (MDR)-Effluxproteinen und/oder auf

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zielstrukturänderungen, welche die 16S rRNA oder bestimmte 30 S ribosomale Proteine betreffen [2].

Resistenz gegen Eravacyclin wurde in *Enterococcus* mit Mutationen im ribosomalen Protein rpsJ beobachtet. Es gibt keine Kreuzresistenz zwischen Eravacyclin und anderen Antibiotika-Klassen wie Chinolonen, Penicillinen, Cephalosporinen und Carbapenemen. Andere bakterielle Resistenzmechanismen, die Eravacyclin beeinflussen könnten, sind mit einer Hochregulierung nichtspezifischer intrinsischer MDR-Efflux-Pumpensysteme verbunden [1].

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p>Xerava wird angewendet zur Behandlung komplizierter intraabdominaler Infektionen (cIAI) bei Erwachsenen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p> <p>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 &lt; 10 zu Studienbeginn; 5,4 % der Patienten</p>	nein	20.09.2018	A

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben sind der Zusammenfassung der Merkmale von Eravacyclin entnommen [1].

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

**2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete**

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.*

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	---

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Nicht zutreffend.

**2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2**

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die administrativen Angaben sowie die Angaben zum Wirkmechanismus wurden der Fachinformation und dem European Public Assessment Report (EPAR) entnommen. Zusätzlich wurde mittels einer Freihandsuche im Internet weitere Literatur herangezogen.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2021. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Xerava. Stand: 19.08.2021. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xerava-epar-product-information\\_de-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xerava-epar-product-information_de-0.pdf).
2. Ingo Stock 2019. Eravacyclin. Neues Tetracyclin zur Therapie komplizierter intraabdomineller Infektionen [Online]. Verfügbar unter: <https://www.arzneimitteltherapie.de/heftarchiv/2019/06/eravacyclin-neues-tetracyclin-zur-therapie-komplizierter-intraabdomineller-infektionen.html>.
3. European Medicines Agency (EMA) 2018. European Medicines Agency Assessment Report (EPAR) Xerava, Procedure No. EMEA/H/C/004237/0000. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xerava-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xerava-epar-public-assessment-report_en.pdf).