

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Eravacyclin (Xerava[®])

PAION Deutschland GmbH

Modul 3A

*Behandlung komplizierter intraabdominaler Infektionen
(cIAI) bei Erwachsenen*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 28.07.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	43
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	43
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	45
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	47
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	49
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	52
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	53
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	54
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	55
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	56
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	56
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	62
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	63
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	63
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	68
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	69
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	69
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	70
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	71

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klassifikation der Peritonitis	12
Tabelle 3-2: Mortalitätsraten der cIAI	13
Tabelle 3-3: Beobachtete aerobe Bakterien der CIAO- und CIAOW-Studie	15
Tabelle 3-4: Therapieempfehlungen zur Initialtherapie der verschiedenen Formen der primären Peritonitis	17
Tabelle 3-5: Empfehlungen zur Initialtherapie der verschiedenen Formen der sekundären und tertiären Peritonitis	19
Tabelle 3-6: Kalkulierte Antibiotika-Therapie bei nekrotisierender Pankreatitis und intraabdominalen Mykosen	20
Tabelle 3-7: Matrix für die Wahrscheinlichkeit des Nachweises resistenter Erreger bei verschiedenen Peritonitis-Formen	22
Tabelle 3-8: Kalkulierte Antibiotika-Therapie bei intraabdominaler Infektion mit Verdacht auf einen resistenten Erreger	23
Tabelle 3-9: Übersicht Anzahl auf <i>in vitro</i> Wirksamkeit von Eravacyclin getestete Isolate ...	25
Tabelle 3-10: Übersicht Isolate pro Erreger nach Region für die Jahre 2017 bis 2020	25
Tabelle 3-11: <i>In vitro</i> Daten zur Wirksamkeit von Eravacyclin für die Jahre 2017 bis 2020 .	26
Tabelle 3-12: Anteil resistenter Erreger von Isolaten aus Krankenhäusern mit nachgewiesener Empfindlichkeit gegenüber Eravacyclin.....	32
Tabelle 3-13: Relevante ICD-10-GM-Codes	32
Tabelle 3-14: Fallzahl an stationären cIAI für das Jahr 2020	33
Tabelle 3-15: Anzahl der stationären Fälle an cIAI mit resistenten Erregern für das Jahr 2020.....	34
Tabelle 3-16: Mittlere Steigerungsrate der Jahre 2017 bis 2020	35
Tabelle 3-17: Extrapolation der Fallzahl an stationären cIAI mit resistenten Erregern bis zum Jahr 2027	35
Tabelle 3-18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	36
Tabelle 3-19: Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	36
Tabelle 3-20: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	37
Tabelle 3-21: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-22: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-23: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46

Tabelle 3-24: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	48
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	51
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	51
Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	52
Tabelle 3-29: Übersicht über die wichtigen Risiken und fehlenden Informationen	64
Tabelle 3-30: Zusammenfassung der wichtigen Risiken	64
Tabelle 3-31: Maßnahmen zur Risikominimierung	67
Tabelle 3-32: Pharmakovigilanzplan	68
Tabelle 3-33: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	70

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Klassifizierung von intraabdominalen Infektionen nach Pieracci & Barie [4]	12
--	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC ₀₋₂₄	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve von 0 bis 24 h
BUN	Blood urea nitrogen (Blut-Harnstoff-Stickstoff)
CAPD	Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (Peritonitis unter kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse)
cIAI	Complicated intraabdominal infection (komplizierte intraabdominale Infektion)
CIAO	Complicated Intra-Abdominal Infections Observational Study
CIAOW	Complicated Intra-Abdominal Infections Worldwide Observational Study
C _{max}	Maximale Plasmakonzentration
cUTI	Complicated urinary tract infection (komplizierte Harnwegsinfektion)
CYP	Cytochrom P450
DRG	Diagnosis Related Group
EG	Empfehlungsgrad
EPAR	European Public Assessment Report
ESBL	Extended Spektrum-β-Lactamase
EU	Europäische Union
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
I	Intermediär
IAI	Intraabdominale Infektion
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 th Revision, German Modification
IU	International Unit
i. v.	Intravenös

Abkürzung	Bedeutung
KG	Körpergewicht
MDR	Multiple Drug Resistance
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MHK _(50/90)	Minimale Hemmkonzentration (für 50 bzw. 90 % der getesteten Stämme)
MRE	Multiresistenter Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
N	Anzahl Isolate
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.
P-gp	P-Glykoprotein
q12h	Alle 12 Stunden
R	Resistent
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
S	Susceptible (empfindlich)
SBP	Spontane bakterielle Peritonitis
SGB	Sozialgesetzbuch
SMART	Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends from 2002 to 2011
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
spp.	Species pluralis (mehrere Arten der Gattung)
Tbc	Tuberkulose
VerfO	Verfahrensordnung
VRE	Vancomycin-resistenter <i>Enterococcus faecium</i> bzw. <i>Enterococcus faecalis</i>
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Eravacyclin (Handelsname: Xerava®) ist zugelassen zur Behandlung komplizierter intraabdominaler Infektionen (complicated intraabdominal infection, cIAI) bei Erwachsenen [1]. Eravacyclin wurde gemäß Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 21.04.2022 basierend auf dem Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Abs. 1c Sozialgesetzbuch (SGB) V von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V freigestellt [2]. Der Zusatznutzen von Eravacyclin gilt gemäß Kapitel 5 § 12a der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA als belegt, Nachweise gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht erbracht werden.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat nicht stattgefunden.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Diesem Abschnitt zugrundeliegende Quellen ist die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC) von Eravacyclin sowie der Beschluss des G-BA über die Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V aufgrund des Status als Reserveantibiotikum.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. 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. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5387/2022-04-21_AM-RL_Freistellung_Eravacyclin_R-002.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Eravacyclin ist zugelassen zur Behandlung komplizierter intraabdominaler Infektionen (cIAI) bei Erwachsenen [1]. Prinzipiell ist die Anwendung nicht auf ein bestimmtes Erregerspektrum eingeschränkt, jedoch ist Eravacyclin als neuer Wirkstoff der Klasse der Tetracycline als Reserveantibiotikum anzusehen, dessen Einsatz mit entsprechender Vorsicht erfolgen sollte, um Resistenzentwicklungen möglichst lange hinauszuzögern. 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 G-BA vom 21.04.2022 der Status als Reserveantibiotikum zugesprochen [2].

Hintergrund zur Erkrankung

Bei intraabdominalen Infektionen (IAI) handelt es sich um ein bedeutendes klinisches Problem; sie zählen neben Pneumonie und Sepsis zu den wichtigsten Ursachen von infektionsbedingter Morbidität und Letalität in der Klinik [3]. Unter einer IAI versteht man Infektionen des Bauchraums, welche nicht auf die abdominalen Hohlgane beschränkt sind und dort z. B. zu einer Bauchfellentzündung (Peritonitis) oder einem Abszess führen. Auslöser für eine IAI sind zumeist Keime, die physiologisch den Gastrointestinal-Trakt besiedeln und in primär sterile Bereiche der Bauchhöhle oder dort gelegene Organe eindringen [3]. Unter der Bezeichnung IAI versteht man verschiedenste infektiöse Prozesse wie z. B. eine Peritonitis, Entzündungen von Blinddarm bzw. Gallenblase (Appendizitis bzw. Cholezystitis) sowie Perforationen von Darm, Magen oder Duodenum, intraabdominale Abszesse oder Divertikulitis [3].

Die IAI können nach der Art ihres Ursprungs und nach dem Ausmaß der Infektion klassifiziert werden (siehe Abbildung 3-1) [4]. Hinsichtlich ihres Ursprungs können sie ambulant erworben sein („community acquired“) oder als nosokomiale Infektion in der Klinik (bei einer Hospitalisierungsdauer ≥ 48 h) („healthcare associated“ = „hospital acquired“) [5]. Bezüglich des Ausmaßes kann man zwischen unkomplizierten und komplizierten IAI unterscheiden: Während bei einer unkomplizierten IAI meist nur ein Organ betroffen ist, hat sich bei einer komplizierten IAI (cIAI) die Infektion in die Bauchhöhle oder andere Regionen des

Abdominalraums ausgebreitet (siehe Abbildung 3-1) [3; 6]. Die zugelassene Indikation von Eravacyclin umfasst spezifisch nur die Behandlung von cIAI bei erwachsenen Patienten, daher wird nachfolgend primär auf die cIAI eingegangen [1].

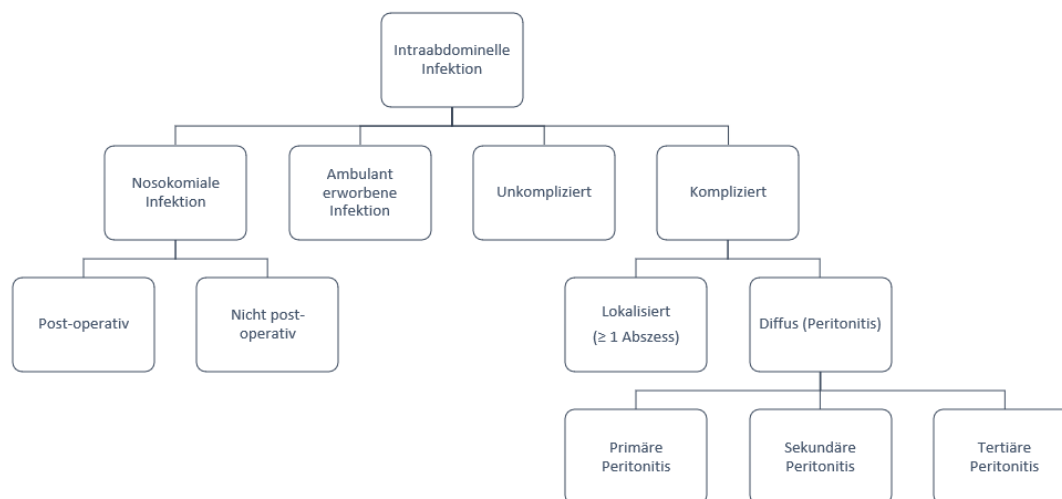


Abbildung 3-1: Klassifizierung von intraabdominalen Infektionen nach Pieracci & Barie [4]

Bei den cIAI unterscheidet man zwischen einer lokalen Ausprägung, d. h. in Form eines Abszesses, wobei auch mehr als ein Abszess auftreten kann, oder der diffusen Ausprägung in Form einer Peritonitis (siehe Abbildung 3-1) [6; 7]. Beide Formen stellen für den Patienten schwerwiegende Erkrankungen dar, aber insbesondere die Peritonitis ist durch eine erhöhte Mortalität charakterisiert [4; 8]. Während die lokalen Ausprägungen gemäß des Ortes ihres Auftretens charakterisiert werden (Ausnahme bildet hier lediglich der intraabdominale Abszess, der ebenfalls eine Form der Peritonitis darstellt), lässt sich die Peritonitis im Wesentlichen in eine primäre, sekundäre, tertiäre und quartäre Peritonitis einschließlich Sonderformen unterteilen (siehe Tabelle 3-1). Am häufigsten tritt dabei eine sekundäre Peritonitis mit einer Perforation des Gastrointestinaltrakts auf (ca. 80 – 90 % aller Fälle von Peritonitis) [6].

Tabelle 3-1: Klassifikation der Peritonitis

Einstufung	Ausprägungen
Primäre Peritonitis	<ul style="list-style-type: none"> • Hämatogene Peritonitis im Kindesalter • SBP im Erwachsenenalter • Tuberkulöse Peritonitis • Hämatogene, lymphogene und intraluminale Keiminvasion
Sekundäre Peritonitis	<ul style="list-style-type: none"> • Perforationsperitonitis • Postoperative Peritonitis • Posttraumatische Peritonitis

Einstufung	Ausprägungen
Tertiäre Peritonitis	<ul style="list-style-type: none"> • Persistierende Peritonitis mit apathogenen Keimen bei Immunschwäche, z. B. Pilzperitonitis
Quartäre Peritonitis und Sonderformen	<ul style="list-style-type: none"> • Intraabdominaler Abszess • Nosokomiale Peritonitis (z. B. bei Etappenlavage) • Peritonitis unter CAPD • Chemische Peritonitis • Candida-Peritonitis • Katheter-assoziierte Peritonitis
CAPD: Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (Peritonitis unter kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse); SBP: spontane bakterielle Peritonitis Quelle: [3; 9]	

Die cIAI stellen die zweithäufigste Ursache der Morbidität und Mortalität auf Intensivstationen dar; sie machen rund 20 % der dortigen Infektionen aus [10]. Außerdem gehören cIAI insgesamt zu den häufigsten Infektionen, die in der Chirurgie auftreten – so ist in 10 % der Fälle nach größeren viszeralen chirurgischen Eingriffen mit einer postoperativen Komplikation zu rechnen, davon handelt es sich bei über 70 % um septische Komplikationen [5; 9].

Die Sterblichkeitsrate im Zusammenhang mit cIAI ist trotz Fortschritten bei der Diagnose, der Operation und der antimikrobiellen Therapie nach wie vor sehr hoch und liegt bei rund 30 % [3; 4; 11-16]. Das breite Spektrum der cIAI und die Vielzahl an Infektionsquellen machen die Ermittlung einer Gesamtmortalität schwierig; es werden unterschiedliche Mortalitätsraten von 5 bis ≥ 60 % berichtet (siehe Tabelle 3-2). Außerdem hängen die Mortalitätsrate und die Krankheitsprognose der cIAI von der Lokalisation, der Ausdehnung und Komplexität, der Dauer und Ätiologie der Infektion sowie dem Alter, dem Immunstatus und Allgemeinzustand des Patienten ab [13; 14]. Zusätzlich verschlechtert sich die Prognose durch einen hohen Schweregrad, eine verspätete chirurgische Versorgung (> 24 Stunden), einen nicht sanierbaren Fokus und/oder eine krankenhausassoziierte Genese [3; 14].

Tabelle 3-2: Mortalitätsraten der cIAI

Diagnose der Patienten	Mortalität	Quelle
Appendizitis	5 – 9 %	[12]
Perforation Magengeschwür	21 %	
Dickdarmperforation oder Peritonitis aus dem Gallen trakt	45 – 50%	
Postoperative Peritonitis	60 %	[3]
Sepsis oder septischer Schock nach IAI (abdominale Sepsis)	25 – 35%, kann 70 % überschreiten	[4; 17-19]
Komplizierte IAI	7,5 – 10,5 %	[20; 21]

Diagnose der Patienten	Mortalität	Quelle
Patienten, die wegen postoperativer sekundärer Peritonitis erneut operiert wurden	32 %	[11]
Intraabdominale Infektionen		[15]
Enterokokken	22 %	
Nicht-Enterokokken	27 %	
Ansätze zur Behandlung von Darmfisteln bei cIAI		[16]
Offenes Abdomen	9,8 %	
Geschlossenes Abdomen	30,1 %	
(c)IAI: (complicated) intraabdominal infection ([komplizierte] intraabdominale Infektion)		

Die Grundlage für die erfolgreiche Behandlung einer cIAI bildet eine umfangreiche Diagnostik einschließlich einer Aufklärung über das vorliegende Erregerspektrum inklusive Antibiogramm.

Diagnostik und Therapie

Die cIAI stellen eine besondere klinische Herausforderung dar [22]. 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) [21; 23]. Die Feststellung der Diagnose erfolgt durch chirurgische Eingriffe wie z. B. Laparotomie, Laparoskopie, perkutane Laparotomie oder perkutane Drainage mit anschließender Bestätigung mittels Ultraschalluntersuchung oder Röntgenaufnahme. Eine Untersuchung des Erreger-Typs inklusive Antibiogramm vervollständigt die Diagnostik, insbesondere in schwerwiegenden Fällen.

Erregerspektrum

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. Im Fall von nosokomial erworbenen cIAI liegt meist ein selektiertes/resistentes Erregerspektrum vor, da die meisten Patienten zum Zeitpunkt der Erkrankung bereits antibiotisch vorbehandelt sind [24]. Die von Morrissey *et al.* publizierten Ergebnisse der SMART-Studie (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends from 2002 to 2011) zeigten, dass weltweit für die Jahre 2002 bis 2011 die fünf häufigsten gramnegativen Bakterien im Zusammenhang mit IAI *Escherichia coli* (47,8 %), *Klebsiella pneumoniae* (14,5 %), *Pseudomonas aeruginosa* (9,4 %), *Enterobacter cloacae* (6,0 %) und

Proteus mirabilis (3,6 %) waren [25]. Gezielt für cIAI erhobene Daten hinsichtlich der vorliegenden Erregerspektren stehen basierend auf der Complicated Intra-Abdominal Infections Observational Study (CIAO)- und der Complicated Intra-Abdominal Infections Worldwide Observational Study (CIAOW)-Studie zur Verfügung.

Bei der CIAO-Studie handelt es sich um eine multizentrische Studie, an der insgesamt 68 Zentren aus Europa teilgenommen haben. Die Beobachtungsperiode umfasste insgesamt sechs Monate (Januar bis Juni 2012) und schloss erwachsene Patienten mit ambulant oder nosokomial erworbenen cIAI ein. Insgesamt konnten 2 152 Patienten eingeschlossen werden; von diesen standen für 62,2 % intraperitoneale Proben zur Verfügung, die anschließend hinsichtlich ihres Erregerspektrums untersucht wurden. Die ebenfalls multizentrische CIAOW-Studie wurde auf globaler Ebene durchgeführt. Auch hier betrug die Beobachtungsperiode insgesamt sechs Monate (Oktober 2012 bis März 2013). Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit ambulant oder nosokomial erworbenen cIAI, welche sich einer chirurgischen Intervention oder einer interventionellen Drainage zur Behandlung ihrer cIAI unterziehen mussten. Insgesamt konnten hier 1 898 Patienten eingeschlossen werden, wobei intraperitoneale Proben für eine Untersuchung des Erregerspektrums von 62,7 % der Patienten vorlagen. Die nachfolgende Tabelle 3-3 zeigt das im Rahmen der Studien beobachtete Erregerspektrum:

Tabelle 3-3: Beobachtete aerobe Bakterien der CIAO- und CIAOW-Studie

Pathogene	CIAO	CIAOW
Erregerspektrum (aerobe Bakterien aus intraoperativer Peritonealflüssigkeit identifiziert)		
<i>Aerobe gramnegative Bakterien</i>		
Gesamt	69,2 %	71,9 %
<i>Escherichia coli</i>	41,4 %	41,2 %
<i>Escherichia coli</i> resistent gegen Cephalosporine der 3. Generation	4,2 %	5,6 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7,1 %	10,5 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i> resistent gegen Cephalosporine der 3. Generation	2,4 %	1,4 %
<i>Klebsiella oxytoca</i>	-	0,8 %
<i>Klebsiella oxytoca</i> resistent gegen Cephalosporine der 3. Generation	-	0,1 %
<i>Enterobacter</i>	4,1 %	4,8 %
<i>Proteus</i>	2,1 %	3,5 %
<i>Pseudomonas</i>	5,2 %	5,6 %
Andere	8,1 %	5,6 %

Pathogene	CIAO		CIAOW	
<i>Aerobe grampositive Bakterien</i>				
Gesamt	31,7 %		29,1 %	
<i>Enterococcus faecalis</i>	11 %		11,5 %	
<i>Enterococcus faecium</i>	4,7 %		4,4 %	
<i>Staphylococcus aureus</i>	3,7 %		2,8 %	
<i>Streptococcus spp.</i>	6,6 %		6,4 %	
Andere	5,7 %		2,9 %	
Erregerspektrum (aerobe Bakterien aus intraoperativen Proben bei gemeinschaftlich erworbenen und durch das Gesundheitswesen bedingten IAI)				
<i>Aerobe Bakterien</i>	<i>Ambulant</i>	<i>Nosokomial</i>	<i>Ambulant</i>	<i>Nosokomial</i>
<i>Escherichia coli</i>	48,6 %	26,8 %	44,3 %	21 %
<i>Escherichia coli</i> resistent gegen Cephalosporine der 3. Generation	3 %	6 %	5,4 %	6,3 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5,2 %	10 %	10,1 %	11,7 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i> resistent gegen Cephalosporine der 3. Generation	1,7 %	6,7 %	0,1 %	5 %
<i>Pseudomonas</i>	4,2 %	6,7 %	5,4 %	5,7 %
<i>Enterococcus faecalis</i>	7,9 %	16 %	10,3 %	15,7 %
<i>Enterococcus faecium</i>	3,9 %	7,6 %	3,7 %	6,7 %
CIAO: Complicated Intra-Abdominal Infections Observational Study; CIAOW: Complicated Intra-Abdominal Infections Worldwide Observational Study; IAI: intraabdominale Infektion; spp.: species pluralis (mehrere Arten der Gattung) Quelle: [20; 21]				

Therapiemöglichkeiten

Wie zuvor ausgeführt, handelt es sich bei der cIAI um eine schwerwiegende Erkrankung, die bei ungeeigneter oder unwirksamer Therapie zu Sepsis oder Tod führt. Jede nachgewiesene Infektionsquelle sollte generell so schnell wie möglich bekämpft werden. Die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen hängen dabei neben der Lokalisation der Infektion von einer gegebenenfalls vorliegenden Grunderkrankungen des Patienten sowie dem Ausmaß der peritonealen Entzündung und auch den im Behandlungszentrum zur Verfügung stehenden Ressourcen ab. Eine chirurgische und/oder perkutane Drainage, die Entfernung des erkrankten Gewebes und eine adäquate Herdkontrolle in Kombination mit der Gabe eines Breitband-Antibiotikums oder von Antibiotika-Kombinationen sind meist Teil der Behandlung der cIAI [7; 14]. Um die cIAI erfolgreich behandeln zu können, sind eine rechtzeitige chirurgische Herdsanierung sowie antibiotische Behandlung notwendig, um die damit verbundene Mortalität zu reduzieren [3; 6; 7; 9]. Dabei hat die chirurgische Herdsanierung zur Beseitigung der

primären Infektionsquelle die oberste Behandlungspriorität [9]. 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 [9]. 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. Hierbei stehen nur wenige Substanzen zur Verfügung, welche die zu erwartenden Erreger sicher erfassen und somit als Monotherapie empfohlen werden können [3]. Nachfolgend werden die Therapie-Empfehlungen zur Behandlung der verschiedenen Peritonitis-Arten gemäß der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. (PEG) dargestellt [6].

Primäre Peritonitis

Bei einer primären Peritonitis handelt es sich um eine bakteriell bedingte Entzündung des Peritoneums ohne Darmperforation. Diese machen etwa 1 % der auftretenden Peritonitiden aus. Es handelt sich hierbei meist um eine Monoinfektion. Die Empfehlungen der PEG („S2k Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen“) hinsichtlich einer Behandlung von durch resistente Erreger verursachten primären Peritonitiden finden sich nachfolgend in Tabelle 3-4. In Abhängigkeit der konkreten Diagnose sowie des auftretenden Erregerspektrums bieten sich hier Monotherapien beispielsweise mit einem Cephalosporin-Antibiotikum (z. B. Cefuroxim, Ceftriaxon oder Cefotaxim) sowie verschiedene Kombinationstherapien (z. B. in Form der Kombination eines β -Lactam-Antibiotikums mit einem β -Lactamase-Inhibitor) an.

Tabelle 3-4: Therapieempfehlungen zur Initialtherapie der verschiedenen Formen der primären Peritonitis

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer	EG
Juvenile Peritonitis	A-Streptokokken	Ampillicin/Sulbactam	3 x 3 g	7 Tage	B
	Pneumokokken	Amoxicillin/Clavulansäure	3 x 2,2 g		B
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Cefuroxim	3 x 1,5 g		B
Peritonitis bei Leberzirrhose	<i>Escherichia coli</i>	Ceftriaxon	1 x 2 g	7 Tage	B
	Enterokokken	Cefotaxim	3 x 2 g		B
	<i>Klebsiella spp.</i>	Piperacillin/Tazobactam	3 x 4,5 g		B
	ESBL-Bildner	Siehe Tabelle 3-8			-
Peritonitis bei Tbc	Mykobakterien	Kombinationstherapie nach Testung		> 6 Monate	C

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer	EG
Peritonitis bei CAPD	Staphylokokken	Cefuroxim	3 x 1,5 g	7 – 10 Tage	B
	<i>Escherichia coli</i>	Cefotaxim	3 x 2 g		B
	Enterokokken Andere Streptokokken Andere Enterobacteriaceae <i>Pseudomonas spp.</i> <i>Acinetobacter spp.</i> MRSA, VRE ESBL-Bildner <i>Candida spp.</i>	Ceftriaxon +/- Ciprofloxacin Siehe Tabelle 3-8	1 x 2 g +/- 2 x 0,4 g		C
CAPD: Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse); EG: Empfehlungsgrad; ESBL: Extended Spektrum-β-Lactamase; MRSA: Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> ; spp.: species pluralis (mehrere Arten der Gattung); Tbc: Tuberkulose; VRE: Vancomycin-resistenter <i>Enterococcus faecium</i> bzw. <i>Enterococcus faecalis</i> Quelle: [6]					

Sekundäre Peritonitis/tertiäre Peritonitis

Liegt eine Perforation des Gastrointestinaltrakts vor, handelt es sich um eine sekundäre Peritonitis, welche die häufigste Form der Peritonitis darstellt [6]. Die Genese der sekundären Peritonitis ist ambulant und wird postoperativ differenziert. Eine tertiäre Peritonitis liegt dann vor, wenn eine Infektion der Abdominalhöhle ohne chirurgisch sanierbaren Fokus besteht, nachdem zuvor die chirurgische Herdsanierung einer sekundären Peritonitis abgeschlossen wurde [6]. Mögliche Therapieregime umfassen z. B. den Einsatz von Tigecyclin (ggf. in Kombination mit einer gegen *Pseudomonas* wirksamen Substanz) sowie von Imipenem/Cilastatin, Meropenem, Ceftolozan/Tazobactam mit Metronidazol oder Ceftazidim/Avibactam mit Metronidazol (ggf. jeweils in Kombination mit Linezolid) (siehe Tabelle 3-5) [6; 7; 24; 26; 27].

Tabelle 3-5: Empfehlungen zur Initialtherapie der verschiedenen Formen der sekundären und tertiären Peritonitis

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer	EG
<i>Ambulant erworben, keine Perforation, minimale Peritonitis, kreislaufstabil, kein MRE-Risiko (z. B. phlegmonöse Appendizitis)</i>	Enterobacteriaceae, Anaerobier, Enterokokken	Cefuroxim + Metronidazol	3 x 1,5g + 3x 0,5 g	1 Tag (Stufe 1)	A
		Cefotaxim + Metronidazol	3 x 2 g + 3 x 0,5 g		A
		Ceftriaxon + Metronidazol	1 x 2 g + 3 x 0,5 g		A
		Ciprofloxacin + Metronidazol	2 x 0,4 g + 3 x 0,5 g		A
		Levofloxacin + Metronidazol	1 x 0,5 g + 3 x 0,5 g		A
		Ampicillin/Sulbactam	3 x 3 g		A
		Amoxicillin/Clavulansäure	3 x 2,2 g		A
		Moxifloxacin	1 x 0,4 g		A
<i>Ambulant erworben, frische Perforation, lokalisierte Peritonitis, kreislaufstabil, kein MRE-Risiko (z. B. perforierte Cholezystitis)</i>	Enterobacteriaceae, Anaerobier, Enterokokken	Cefuroxim + Metronidazol	3 x 1,5 g + 3x 0,5 g	3 Tage (Stufe 2)	A
		Cefotaxim + Metronidazol	3 x 2 g + 3 x 0,5 g		A
		Ceftriaxon + Metronidazol	1 x 2 g + 3 x 0,5 g		A
		Ciprofloxacin + Metronidazol	2 x 0,4 g + 3 x 0,5 g		A
		Levofloxacin + Metronidazol	1 x 0,5 g + 3 x 0,5 g		A
		Ampicillin/Sulbactam	3 x 3 g		A
		Amoxicillin/Clavulansäure	3 x 2,2 g		A
		Moxifloxacin	1 x 0,4 g		A
<i>Ambulant erworben, ältere Perforation, diffuse Peritonitis, kreislaufstabil individuelles MRE-Risiko (z. B. frei perforierte Sigmadivertikulitis)</i>	Enterobacteriaceae, Anaerobier, Enterokokken	Piperacillin/Tazobactam	3 x 4,5 g	5 Tage (Stufe 3)	A
		Ertapenem	1 x 1 – 2 g		A
		Tigecyclin ¹	2 x 0,05 g ¹		A
		Moxifloxacin	1 x 0,4 g		A
		Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol	3 x 1,5 g + 3 x 0,5 g		B

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer	EG
Nosokomial (postoperativ/tertiär), diffuse Peritonitis, kreislaufinstabil, hohes MRE-Risiko (z. B. Nahtleckage nach Rektumresektion)	Enterobacteriaceae (inkl. ESBL-Bildner), Enterokokken (inkl. VRE), Anaerobier, <i>Pseudomonas spp.</i> , Staphylokokken (inkl. MRSA)	Tigecyclin ¹	2 x 0,05 – 0,1 g ¹	7 – 10 Tage (Stufe 4)	A
		Meropenem (+ Linezolid)	3 x 2 g (+ 2 x 0,6 g)		A
		Imipenem (+ Linezolid)	3 x 1 g (+ 2 x 0,6 g)		A
		Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol (+ Linezolid)	3 x 1,5 – 3 g + 3 x 0,5 g (+ 2 x 0,6 g)		B
		Ceftazidim/Avibactam + Metronidazol (+ Linezolid)	3 x 2,5 g + 3 x 0,5 g (+ 2 x 0,6 g)		A
		Fosfomycin (keine Monotherapie)	3 x 4 – 8 g		B
¹ Aufladungsdosis erforderlich, keine Monotherapie im septischen Schock EG: Empfehlungsgrad; ESBL: Extended Spektrum-β-Lactamase; MRE: multiresistenter Erreger; MRSA: Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> ; spp.: species pluralis (mehrere Arten der Gattung); VRE: Vancomycin-resistenter <i>Enterococcus faecium</i> bzw. <i>Enterococcus faecalis</i> Quelle: [6]					

Im Falle einer postoperativen, posttraumatischen oder postinterventionellen Peritonitis werden folgende Therapien durch die PEG empfohlen (siehe Tabelle 3-6):

Tabelle 3-6: Kalkulierte Antibiotika-Therapie bei nekrotisierender Pankreatitis und intraabdominalen Mykosen

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer	EG
Nekrotisierende Pankreatitis mit infizierten Nekrosen	Enterobacteriaceae (inkl. ESBL-Bildner), Enterokokken (inkl. VRE), Staphylokokken, Anaerobier	Imipenem	3 x 1 g	7 – 10 Tage	A
		Meropenem	3 x 1 g		A
		Ertapenem	1 x 1 – 2 g		A
		Tigecyclin ¹	2 x 0,05 g ¹		B
		Piperacillin/Tazobactam	3 x 4,5 g		B
		Moxifloxacin	1 x 0,4 g		C

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer	EG
Intraabdominelle Mykose	<i>Candida spp.</i>	Anidulafungin ²	1 x 0,1 g ²	≥ 14 Tage	A
		Caspofungin ²	1 x 0,05 g ²		A
		Micafungin	1 x 0,1 g		A
		Fluconazol ²	1 x 0,4 – 0,8 g ²		B
		Voriconazol ²	2 x 0,2 g ²		A
		Liposomales Amphotericin B	1 – 3 mg/kg KG		B
¹ Aufladungsdosis erforderlich, keine Monotherapie im septischen Schock ² Aufladungsdosis erforderlich EG: Empfehlungsgrad; ESBL: Extended Spektrum-β-Lactamase; KG: Körpergewicht; spp.: species pluralis (mehrere Arten der Gattung); VRE: Vancomycin-resistenter <i>Enterococcus faecium</i> bzw. <i>Enterococcus faecalis</i> Quelle: [6]					

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.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Resistenzentwicklung

Bei der zunehmenden Resistenz bakterieller Krankheitserreger gegenüber Antibiotika handelt es sich um ein globales Problem, welches die Wirksamkeit der derzeit verfügbaren Behandlungsoptionen bedroht, da diese zukünftig unzureichend werden können hinsichtlich ihrer antibakteriellen Wirkung. Dementsprechend besteht ein erhöhter, ungedeckter Bedarf an der Entwicklung von neuen antibakteriellen Therapien im Allgemeinen, aber auch zur Behandlung der cIAI im Speziellen [23]. In den letzten Jahren wurde insbesondere bei der postoperativen Peritonitis sowie der tertiären Peritonitis eine deutliche Zunahme des Anteils resistenter Stämme verzeichnet (Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* [MRSA], Vancomycin-resistenter *Enterococcus faecium* bzw. *Enterococcus faecalis* [VRE], ESBL-

bildende Spezies, (multi)resistente *Pseudomonas spp.* [species pluralis]) [6]. Daher ist von höchster Wichtigkeit, dass das zu erwartende Erregerspektrum möglichst bereits mit der initialen Antibiotika-Therapie erfasst wird.

Ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten multiresistenter Erreger besteht bei Patienten mit postoperativer Peritonitis, längerem präoperativem Klinikaufenthalt, antibiotischer Vorbehandlung, einer postoperativen Dauer der antimikrobiellen Therapie von 15 ± 8 Tagen sowie bei postoperativen Umstellungen der Therapie [3; 28]. Die folgenden evidenzbasierten Risikofaktoren wurden für das Vorhandensein multiresistenter Erreger (MRE) bei Bauchrauminfektionen durch die PEG identifiziert [6]:

- Vorliegen einer postoperativen Peritonitis
- Vorliegen einer tertiären Peritonitis
- Antibiotikavorthherapie anderer Erkrankungen (z. B. infizierter diabetischer Fuß)
- Verlegung aus Land/Region mit hoher Prävalenz resistenter Erreger
- Patienten mit häufigen Auslandsreisen in Länder mit hoher MRE-Prävalenz
- Bekannte MRE-Kolonisation des Magen-Darm-Trakts
- (Medikamentöse) Immunsuppression
- Verlängerter Krankenhausaufenthalt/Intensivstationsaufenthalt

Betrachtet man die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von resistenten Erregern bei verschiedenen Peritonitis-Formen, so zeigt sich, dass mit Ausnahme der ambulant erworbenen sekundären Peritonitis die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von ESBL-bildenden Enterobacteriaceae für alle Peritonitis-Formen hoch ist. Multiresistente *Pseudomonas* und VRE können als zusätzliche mögliche Erreger bei der tertiären Peritonitis mit hoher Wahrscheinlichkeit auftreten. Diese beiden Erreger spielen auch bei der postoperativen, postinterventionellen oder posttraumatischen Peritonitis eine gewisse Rolle. Weitere resistente Erregertypen treten nicht oder nur mit sehr geringer Wahrscheinlichkeit auf (Tabelle 3-7) [6].

Tabelle 3-7: Matrix für die Wahrscheinlichkeit des Nachweises resistenter Erreger bei verschiedenen Peritonitis-Formen

Peritonitis-Form	Resistenter Erreger					
	MRSA	VRE	ESBL-bildende Enterobacteriaceae	Carpabenem-resistente Enterobacteriaceae	(MDR) <i>Pseudomonas</i>	<i>Acinetobacter spp.</i>
Primäre Peritonitis	+	+	+++	-	-	-
Ambulant erworbene sekundäre Peritonitis	-	-	+	-	-	-

Peritonitis-Form	Resistenter Erreger					
	MRSA	VRE	ESBL-bildende Enterobacteriaceae	Carpabenem-resistente Enterobacteriaceae	(MDR) <i>Pseudomonas</i>	<i>Acinetobacter spp.</i>
Postoperative, postinterventionelle oder posttraumatische Peritonitis	+	++	+++	+	++	+
Tertiäre Peritonitis	+	+++	+++	+	+++	+

- sehr gering (< 1 %); + gering (1 – 5 %); ++ moderat (5 – 10 %); +++ (> 10 %); Prozentangaben beziehen sich auf die Wahrscheinlichkeit des Erregernachweises

ESBL: Extended Spektrum-β-Lactamase; MDR: Multiple Drug Resistance; MRSA: Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*; spp.: species pluralis (mehrere Arten der Gattung); VRE: Vancomycin-resistenter *Enterococcus faecium* bzw. *Enterococcus faecalis*

Quelle: [6]

Für die Behandlung intraabdominaler Infektionen mit Verdacht auf resistente Erreger sieht die PEG die folgenden Behandlungsoptionen in Abhängigkeit vom vorliegenden Erreger vor (siehe Tabelle 3-8):

Tabelle 3-8: Kalkulierte Antibiotika-Therapie bei intraabdominaler Infektion mit Verdacht auf einen resistenten Erreger

Erreger	Antibiotikum	EG
MRSA	Tigecyclin	A
	Linezolid +	A
	Vancomycin +	A
VRE	Tigecyclin	A
	Linezolid +	A
ESBL-Bildner (<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i>)	Tigecyclin	A
	Ceftolozan/Tazobactam	A
	Ceftazidim/Avibactam	A
	Imipenem	A
	Meropenem	A
	Ertapenem	A
	Fosfomycin (keine Monotherapie)	B
<i>Acinetobacter spp.</i>	Colistin	A
	Tigecyclin	A
	Sulbactam	A

Erreger	Antibiotikum	EG
Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae	Tigecyclin	A
	Colistin	A
	Ceftazidim/Avibactam	A
	Meropenem (Hochdosis)	A
<i>Pseudomonas spp.</i>	Imipenem, Meropenem	A
	Piperacillin/Tazobactam	A
	Cefepim	A
	Gentamicin, Amikacin ¹	B
	Ciprofloxacin ² , Levofloxacin ²	A
	Ceftolozan/Tazobactam	A
	Ceftazidim/Avibactam	B
+ Kombination mit Antibiotikum zur Erfassung gramnegativer und anaerober Spezies erforderlich ¹ keine Monotherapie ² Einsatz nur sinnvoll bei lokalen Empfindlichkeitsraten > 90 % EG: Empfehlungsgrad; ESBL: Extended Spektrum-β-Lactamase; MRSA: Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> ; spp.: species pluralis (mehrere Arten der Gattung); VRE: Vancomycin-resistenter <i>Enterococcus faecium</i> bzw. <i>Enterococcus faecalis</i> Quelle: [6]		

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Eravacyclin

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 [23]. 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.

In vitro Daten zur Wirksamkeit von Eravacyclin bei resistenten Erregern

In vitro Daten liegen derzeit basierend auf Angaben von Berichten für die Jahre 2017 bis 2020 zur Wirksamkeit von Eravacyclin bei verschiedenen Bakterienstämmen von Isolaten aus europäischen und US-amerikanischen Krankenhäusern sowie von Krankenhäusern aus der Region Asien-Pazifik vor [29-32]. Im Hinblick auf die gemäß RKI relevanten Erreger zur Bestimmung des Status als Reserveantibiotikum liegt der Fokus auf resistenten *Escherichia coli* sowie *Klebsiella spp.*, da hierfür wie vom RKI gefordert *in vivo* Daten für mindestens 10 Patienten aus klinischen Studien zu Eravacyclin vorlagen. Es liegen außerdem Informationen zur Wirksamkeit von Eravacyclin gegenüber MRSA vor.

Tabelle 3-9: Übersicht Anzahl auf *in vitro* Wirksamkeit von Eravacyclin getestete Isolate

Erreger	Europa	Asien-Pazifik	USA	Gesamt
Gesamt	12 499	5 479	9 983	27 961

Die Wirksamkeit von Eravacyclin *in vitro* wurde in den Jahren 2017 bis 2020 bei insgesamt 27 961 Isolaten (Europa: 12 499 Isolate; USA: 9 983 Isolate; Asien-Pazifik: 5 479 Isolate) getestet. Da es nur geringe Unterschiede zwischen den Isolaten der verschiedenen Regionen gab, werden nachfolgend Ergebnisse für alle drei Regionen dargestellt, falls entsprechend ausdifferenzierte Ergebnisse vorlagen.

Tabelle 3-10: Übersicht Isolate pro Erreger nach Region für die Jahre 2017 bis 2020

Erreger	Europa	Asien-Pazifik	USA	Gesamt
<i>Escherichia coli</i>, ESBL				
Gesamt	159	104	164	427
<i>Escherichia coli</i>, Ceftazidim-resistent				
Gesamt	k. A.	k. A.	k. A.	289/351 (FDA/EUCAST)
<i>Klebsiella oxytoca</i>, ESBL				
Gesamt	42	43	55	140
<i>Klebsiella pneumoniae</i>, ESBL				
Gesamt	219	80	102	401
<i>Klebsiella pneumoniae</i>, Ceftazidim-resistent				
Gesamt	k. A.	k. A.	k. A.	501/522 (FDA/EUCAST)
Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>				
Gesamt	369	229	432	1 030
ESBL: Extended Spektrum- β -Lactamase; EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; FDA: Food and Drug Administration; k. A.: keine Angabe Quelle: [29-32]				

Die nachfolgende Tabelle 3-11 zeigt die erhobenen *in vitro* Daten. Es zeigt sich bei den relevanten Erregertypen eine durchgängig hohe Empfindlichkeit der Erreger gegenüber Eravacyclin.

Tabelle 3-11: *In vitro* Daten zur Wirksamkeit von Eravacyclin für die Jahre 2017 bis 2020

Erreger	N	Anteil			MHK (µg/ml)			
		S	I	R	MHK ₅₀	MHK ₉₀	Min	Max
<i>Escherichia coli</i>, ESBL								
2017								
Gesamt (keine Grenzwerte definiert)	109	-	-	-	0,25	0,25	0,06	0,5
Europa (keine Grenzwerte definiert)	39	-	-	-	0,12	0,5	0,06	0,5
USA (keine Grenzwerte definiert)	51	-	-	-	0,25	0,25	0,06	0,5
2018								
Gesamt (FDA) ¹	104	97,1	-	-	0,25	0,5	≤ 0,015	1
Gesamt (EUCAST) ²	104	97,1	-	2,9	0,25	0,5	≤ 0,015	1
Asien-Pazifik (FDA) ¹	25	92,0	-	-	0,25	0,5	0,12	1
Asien-Pazifik (EUCAST) ²	25	92,0	-	8,0	0,25	0,5	0,12	1
Europa (FDA) ¹	44	100,0	-	-	0,25	0,25	0,06	0,5
Europa (EUCAST) ²	44	100,0	-	0,0	0,25	0,25	0,06	0,5
USA (FDA) ¹	35	97,1	-	-	0,25	0,5	≤ 0,015	1
USA (EUCAST) ²	35	97,1	-	2,9	0,25	0,5	≤ 0,015	1
2019								
Gesamt (FDA) ¹	108	99,1	-	-	0,25	0,25	0,06	1
Gesamt (EUCAST) ²	108	99,1	-	0,9	0,25	0,25	0,06	1
Asien-Pazifik (FDA) ¹	31	100,0	-	-	0,25	0,25	0,12	0,5
Asien-Pazifik (EUCAST) ²	31	100,0	-	0,0	0,25	0,25	0,12	0,5
Europa (FDA) ¹	42	100,0	-	-	0,25	0,25	0,06	0,5
Europa (EUCAST) ²	42	100,0	-	0,0	0,25	0,25	0,06	0,5
USA (FDA) ¹	35	97,1	-	-	0,25	0,5	0,06	1
USA (EUCAST) ²	35	97,1	-	2,9	0,25	0,5	0,06	1
2020								
Gesamt (FDA) ¹	106	98,1	-	-	0,12	0,25	0,06	16
Gesamt (EUCAST) ²	106	98,1	-	1,9	0,12	0,25	0,06	16
Asien-Pazifik (FDA) ¹	29	96,6	-	-	0,12	0,25	0,06	16
Asien-Pazifik (EUCAST) ²	29	96,6	-	3,5	0,12	0,25	0,06	16
Europa (FDA) ¹	34	100,0	-	-	0,12	0,25	0,06	0,5
Europa (EUCAST) ²	34	100,0	-	0,0	0,12	0,25	0,06	0,5

Erreger	N	Anteil			MHK (µg/ml)			
		S	I	R	MHK ₅₀	MHK ₉₀	Min	Max
USA (FDA) ¹	43	97,7	-	-	0,12	0,25	0,06	4
USA (EUCAST) ²	43	97,7	-	2,3	0,12	0,25	0,06	4
<i>Escherichia coli</i>, Ceftazidim-resistent								
2017								
Gesamt (keine Grenzwerte definiert)	70	-	-	-	0,25	0,25	0,06	0,5
2018								
Gesamt (FDA) ¹	71	97,2	-	-	0,25	0,5	≤ 0,015	1
Gesamt (EUCAST) ²	97	97,9	-	2,1	0,25	0,5	≤ 0,015	1
2019								
Gesamt (FDA) ¹	82	97,6	-	-	0,25	0,25	0,06	2
Gesamt (EUCAST) ²	100	98,0	-	-	0,25	0,25	0,06	2
2020								
Gesamt (FDA) ¹	66	98,5	-	-	0,12	0,25	0,06	4
Gesamt (EUCAST) ²	84	98,8	-	1,2	0,12	0,25	0,06	4
<i>Klebsiella oxytoca</i>, ESBL								
2017								
Gesamt (keine Grenzwerte definiert)	25	-	-	-	0,25	0,5	0,12	1
2018								
Gesamt (FDA) ¹	42	85,7	-	-	0,25	1	0,12	1
Gesamt (EUCAST) ²	42	85,7	-	14,3	0,25	1	0,12	1
2019								
Gesamt (FDA) ¹	31	90,3	-	-	0,25	0,5	0,12	2
Gesamt (EUCAST) ²	31	90,3	-	9,7	0,25	0,5	0,12	2
2020								
Gesamt (FDA) ¹	42	97,6	-	-	0,12	0,25	0,12	1
Gesamt (EUCAST) ²	42	97,6	-	2,4	0,12	0,25	0,12	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>, ESBL								
2017								
Gesamt (keine Grenzwerte definiert)	96	-	-	-	0,5	1	0,12	4
Asien-Pazifik (keine Grenzwerte definiert)	27	-	-	-	0,5	0,5	0,12	4

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Erreger	N	Anteil			MHK (µg/ml)			
		S	I	R	MHK ₅₀	MHK ₉₀	Min	Max
Europa (keine Grenzwerte definiert)	42	-	-	-	0,5	1	0,25	4
USA (keine Grenzwerte definiert)	27	-	-	-	0,5	1	0,12	1
2018								
Gesamt (FDA) ¹	111	75,7	-	-	0,5	1	0,12	> 16
Gesamt (EUCAST) ²	111	75,7	-	24,3	0,5	1	0,12	> 16
Europa (FDA) ¹	68	77,9	-	-	0,5	1	0,12	2
Europa (EUCAST) ²	68	77,9	-	22,1	0,5	1	0,12	2
USA (FDA) ¹	26	84,6	-	-	0,5	4	0,25	4
USA (EUCAST) ²	26	84,6	-	15,4	0,5	4	0,25	4
2019								
Gesamt (FDA) ¹	99	82,8	-	-	0,5	1	0,25	8
Gesamt (EUCAST) ²	99	82,8	-	17,2	0,5	1	0,25	8
Asien-Pazifik (FDA) ¹	21	76,2	-	-	0,5	1	0,25	2
Asien-Pazifik (EUCAST) ²	21	76,2	-	23,8	0,5	1	0,25	2
Europa (FDA) ¹	60	86,7	-	-	0,25	1	0,25	4
Europa (EUCAST) ²	60	86,7	-	13,1	0,25	1	0,25	4
2020								
Gesamt (FDA) ¹	95	76,8	-	-	0,25	2	0,12	4
Gesamt (EUCAST) ²	95	76,8	-	23,21	0,25	2	0,12	4
Europa (FDA) ¹	49	81,6	-	-	0,5	1	0,12	4
Europa (EUCAST) ²	49	81,6	-	18,4	0,5	1	0,12	4
USA (FDA) ¹	31	77,4	-	-	0,25	2	0,12	4
USA (EUCAST) ²	31	77,4	-	22,6	0,25	2	0,12	4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>, Ceftazidim-resistent								
2017								
Gesamt (keine Grenzwerte definiert)	126	-	-	-	0,5	2	0,12	8
2018								
Gesamt (FDA) ¹	132	66,7	-	-	0,5	2	0,12	> 16
Gesamt (EUCAST) ²	139	68,4	-	31,7	0,5	2	0,12	> 16

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Erreger	N	Anteil			MHK (µg/ml)			
		S	I	R	MHK ₅₀	MHK ₉₀	Min	Max
2019								
Gesamt (FDA) ¹	122	79,5	-	-	0,5	1	0,25	8
Gesamt (EUCAST) ²	130	80,8	-	19,2	0,5	1	0,25	8
2020								
Gesamt (FDA) ¹	121	76,9	-	-	0,5	1	0,12	4
Gesamt (EUCAST) ²	127	77,2	-	22,8	0,5	1	0,12	4
Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>								
2017								
Gesamt (keine Grenzwerte definiert)	292	-	-	-	0,03	0,12	≤ 0,008	0,5
Asien-Pazifik (keine Grenzwerte definiert)	67	-	-	-	0,03	0,25	0,015	0,5
Europa (keine Grenzwerte definiert)	114	-	-	-	0,03	0,06	≤ 0,008	0,25
USA (keine Grenzwerte definiert)	111	-	-	-	0,03	0,12	0,015	0,25
2018								
Gesamt (FDA) ³	212	77,4	-	-	0,06	0,25	0,015	1
Gesamt (EUCAST) ⁴	212	95,3	-	4,7	0,06	0,25	0,015	1
Asien-Pazifik (FDA) ³	44	65,9	-	-	0,06	0,25	0,03	0,5
Asien-Pazifik (EUCAST) ⁴	44	93,2	-	6,8	0,06	0,25	0,03	0,5
Europa (FDA) ³	57	75,4	-	-	0,06	0,25	0,03	1
Europa (EUCAST) ⁴	57	94,7	-	5,3	0,06	0,25	0,03	1
USA (FDA) ³	111	82,9	-	-	0,06	0,12	0,015	0,5
USA (EUCAST) ⁴	111	96,4	-	3,6	0,06	0,12	0,015	0,5
2019								
Gesamt (FDA) ³	266	85,0	-	-	0,06	0,25	≤ 0,008	0,5
Gesamt (EUCAST) ⁴	266	98,1	-	1,9	0,06	0,25	≤ 0,008	0,5
Asien-Pazifik (FDA) ³	59	66,1	-	-	0,06	0,25	0,015	0,5
Asien-Pazifik (EUCAST) ⁴	59	94,9	-	5,1	0,06	0,25	0,015	0,5
Europa (FDA) ³	104	93,3	-	-	0,06	0,06	≤ 0,008	0,5
Europa (EUCAST) ⁴	104	99,0	-	1,0	0,06	0,06	≤ 0,008	0,5
USA (FDA) ³	103	87,4	-	12,6	0,03	0,12	0,015	0,5
USA (EUCAST) ⁴	103	99,0	-	1,0	0,03	0,12	0,015	0,5

Erreger	N	Anteil			MHK (µg/ml)			
		S	I	R	MHK ₅₀	MHK ₉₀	Min	Max
2020								
Gesamt (FDA) ³	260	80,8	-	-	0,03	0,12	≤ 0,008	2
Gesamt (EUCAST) ⁴	260	98,5	-	1,5	0,03	0,12	≤ 0,008	2
Asien-Pazifik (FDA) ³	59	72,9	-	-	0,03	0,25	≤ 0,008	2
Asien-Pazifik (EUCAST) ⁴	59	96,6	-	3,4	0,03	0,25	≤ 0,008	2
Europa (FDA) ³	94	86,2	-	-	0,03	0,12	0,015	0,25
Europa (EUCAST) ⁴	94	100,0	-	0,0	0,03	0,12	0,015	0,25
USA (FDA) ³	107	80,4	-	19,6	0,03	0,12	0,015	0,5
USA (EUCAST) ⁴	107	98,1	-	1,9	0,03	0,12	0,015	0,5
¹ Grenzwerte für S/I/R: ≤ 0,5/-/- ² Grenzwerte für S/I/R: ≤ 0,5/-/≥ 1 ³ Grenzwerte für S/I/R: ≤ 0,06/-/- ⁴ Grenzwerte für S/I/R: S/I/R: ≤ 0,25/-/≥ 0,5 ESBL: Extended Spektrum-β-Lactamase; EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; FDA: Food and Drug Administration; I: intermediär; MHK _(50/90) : minimale Hemmkonzentration (für 50 bzw. 90 % der getesteten Stämme); N: Anzahl Isolate; R: resistent; S: susceptible (empfindlich) Quelle: [29-32]								

Für die vorab als Erreger von besonderem Interesse identifizierten resistenten *Escherichia coli* sowie *Klebsiella spp.* liegen aus den letzten 5 Jahren jeweils *in vitro* Daten für mehrere hunderte Isolate vor, welche die Wirksamkeit von Eravacyclin *in vitro* bei diesen Erregern eindeutig belegen. Für MRSA liegen ebenfalls entsprechende Daten vor.

Zusammenfassung

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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Eravacyclin ist zugelassen zur Behandlung komplizierter intraabdominaler Infektionen (cIAI) bei Erwachsenen [1]. Das breite Spektrum der cIAI und die Vielzahl an Infektionsquellen sowie der möglichen Erregertypen macht die Bestimmung der genauen Inzidenz bzw. Prävalenz schwierig. In Ermangelung konkreter epidemiologischer Daten für cIAI als Gesamtkomplex aus der Literatur wird zum einen auf die vorliegenden *in vitro* Daten zur Wirksamkeit von Eravacyclin bei resistenten Bakterienstämmen von Isolaten aus europäischen und US-amerikanischen Krankenhäusern sowie von Krankenhäusern aus der Region Asien-Pazifik von Berichten für die Jahre 2017 bis 2020 zurückgegriffen [29-32]. Die Einschränkung auf resistente Erreger erfolgt aufgrund des Status von Eravacyclin als Reserveantibiotikum. Als weitere Datenquelle finden die Diagnosedaten der Krankenhäuser gemäß Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) basierend auf für cIAI relevanten ICD-10-GM-Codes (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, German Modification) Verwendung aufgrund der rein stationären Anwendung von Eravacyclin [33]. Da es sich bei cIAI um eine Infektionskrankheit handelt, wird nachfolgend die Zahl an für eine Behandlung mit Eravacyclin in Frage kommenden Infektionen bestimmt für die nur begrenzte Behandlungsoptionen bestehen.

Ermittlung des Anteils resistenter Erreger von Isolaten aus Krankenhäusern mit nachgewiesener Empfindlichkeit gegenüber Eravacyclin

Basis für die Ermittlung bilden die zuvor erwähnten Berichte zu *in vitro* Daten zur Wirksamkeit von Eravacyclin bei resistenten Bakterienstämmen von Isolaten aus europäischen und US-amerikanischen Krankenhäusern sowie von Krankenhäusern aus der Region Asien-Pazifik von Berichten für die Jahre 2017 bis 2020 [29-32]. Ausgehend von der Anzahl der Isolate insgesamt wird der jeweilige Anteil an Isolaten mit den entsprechenden resistenten Erregern einzeln für die Jahre 2017 bis 2020 und anschließend der Mittelwert berechnet. Abschließend wird die Summe aller Anteile gebildet. Insgesamt beträgt der Anteil von Isolaten mit resistenten Erregern 10,15 %. Detaillierte Angaben hierzu finden sich in der bereitgestellten Excel-Tabelle [34].

Tabelle 3-12: Anteil resistenter Erreger von Isolaten aus Krankenhäusern mit nachgewiesener Empfindlichkeit gegenüber Eravacyclin

Resistenter Erreger	Anteil Isolate mit resistenstem Erreger ^a
<i>Escherichia coli</i> , ESBL	1,53 %
<i>Escherichia coli</i> , Ceftazidim-resistent	1,17 %
<i>Klebsiella oxytoca</i> , ESBL	0,50 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , ESBL	1,43 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , Ceftazidim-resistent	1,84 %
MRSA	3,69 %
Gesamtanteil an allen Isolaten	10,15 %
^a : Es handelt sich jeweils um den Mittelwert des Anteils der Jahre 2017 bis 2020 gemäß [29-32] ESBL: Extended Spektrum- β -Lactamase; MRSA: Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>	

Ermittlung des Anteils resistenter Erreger von Isolaten aus Krankenhäusern mit nachgewiesener Empfindlichkeit gegenüber Eravacyclin

In einem ersten Schritt wurden mit Hilfe einer Handsuche unter Einbeziehung des Studienprotokolls der pivotalen Studien zu Eravacyclin für cIAI relevanten ICD-10-GM-Codes identifiziert. Diese sind in der nachfolgenden Tabelle 3-13 dargestellt:

Tabelle 3-13: Relevante ICD-10-GM-Codes

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

ICD-10-GM-Code
K81.- Cholezystitis
ICD-10-GM: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 th Revision, German Modification

Für die in Tabelle 3-13 aufgeführten ICD-10-Codes wurden entsprechende Datenbankabfragen der GBE zu Diagnosedaten der Krankenhäuser für das Jahr 2020 verwendet. Die Bezugsgröße 2020 wurde gewählt, da dies dem jüngsten Zeitraum entspricht, für welchen *in vitro* Daten in Bezug auf die Wirksamkeit von Eravacyclin zu Isolaten aus Krankenhäusern vorliegen. Aufgrund der gemäß SmPC vorgesehenen Mindestbehandlungsdauer von 4 Tagen wurden jeweils die Fallzahlen von Kurzliegern (1 – 3 Tage Aufenthaltsdauer) sowie Stundenfällen abgezogen. Für die beiden ICD-10-GM-Codes K35.2 und K35.3- wurden die Fallzahlen außerdem aufgrund des hohen Anteils an Patienten unter 15 Jahren und der Beschränkung der Anwendung von Eravacyclin gemäß Zulassung auf Erwachsene entsprechend bereinigt. Bei den weiteren ICD-10-GM-Codes wurde auf eine entsprechende Anpassung verzichtet, da die Fallzahlen bei Kindern und Jugendlichen sehr gering sind und die altersstandardisierte Fallzahl für diese Altersgruppe zum Großteil bei Null liegt. Insgesamt beträgt die ermittelte Fallzahl an stationären cIAI 77 390 Infektionen. Detaillierte Angaben hierzu finden sich in der bereitgestellten Excel-Tabelle [34].

Tabelle 3-14: Fallzahl an stationären cIAI für das Jahr 2020

ICD-10-GM-Code	Fälle mit Liegedauer \geq 4 Tage
K35.2	3.089
K35.3-	22.070
K57.0-	1.160
K57.2-	24.000
K57.4-	91
K57.8-	94
K63.0	321
K63.1	3.518
K65.0	7.399
K65.8	924
K65.9	373
K75.0	3.161
K81.-	11.190
Summe cIAI (stationäre Fälle)	77.390

ICD-10-GM-Code	Fälle mit Liegedauer \geq 4 Tage
cIAI: complicated intraabdominal infection (komplizierte intraabdominale Infektion); ICD-10-GM: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 th Revision, German Modification	

Abschließend wird mit Hilfe der Angaben aus Tabelle 3-12 und Tabelle 3-14 die Anzahl der stationären Fälle an cIAI mit resistenten Erregern für das Jahr 2020 berechnet:

Tabelle 3-15: Anzahl der stationären Fälle an cIAI mit resistenten Erregern für das Jahr 2020

Parameter	Quelle	Fallzahl/Faktor
Summe der stationären Fälle an cIAI für das Jahr 2020	Tabelle 3-14	77 390
Anteil an Isolaten mit resistenten Erregern	Tabelle 3-12	10,15 %
Anzahl der stationären Fälle an cIAI mit resistenten Erregern für das Jahr 2020	---	7 857
cIAI: complicated intraabdominal infection (komplizierte intraabdominale Infektion)		

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Da hinsichtlich der möglichen Änderung hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz keine hinreichend belastbaren Daten aus der Literatur vorliegen, bilden auch hier die zuvor erwähnten Berichte zu *in vitro* Daten zur Wirksamkeit von Eravacyclin bei resistenten Bakterienstämmen von Isolaten aus europäischen und US-amerikanischen Krankenhäusern sowie von Krankenhäusern aus der Region Asien-Pazifik von Berichten für die Jahre 2017 bis 2020 die entsprechende Datenbasis [29-32]. Zunächst wurde für jeden Erreger-Typ die mittlere Steigerungsrate der Jahre 2017 bis 2020 berechnet. Abschließend wurde hieraus die entsprechende mittlere Steigerungsrate über alle Erreger-Typen hinweg abgeleitet einschließlich einer Gewichtung basierend auf der Häufigkeit des jeweiligen Erreger-Typs in Bezug auf die vorliegenden Isolate mit resistenten Erregern; diese beträgt 2,51 %. Da die Datenbasis mit dem Jahr 2020 endet, erfolgt zunächst eine Extrapolation bis zum Jahr 2022, bevor diese bis zum Jahr 2027 fortgeführt wird. Detaillierte Angaben hierzu finden sich in der bereitgestellten Excel-Tabelle [34].

Tabelle 3-16: Mittlere Steigerungsrate der Jahre 2017 bis 2020

Resistenter Erreger	Mittlere prozentuale Steigerungsrate ^a
<i>Escherichia coli</i> , ESBL	0,65 %
<i>Escherichia coli</i> , Ceftazidim-resistent	4,92 %
<i>Klebsiella oxytoca</i> , ESBL	27,73 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , ESBL	1,63 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , Ceftazidim-resistent	1,10 %
MRSA	0,25 %
Mittlere Steigerungsrate für alle Erreger-Typen ^b	0,43 %

^a: Es handelt sich jeweils um die mittlere prozentuale Steigerungsrate der Jahre 2017 bis 2020 gemäß [29-32].

^b: Die mittlere prozentuale Steigerungsrate der einzelnen Erreger-Typen wurde basierend auf ihrem Anteil an dem mittleren Anteil resistenter Erreger gewichtet: *Escherichia coli*, ESBL – 15 %; *Escherichia coli*, Ceftazidim-resistent – 12 %; *Klebsiella oxytoca*, ESBL – 5 %; *Klebsiella pneumoniae*, ESBL – 14 %; *Klebsiella pneumoniae*, Ceftazidim-resistent – 18 %; MRSA – 36 %.

ESBL: Extended Spektrum-β-Lactamase; MRSA: Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*

Tabelle 3-17: Extrapolation der Fallzahl an stationären cIAI mit resistenten Erregern bis zum Jahr 2027

2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
7 857	7 891	7 925	7 959	7 993	8 027	8 062	8 097

cIAI: complicated intraabdominal infection (komplizierte intraabdominale Infektion)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Eravacyclin	7 857	6 923
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Herleitung der Fallzahl an cIAI mit resistenten Erregern und somit begrenzten Behandlungsoptionen in der Population der in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versicherten Patienten erfolgt unter Verwendung des in Tabelle 3-12 hergeleiteten Anteils an Isolaten mit resistenten Erregern sowie der Summe der stationären Fälle an CIAI aus Tabelle 3-14. Mit Hilfe dieser beiden Angaben wird unter Berücksichtigung des Anteils an GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung die Summe der cIAI mit resistenten Erregern bei stationären GKV-Patienten berechnet. Detaillierte Angaben hierzu finden sich in der bereitgestellten Excel-Tabelle [34].

Tabelle 3-19: Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Parameter	Quelle	Fallzahl/Faktor
Summe der stationären Fälle an cIAI für das Jahr 2020	Tabelle 3-14	77 390
Anteil an Isolaten mit resistenten Erregern	Tabelle 3-12	10,15 %
Anzahl der stationären Fälle an cIAI mit resistenten Erregern für das Jahr 2020	Tabelle 3-15	7 857
Gesamtbevölkerung für das Jahr 2020	[35]	83 155 031
Anzahl der GKV-Versicherten für das Jahr 2020	[36]	73 274 131
Anteil der GKV-Versicherten für das Jahr 2020	[34]	88,12 %
Summe der Fälle an cIAI mit resistenten Erregern bei stationären GKV-Patienten für das Jahr 2020	---	6 923
cIAI: complicated intraabdominal infection (komplizierte intraabdominale Infektion); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Unsicherheiten in den Daten bestehen zum einen darin, dass die *in vitro* Daten zu den Isolaten mit resistenten Erregern nicht auf Fälle von cIAI begrenzt sind; zum anderen ist nicht auszuschließen, dass ein Patient mehr als einen resistenten Erreger aufgewiesen hat. Ferner wird auf eine Anpassung des GKV-Anteils auf ausschließlich erwachsene Patienten verzichtet, da die Fallzahlen gemäß GBE schon entsprechend primär erwachsene Patienten repräsentieren bzw. in zwei Fällen entsprechend unter Berücksichtigung der altersstandardisierten Fallzahlen bereinigt wurden. Auf die Angabe einer Unsicherheitsspanne wird verzichtet, da der Einfluss der Unsicherheitsfaktoren nicht sicher abgeschätzt werden kann.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Eravacyclin	Erwachsene Patienten mit cIAI und begrenzten Behandlungsoptionen gemäß Reservestatus	Mit dem Status „Reserveantibiotikum“ gilt der Zusatznutzen von Eravacyclin bereits als belegt.	6 923
cIAI: complicated intraabdominal infection (komplizierte intraabdominale Infektion); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Definition der in dem vorangegangenen Abschnitt hergeleiteten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationen zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs stammen aus Quellen, die in einer orientierenden Handsuche identifiziert wurden. Eine systematische Recherche wurde nicht durchgeführt. Es wurden insbesondere die deutsche S2k-Leitlinie sowie die Fachinformation von Eravacyclin und die Berichte zu den für Eravacyclin vorliegenden *in vitro* Daten sowie weitere, in der Handsuche als relevant identifizierte Literatur herangezogen. Zur Berechnung der epidemiologischen Kennzahlen wurden die Berichte zu den für Eravacyclin vorliegenden *in vitro* Daten sowie im Wesentlichen Datenbankabfragen der GBE verwendet. Alle verwendeten Quellen sind an den entsprechenden Stellen zitiert und in der Referenzliste aufgeführt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. 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. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5387/2022-04-21_AM-RL_Freistellung_Eravacyclin_R-002.pdf.
3. Bodmann, K. F. u. d. E. d. I., , 2010. Komplizierte intraabdominelle Infektionen: Erreger, Resistenzen. *Chirurg*, 81, 38-49.
4. Pieracci, F. M. & Barie, P. S. 2007. Management of Severe Sepsis of Abdominal Origin. *Scandinavian Journal of Surgery*, 96, 184-96.
5. Bartels, H. 2009. Spezielle Gesichtspunkte postoperativer Komplikationen in der Viszeralchirurgie. *Der Chirurg*, 80, 780-9.
6. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) 2019. S2k Leitlinie: Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen - Update 2018, AWMF-Registernummer 082-006, 2. aktualisierte Version, erstellt am 25. Juli 2019,.. In: Christian Eckmann, Rainer Isenmann, Peter Kujath, Annette Pross, Arne C. Rodloff & Schmitz, F. J. (eds.) 7. *Intraabdominelle Infektionen*.
7. Solomkin, J. S., Mazuski, J. E., Bradley, J. S., Rodvold, K. A., Goldstein, E. J., Baron, E. J., O'Neill, P. J., Chow, A. W., Dellinger, E. P., Eachempati, S. R., Gorbach, S., Hilfiker, M., May, A. K., Nathens, A. B., Sawyer, R. G. & Bartlett, J. G. 2010. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 50, 133-64.
8. Bader, F. G., Schröder, M., Kujath, P., Muhl, E., Bruch, H. P. & Eckmann, C. 2009. Diffuse postoperative peritonitis -- value of diagnostic parameters and impact of early indication for relaparotomy. *Eur J Med Res*, 14, 491-6.
9. Sablotzki, A., Fuchs, M., Gille, J., Weimann, A. & Czeslick, E. 2011. Therapie der posttraumatischen abdominalen Sepsis. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 48, 199-206.
10. Vincent, J.-L., Rello, J., Marshall, J., Silva, E., Anzueto, A., Martin, C. D., Moreno, R., Lipman, J., Gomersall, C., Sakr, Y., Reinhart, K. & Epic Ii Group of Investigators, f. t. 2009. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA*, 302, 2323-9.
11. Torer, N., Yorganci, K., Elker, D. & Sayek, I. 2010. Prognostic factors of the mortality of postoperative intraabdominal infections. *Infection*, 38, 255-60.
12. Herzog, T., Chromik, A. M. & Uhl, W. 2010. Treatment of complicated intra-abdominal infections in the era of multi-drug resistant bacteria. *Eur J Med Res*, 15, 525-32.

13. Blot, S., Antonelli, M., Arvaniti, K., Blot, K., Creagh-Brown, B., de Lange, D., De Waele, J., Deschepper, M., Dikmen, Y., Dimopoulos, G., Eckmann, C., Francois, G., Girardis, M., Koulenti, D., Labeau, S., Lipman, J., Lipovestky, F., Maseda, E., Montravers, P., Mikstacki, A., Paiva, J.-A., Pereyra, C., Rello, J., Timsit, J.-F., Vogelaers, D., Lamrous, A., Pereyra, C., Lipovestky, F., Koulenti, D., De Waele, J., Rezende-Neto, J., Cardenas, Y., Vymazal, T., Fjeldsoe-Nielsen, H., Montravers, P., Kott, M., Kostoula, A., Javeri, Y., Girardis, M., Einav, S., de Lange, D., Makikado, L. D. U., Mikstacki, A., Paiva, J.-A., Tomescu, D., Gritsan, A., Jovanovic, B., Venkatesan, K., Mirkovic, T., Maseda, E., Dikmen, Y., Creagh-Brown, B., Lamrous, A., Emmerich, M., Canale, M., Dietz, L. S., Ilutovich, S., Miñope, J. T. S., Silva, R. B., Montenegro, M. A., Martin, P., Saul, P., Chediack, V., Sutton, G., Couce, R., Balasini, C., Gonzalez, S., Lascar, F. M., Descotte, E. J., Gumiela, N. S., Pino, C. A., Cesio, C., Valgolio, E., Cunto, E., Dominguez, C., Lipovestky, F., Nelson, N. F., Abegao, E. M., Pereyra, C., Pozo, N. C., Bianchi, L., Correger, E., Pastorino, M. L., Miyazaki, E. A., Pozo, N. C., Grubissich, N., Garcia, M., Bonetto, N., Quevedo, N. E., Gomez, C. D., Queti, F., Estevarena, L. G., Fernandez, R., Santolaya, I., Pozo, N. C., Grangeat, S. H., Doglia, J., Zakalik, G., Pellegrini, C., Lloria, M. M., *et al.* 2019. Epidemiology of intra-abdominal infection and sepsis in critically ill patients: “AbSeS”, a multinational observational cohort study and ESICM Trials Group Project. *Intensive care medicine*, 45, 1703-17.
14. Sartelli, M., Malangoni, M. A., May, A. K., Viale, P., Kao, L. S., Catena, F., Ansaloni, L., Moore, E. E., Moore, F. A., Peitzman, A. B., Coimbra, R., Leppaniemi, A., Kluger, Y., Biffl, W., Koike, K., Girardis, M., Ordonez, C. A., Tavola, M., Cainzos, M., Di Saverio, S., Fraga, G. P., Gerych, I., Kelly, M. D., Taviloglu, K., Wani, I., Marwah, S., Bala, M., Ghnnam, W., Shaikh, N., Chiara, O., Faro, M. P., Jr., Pereira, G. A., Jr., Gomes, C. A., Coccolini, F., Tranà, C., Corbella, D., Brambillasca, P., Cui, Y., Segovia Lohse, H. A., Khokha, V., Kok, K. Y., Hong, S. K. & Yuan, K. C. 2014. World Society of Emergency Surgery (WSES) guidelines for management of skin and soft tissue infections. *World J Emerg Surg*, 9, 57.
15. Luo, X., Li, L., Xuan, J., Zeng, Z., Zhao, H., Cai, S., Huang, Q., Guo, X. & Chen, Z. 2021. Risk Factors for Enterococcal Intra-Abdominal Infections and Outcomes in Intensive Care Unit Patients. *Surgical Infections*, 22, 845-53.
16. Li, X., Wei, J., Zhang, Y., Wang, W., Wu, G., Zhao, Q. & Li, X. 2020. Open abdomen treatment for complicated intra-abdominal infection patients with gastrointestinal fistula can reduce the mortality. *Medicine*, 99, e19692.
17. Barie, P. S., Hydo, L. J., Shou, J. & Eachempati, S. R. 2006. Efficacy and Safety of Drotrecogin Alfa (Activated) for the Therapy of Surgical Patients with Severe Sepsis. *Surgical Infections*, 7, s-77-s-80.
18. Garcia-Sabrido, J. L., Tallado, J. M., Christou, N. V., Polo, J. R. & Valdecantos, E. 1988. Treatment of Severe Intra-abdominal Sepsis and/or Necrotic Foci by an 'Open-Abdomen' Approach: Zipper and Zipper-Mesh Techniques. *Archives of Surgery*, 123, 152-6.
19. Farthmann, E. H. & Schöffel, U. 1990. Principles and limitations of operative management of intraabdominal infections. *World Journal of Surgery*, 14, 210-7.
20. Sartelli, M., Catena, F., Ansaloni, L., Coccolini, F., Corbella, D., Moore, E. E., Malangoni, M., Velmahos, G., Coimbra, R., Koike, K., Leppaniemi, A., Biffl, W., Balogh, Z., Bendinelli, C., Gupta, S., Kluger, Y., Agresta, F., Saverio, S. D., Tugnoli, G., Jovine, E., Ordonez, C. A., Whelan, J. F., Fraga, G. P., Gomes, C. A., Pereira, G.

- A., Yuan, K.-C., Bala, M., Peev, M. P., Ben-Ishay, O., Cui, Y., Marwah, S., Zachariah, S., Wani, I., Rangarajan, M., Sakakushev, B., Kong, V., Ahmed, A., Abbas, A., Gonsaga, R. A. T., Guercioni, G., Vettoreto, N., Poiasina, E., Díaz-Nieto, R., Massalou, D., Skrovina, M., Gerych, I., Augustin, G., Kenig, J., Khokha, V., Tranà, C., Kok, K. Y. Y., Mefire, A. C., Lee, J. G., Hong, S.-K., Lohse, H. A. S., Ghnam, W., Verni, A., Lohsiriwat, V., Siribumrungwong, B., El Zalabany, T., Tavares, A., Baiocchi, G., Das, K., Jarry, J., Zida, M., Sato, N., Murata, K., Shoko, T., Irahara, T., Hamedelneel, A. O., Naidoo, N., Adesunkanmi, A. R. K., Kobe, Y., Ishii, W., Oka, K., Izawa, Y., Hamid, H., Khan, I., Attri, A. K., Sharma, R., Sanjuan, J., Badiel, M. & Barnabé, R. 2014. Complicated intra-abdominal infections worldwide: the definitive data of the CIAOW Study. *World Journal of Emergency Surgery*, 9, 37.
21. Sartelli, M., Catena, F., Ansaloni, L., Leppaniemi, A., Taviloglu, K., van Goor, H., Viale, P., Lazzareschi, D. V., Coccolini, F., Corbella, D., de Werra, C., Marrelli, D., Colizza, S., Scibè, R., Alis, H., Torer, N., Navarro, S., Sakakushev, B., Massalou, D., Augustin, G., Catani, M., Kauhanen, S., Pletinckx, P., Kenig, J., Di Saverio, S., Jovine, E., Guercioni, G., Skrovina, M., Diaz-Nieto, R., Ferrero, A., Rausei, S., Laine, S., Major, P., Angst, E., Pittet, O., Herych, I., Agresta, F., Vettoreto, N., Poiasina, E., Tepp, J., Weiss, G., Vasquez, G., Vladov, N., Tranà, C., Delibegovic, S., Dziki, A., Giraud, G., Pereira, J., Tzerbinis, H., van Dellen, D., Hutan, M., Vereczkei, A., Krasniqi, A., Seretis, C., Mesina, C., Rems, M., Campanile, F. C., Coletta, P., Uotila-Nieminen, M., Dente, M., Bouliaris, K., Lasithiotakis, K., Khokha, V., Zivanovic, D., Smirnov, D., Marinis, A., Negoï, I., Ney, L., Bini, R., Leon, M., Aloia, S., Huchon, C., Moldovanu, R., de Melo, R. B., Giakoustidis, D., Ioannidis, O., Cucchi, M., Pintar, T., Krivokapic, Z. & Petrovic, J. 2012. Complicated intra-abdominal infections in Europe: a comprehensive review of the CIAO study. *World J Emerg Surg*, 7, 36-.
22. Blot, S. & De Waele, J. J. 2005. Critical Issues in the Clinical Management of Complicated Intra-Abdominal Infections. *Drugs*, 65, 1611-20.
23. 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.
24. Eckmann, C. 2016. Antibiotikatherapie intraabdomineller Infektionen im Zeitalter der Multiresistenz. *Der Chirurg*, 87, 26-33.
25. Morrissey, I., Hackel, M., Badal, R., Bouchillon, S., Hawser, S. & Biedenbach, D. 2013. A Review of Ten Years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011. *Pharmaceuticals (Basel)*, 6, 1335-46.
26. Eckmann, C., Dryden, M., Montravers, P., Kozlov, R. & Sganga, G. 2011. Antimicrobial treatment of "complicated" intra-abdominal infections and the new IDSA guidelines ? a commentary and an alternative European approach according to clinical definitions. *Eur J Med Res*, 16, 115-26.
27. Pletz, M. W., Eckmann, C., Hagel, S., Heppner, H. J., Huber, K., Kämmerer, W., Schmitz, F. J., Wilke, M. & Grabein, B. 2015. [Current strategies against multi-drug resistant organisms]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, 140, 975-81.
28. Seguin, P., Laviolle, B., Chanavaz, C., Donnio, P. Y., Gautier-Lerestif, A. L., Champion, J. P. & Mallédant, Y. 2006. Factors associated with multidrug-resistant bacteria in secondary peritonitis: impact on antibiotic therapy. *Clinical Microbiology and Infection*, 12, 980-5.

29. IHMA Europe Sàrl 2018. Surveillance of the activity of eravacycline against bacteria collected from European and USA hospitals in 2017.
30. IHMA Europe Sàrl 2020. Surveillance of the activity of eravacycline against bacteria collected from European and USA hospitals in 2019.
31. IHMA Europe Sàrl 2020. Surveillance of the activity of eravacycline against bacteria collected from European and USA hospitals in 2018.
32. IHMA Europe Sàrl 2021. Surveillance of the activity of eravacycline against bacteria collected from European and USA hospitals in 2020.
33. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) 2022. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungs-/Wohnort, ICD10. https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gasts&p_aid=28872998&p_sprache=D&p_help=4&p_indnr=550&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=
34. PAION Deutschland GmbH 2022. Epidemiologische Berechnungen Eravacyclin.
35. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2022. Bevölkerung nach Altersgruppen (ab 2011). <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html>.
36. Bundesgesundheitsministerium (BMG) 2021. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2020 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 24. März 2021. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-21: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Eravacyclin (Xerava®)	Erwachsene Patienten mit cIAI und begrenzten Behandlungsoptionen gemäß Reservestatus	1 mg/kg KG alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 4 bis 14 Tagen	1 ^a	4 bis 14 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend	---	---	---	---
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>^a: Zur Kostendarstellung wird von einer Infektion pro Patient pro Jahr ausgegangen.</p> <p>cIAI: complicated intraabdominal infection (komplizierte intraabdominale Infektion); KG: Körpergewicht</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es ist zu berücksichtigen, dass sich die Angaben in Tabelle 3-21 und in den darauffolgenden Tabellen nicht auf den einzelnen Patienten, sondern auf die einzelne Infektion beziehen.

Gemäß SmPC ist Eravacyclin für die Behandlung von cIAI bei Erwachsenen angezeigt. Grundvoraussetzung für die Anwendung von Eravacyclin gemäß Reservestatus ist, dass für die Behandlung der cIAI nur begrenzte Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels entstammen der SmPC [1]. Die empfohlene Dosis beträgt 1 mg/kg Körpergewicht (KG) alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 4 bis 14 Tagen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-21). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Eravacyclin (Xerava®)	Erwachsene Patienten mit cIAI und begrenzten Behandlungsoptionen gemäß Reservestatus	1 mg/kg KG alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 4 bis 14 Tagen	4 bis 14 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend	---	---	---
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>cIAI: complicated intraabdominal infection (komplizierte intraabdominale Infektion); KG: Körpergewicht</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Eravacyclin (Xerava®)	Erwachsene Patienten mit cIAI und begrenzten Behandlungsoptionen gemäß Reservestatus	4 bis 14 Tage (2 Gaben pro Tag)	<u>1 mg/kg alle 12 Stunden</u> 1 mg/kg KG * 77,0 kg ^a = 77 mg pro Gabe 1 Durchstechflaschen à 100 mg pro Gabe <u>Insgesamt pro Tag: 2 mg/kg Tagesdosis</u> 2 mg/kg KG * 77,0 kg ^a = 154 mg pro Tag 2 Durchstechflaschen à 100 mg pro Tag ^b	Minimum ^a : 8 Durchstechflaschen, (Behandlungsdauer: 4 Tage) Maximum ^a : 28 Durchstechflaschen (Behandlungsdauer: 14 Tage)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend	---	---	---	---
^a : Zur Berechnung des Verbrauchs in Abhängigkeit vom Körpergewicht wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2017“ zugrunde gelegt (Durchschnittsgewicht: 77,0 kg) [2]. ^b : Inklusive Verwurf cIAI: complicated intraabdominal infection (komplizierte intraabdominale Infektion); KG: Körpergewicht				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zum Verbrauch pro Gabe wurden der SmPC von Eravacyclin entnommen [1]. Die Behandlungsdauer entspricht einer Infektion pro Jahr.

Zur Berechnung des Verbrauchs in Abhängigkeit von Körpergewicht wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2017“ zugrunde gelegt [2]. Das durchschnittliche Körpergewicht ist dort mit 77,0 kg beschrieben. Eravacyclin soll gemäß SmPC in der Dosierung von 1 mg/kg KG alle 12 Stunden gegeben werden [1]. Bei einem Gewicht von 77,0 kg ergeben sich 77 mg pro Gabe. Aufgrund der zweimal täglichen Gabe ergibt sich insgesamt ein Verbrauch von 154 mg pro Tag. Für den Verbrauch pro Tag werden inklusive Verwurf 2 Durchstechflaschen à 100 mg benötigt. Bei 4 Behandlungstagen (Minimum gemäß SmPC) ergibt sich ein Verbrauch von 800 mg (8 Durchstechflaschen); bei 14 Behandlungstagen (Maximum gemäß SmPC) werden 2.800 mg (28 Durchstechflaschen) verbraucht.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-24 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-24: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Eravacyclin (Xerava®) PZN: 17637776 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 10 Durchstechflaschen	1.487,50 € ^a	1.487,50 € ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nicht zutreffend	---	---
^a : Einkaufspreis für die Kliniken zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer ^b : Einkaufspreis für die Kliniken zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer Quelle: [3]		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-24 entsprechen den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 01.08.2022) [3]. Eravacyclin wird ausschließlich an stationäre Behandlungseinrichtungen abgegeben. Die Kostenerstattung erfolgt im Rahmen der Vergütung der diagnosebezogenen Fallpauschalen (Diagnosis Related Group, DRG). Die Kosten, die für die GKV entstehen, sind in der DRG-Vergütung enthalten. Es entstehen keine direkten Kosten über die DRG hinaus. Für Krankenkassen können zusätzliche Kosten entstehen, wenn für das Arzneimittel eine zusätzliche Vergütung vereinbart wurde, z. B. im Rahmen eines NUB-Verfahrens (Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode) oder über ein vereinbartes Zusatzentgelt auf Bundesebene oder ein vereinbartes bzw. festgelegtes Zusatzentgelt auf Krankenhausebene. Für Eravacyclin ist weder ein NUB-Status verfügbar noch wurde ein Zusatzentgelt vereinbart. Aus diesen Gründen wurde für den relevanten Preis für die GKV der in der Lauer-Taxe hinterlegte Herstellerabgabepreis zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer berücksichtigt.

Eravacyclin ist in der Wirkstärke 100 mg pro Durchstechflasche verfügbar. Der Klinik-Einkaufspreis beträgt für eine Packung mit 10 Durchstechflaschen 1.250,00 €. Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer ergeben sich GKV-relevante Arzneimittelkosten von 1.487,50 € pro Packung [3]. Da es sich bei Eravacyclin um ein rein stationäres Produkt handelt, wurden Rabatte gemäß § 130 SGB V bzw. § 130a SGB V nicht berücksichtigt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe

Abschnitt 3.1). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Eravacyclin (Xerava®)	Erwachsene Patienten mit cIAI und begrenzten Behandlungsoptionen gemäß Reservestatus	Nicht zutreffend.	---	---
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend	---	---	---	---
cIAI: complicated intraabdominal infection (komplizierte intraabdominale Infektion); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß SmPC sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen erforderlich, die über das Maß der üblichen Behandlung hinaus gehen [1]. Zudem findet die Behandlung mit Eravacyclin ausschließlich in stationären Behandlungseinrichtungen statt. Sofern zusätzliche Leistungen im Rahmen des zu bewertenden Arzneimittels notwendig sind, sind diese in der DRG enthalten.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-25 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	---
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die SmPC sieht regelhaft keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen vor. Gegebenenfalls anfallende Leistungen sind bereits über die entsprechende DRG abgegolten.

Geben Sie in Tabelle 3-27 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-25 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-26 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Eravacyclin (Xerava®)	Erwachsene Patienten mit cIAI und begrenzten Behandlungsoptionen gemäß Reservestatus	Nicht zutreffend	---
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend	---	---	---
cIAI: complicated intraabdominal infection (komplizierte intraabdominale Infektion); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-28 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Eravacyclin	Erwachsene Patienten mit cIAI und begrenzten Behandlungsoptionen gemäß Reservestatus	1.190,00 € bis 4 165,00 € ^a	Keine	Keine	1.190,00 € bis 4 165,00 € ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend	---	---	---	---	---
^a : 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 [1; 2]. cIAI: complicated intraabdominal infection (komplizierte intraabdominale Infektion); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SmPC: Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Quelle: [4]					

Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten von Eravacyclin entsteht Verwurf nur in Form angebrochener Durchstechflaschen, da die ggf. verbleibenden nicht angebrochenen Durchstechflaschen für die Behandlung einer anderen Infektion eines anderen Patienten verwendet werden können. Zudem gilt es zu beachten, dass sich die Therapiekosten auf eine Infektion beziehen.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eravacyclin wird zur Behandlung von cIAI bei Erwachsenen eingesetzt. Bei der cIAI handelt es sich um eine schwerwiegende Erkrankung, die bei ungeeigneter oder unwirksamer Therapie zu Sepsis oder Tod führt [5; 6]. Während bei einer unkomplizierten IAI meist nur ein Organ betroffen ist, hat sich bei einer komplizierten IAI (cIAI) die Infektion in die Bauchhöhle oder andere Regionen des Abdominalraums ausgebreitet [7; 8]. Der Einsatz von Eravacyclin findet ausschließlich im stationären Bereich statt.

Eravacyclin konnte mittels *in vitro* und *in vivo* Daten eine Wirksamkeit gegenüber der vom RKI definierten Indikatorliste zu relevanten multiresistenten Erregern (ESBL-bildende sowie Ceftazidim-resistente *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae*) nachweisen. Eravacyclin wurde am 21.04.2022 der Status als Reserveantibiotikum zugesprochen [9].

Für Eravacyclin liegen keine hinreichend belastbaren Daten für eine genaue Abschätzung der Versorgungsanteile vor. Aufgrund der weltweiten Resistenzentwicklung ist jedoch prinzipiell davon auszugehen, dass die Zahl von Patienten mit cIAI mit resistenten Erregern zukünftig weiter ansteigen wird.

Einschränkungen der Anwendbarkeit gemäß SmPC liegen in Form von Kontraindikationen nur hinsichtlich einer Überempfindlichkeit gegen Eravacyclin oder einen der sonstigen Bestandteile von Xerava[®] sowie einer Überempfindlichkeit gegen Antibiotika der Tetracyclin-Klasse vor [1].

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da sich die Jahrestherapiekosten auf eine einzelne Infektion beziehen sind hier keine Änderungen der beschriebenen Jahrestherapiekosten basierend auf den Versorgungsanteilen zu erwarten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und dem Behandlungsmodus entstammen der SmPC von Eravacyclin [1]. Die Kosten für Eravacyclin wurden dem Stand der Lauer-Taxe zum 01.08.2022 entnommen [3].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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.
2. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) 2017. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. . https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg/isgbe5.prc/menu/olap?p_uid=gast&p_aid=97977403&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=.
3. Lauer-Fischer GmbH 2022. LAUER TAXE® Online 4.0. <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
4. PAION Deutschland GmbH 2022. Berechnung der Jahrestherapiekosten für Eravacyclin.
5. Solomkin, J. S., Mazuski, J. E., Bradley, J. S., Rodvold, K. A., Goldstein, E. J., Baron, E. J., O'Neill, P. J., Chow, A. W., Dellinger, E. P., Eachempati, S. R., Gorbach, S., Hilfiker, M., May, A. K., Nathens, A. B., Sawyer, R. G. & Bartlett, J. G. 2010. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 50, 133-64.
6. Sartelli, M., Malangoni, M. A., May, A. K., Viale, P., Kao, L. S., Catena, F., Ansaloni, L., Moore, E. E., Moore, F. A., Peitzman, A. B., Coimbra, R., Leppaniemi, A., Kluger, Y., Biffl, W., Koike, K., Girardis, M., Ordonez, C. A., Tavola, M., Cainzos, M., Di Saverio, S., Fraga, G. P., Gerych, I., Kelly, M. D., Tavioglu, K., Wani, I., Marwah, S., Bala, M., Ghnam, W., Shaikh, N., Chiara, O., Faro, M. P., Jr., Pereira, G. A., Jr., Gomes, C. A., Coccolini, F., Tranà, C., Corbella, D., Brambillasca, P., Cui, Y., Segovia Lohse, H. A., Khokha, V., Kok, K. Y., Hong, S. K. & Yuan, K. C. 2014. World Society of Emergency Surgery (WSES) guidelines for management of skin and soft tissue infections. *World J Emerg Surg*, 9, 57.
7. Bodmann, K. F. u. d. E. d. I., , 2010. Komplizierte intraabdominelle Infektionen: Erreger, Resistenzen. *Chirurg*, 81, 38-49.
8. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) 2019. S2k Leitlinie: Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen - Update 2018, AWMF-Registernummer 082-006, 2. aktualisierte Version, erstellt am 25. Juli 2019,,. In: Christian Eckmann, Rainer Isenmann, Peter Kujath, Annette Pross, Arne C. Rodloff & Schmitz, F. J. (eds.) 7. *Intraabdominelle Infektionen*.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. 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. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5387/2022-04-21_AM-RL_Freistellung_Eravacyclin_R-002.pdf.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Als Quelle der nachfolgend aufgeführten Informationen diene die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) von Eravacyclin [1].

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 1 mg/kg Eravacyclin alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 4 bis 14 Tagen.

Starke CYP3A4-Induktoren

Bei Patienten, die außerdem starke CYP3A4-Induktoren erhalten, beträgt die empfohlene Dosis 1,5 mg/kg Eravacyclin alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 4 bis 14 Tagen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Ältere Patienten (≥65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung oder bei Hämodialyse-Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Eravacyclin kann unabhängig vom Zeitpunkt einer Hämodialyse verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xerava bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Xerava sollte aufgrund einer möglichen Zahnverfärbung bei Kindern unter 8 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Xerava wird nur als etwa 60-minütige intravenöse Infusion verabreicht (siehe Abschnitt 4.4).

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen Antibiotika der Tetracyclin-Klasse.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anaphylaktische Reaktion

Schwere und gelegentlich tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen sind möglich und wurden mit anderen Antibiotika der Tetracyclin-Klasse berichtet (siehe Abschnitt 4.3). Im Falle eines Auftretens von Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Behandlung mit Eravacyclin sofort eingestellt und entsprechenden Notfallmaßnahmen müssen eingeleitet werden.

Clostridioides difficile-assoziierte Diarrhö

Antibiotika-assoziierte Kolitis und pseudomembranöse Kolitis wurden unter Verwendung fast aller Antibiotika gemeldet und können in ihrer Schwere von leicht bis lebensbedrohlich reichen. Es ist wichtig, diese Diagnose bei Patienten, bei denen eine Diarrhö während oder nach der Behandlung mit Eravacyclin auftritt, in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.8). Unter diesen Umständen sollte die Einstellung der Behandlung mit Eravacyclin und der Einsatz von unterstützenden Maßnahmen zusammen mit der Anwendung einer spezifischen Therapie von *Clostridioides difficile* in Betracht gezogen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sollten nicht gegeben werden.

Reaktionen an der Infusionsstelle

Eravacyclin wird als intravenöse Infusion mit einer Infusionszeit von etwa 1 Stunde verabreicht, um das Risiko von Reaktionen an der Infusionsstelle zu minimieren. Erytheme sowie Schmerzen bzw. Schmerzempfindlichkeit an der Infusionsstelle, Phlebitis und Thrombophlebitis wurden in klinischen Studien mit intravenös verabreichtem Eravacyclin beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Falls schwerwiegende Reaktionen auftreten, sollte Eravacyclin so lange abgesetzt werden, bis eine neue intravenöse Zugangsstelle gewählt ist. Weitere Maßnahmen zur Verringerung des Auftretens und der Schwere von Reaktionen an der Infusionsstelle umfassen die Verringerung der Infusionsrate und/oder -konzentration.

Nicht sensible Mikroorganismen

Eine längere Anwendung kann ein übermäßiges Wachstum nicht sensibler Mikroorganismen einschließlich Pilze zur Folge haben. Wenn eine Superinfektion während der Therapie auftritt,

kann eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich werden. Andere geeignete Maßnahmen sollten ergriffen und eine alternative antimikrobielle Behandlung sollte entsprechend bestehender therapeutischer Leitlinien erwogen werden.

Pankreatitis

Bei der Anwendung von Eravacyclin und anderen Antibiotika der Tetracyclin-Klasse wurde über das Auftreten einer Pankreatitis, die in einigen Fällen schwerwiegend verlaufen ist, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Verdacht auf Pankreatitis sollte die Behandlung mit Eravacyclin abgebrochen werden.

Kinder und Jugendliche

Xerava sollte während der Zahnentwicklung (während des 2. und 3. Trimesters der Schwangerschaft und bei Kindern unter 8 Jahren) nicht angewendet werden, da es zu bleibenden Verfärbungen der Zähne (gelb-grau-braun) führen kann (siehe Abschnitte 4.2 und 4.6).

Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren

Es wird davon ausgegangen, dass Arzneimittel, die CYP3A4 induzieren, die Rate und das Ausmaß des Metabolismus von Eravacyclin erhöhen. CYP3A4-Induktoren üben ihre Wirkung zeitabhängig aus und können nach der Einnahme mindestens 2 Wochen benötigen, um die maximale Wirkung zu erreichen. Umgekehrt kann es nach Absetzen mindestens 2 Wochen dauern bis die CYP3A4-Induktion abnimmt. Es wird davon ausgegangen, dass die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A4-Induktors (wie Phenobarbital, Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut) die Wirkung von Eravacyclin verringert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung

Die Exposition kann sich bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) erhöhen. Daher sind diese Patienten auf Nebenwirkungen zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8), insbesondere wenn diese Patienten adipös sind und/oder zusätzlich mit starken CYP3A-Inhibitoren behandelt werden, wodurch sich die Exposition weiter erhöhen kann (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2). Für diese Fälle kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Einschränkungen der klinischen Daten

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.

Harnwegsinfektionen

In klinischen Studien konnte die Wirksamkeit von Xerava zur Behandlung komplizierter Harnwegsinfektionen nicht nachgewiesen werden. Xerava ist daher nicht zur Behandlung komplizierter Harnwegsinfektionen indiziert.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Potenzial anderer Arzneimittel, die Pharmakokinetik von Eravacyclin zu beeinflussen

Die gleichzeitige Anwendung des starken CYP3A4/3A5-Induktors Rifampicin veränderte die Pharmakokinetik von Eravacyclin, wodurch die Exposition um etwa 32 % reduziert und die Clearance um etwa 54 % erhöht wurde. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Rifampicin oder anderen starken CYP3A-Induktoren wie Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut sollte die Eravacyclin-Dosis um etwa 50 % (1,5 mg/kg i. v. q12h) erhöht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung des starken CYP3A-Inhibitors Itraconazol veränderte die Pharmakokinetik von Eravacyclin, wobei C_{max} um etwa 5 % und AUC_{0-24} um etwa 23 % zunahm und die Clearance abnahm. Die erhöhte Exposition ist wahrscheinlich nicht klinisch signifikant; daher ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenn Eravacyclin zusammen mit CYP3A-Inhibitoren angewendet wird. Jedoch sollten Patienten, die starke CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Itraconazol, Clarithromycin) erhalten und zusätzlich Faktoren aufweisen, die die Exposition erhöhen können, wie z. B. schwere Leberschäden und/oder Adipositas, auf Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

In vitro wurde Eravacyclin als Substrat für die Transporter P-gp, OATP1B1 und OATP1B3 nachgewiesen. Eine Arzneimittelwechselwirkung *in vivo* kann nicht ausgeschlossen werden, und die gleichzeitige Anwendung von Eravacyclin und anderen Arzneimitteln, die diese Transporter hemmen (Beispiele für OATP1B1/3-Inhibitoren; Atazanavir, Cyclosporin, Lopinavir und Saquinavir), kann die Eravacyclin-Plasmakonzentration erhöhen.

Potenzial von Eravacyclin, die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel zu beeinflussen

In vitro sind Eravacyclin und seine Metaboliten keine Inhibitoren oder Induktoren von CYP-Enzymen oder Transportproteinen (siehe Abschnitt 5.2). Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die Substrate für diese Enzyme oder Transporter sind, sind daher unwahrscheinlich.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Eravacyclin bei Schwangeren vor. Tierstudien zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für Menschen ist unbekannt.

Wie andere Antibiotika der Tetracyclin-Klasse kann Eravacyclin möglicherweise bleibende Zahndefekte (Verfärbungen und Schmelzdefekte) und eine Verzögerung der Knochenbildung bei Föten bei einer *In-utero*-Exposition während des 2. und 3. Trimesters hervorrufen, da es sich in Geweben mit einem hohen Kalziumumsatz ansammelt und Calcium-Chelatkomplexe bildet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3). Xerava darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Eravacyclin aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten es vermeiden, schwanger zu werden, während sie Eravacyclin erhalten.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Eravacyclin und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Tierversuche haben das Übergehen von Eravacyclin und seinen Metaboliten in die Muttermilch aufgezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die langfristige Anwendung anderer Tetracycline während des Stillens kann zu einer signifikanten Resorption durch das gestillte Kind führen und wird nicht empfohlen, da die Gefahr von Zahnverfärbungen und Verzögerungen in der Knochenbildung beim gestillten Kind besteht.

Es sollte entschieden werden, ob die Therapie mit Xerava 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.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Wirkung von Eravacyclin auf die Fertilität von Menschen vor. Eravacyclin beeinflusste die Paarung und Fruchtbarkeit bei männlichen Ratten bei klinisch relevanten Expositionen (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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 (siehe Abschnitt 4.8).

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die mit Eravacyclin identifizierten Nebenwirkungen sind in der nachfolgenden Tabelle 1 aufgeführt. Die Nebenwirkungen werden nach der MedDRA-Systemorganklassifikation und der Häufigkeit klassifiziert. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten

($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad dargestellt.

Tabelle 1: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen von Eravacyclin in klinischen Studien

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich
Leber- und Gallenerkrankungen		Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht Hyperbilirubinämie
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel Kopfschmerz
Gefäßerkrankungen	Thrombophlebitis ^a Phlebitis ^b	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Erbrechen	Pankreatitis Diarrhö
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag Hyperhidrose
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Infusionsstelle ^c	

a. Thrombophlebitis umfasst die bevorzugten Begriffe Thrombophlebitis und Thrombose an der Infusionsstelle.

b. Phlebitis umfasst die bevorzugten Begriffe Phlebitis, Phlebitis an der Infusionsstelle, oberflächliche Phlebitis und Phlebitis an der Injektionsstelle.

c. Reaktionen an der Infusionsstelle umfassen die bevorzugten Begriffe Erythem an der Injektionsstelle, Hypästhesie an der Infusionsstelle, Erythem an der Gefäßpunktionsstelle und Schmerz an der Gefäßpunktionsstelle.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Infusionsstelle

Leichte bis mittelschwere Reaktionen an der Infusionsstelle, einschließlich Schmerzen oder Beschwerden, Erythem und Schwellungen oder Entzündungen an der Injektionsstelle sowie oberflächliche Thrombophlebitis und/oder Phlebitis wurden bei Patienten, die mit Eravacyclin behandelt wurden, berichtet. Reaktionen an der Infusionsstelle können durch Reduzierung der Infusionskonzentration oder der Infusionsrate von Eravacyclin gemildert werden.

Wirkungen der Tetracyclin-Klasse

Zu den Nebenwirkungen der Tetracyclin-Klasse gehören Lichtempfindlichkeit, *Pseudotumor cerebri* und anti-anabole Wirkung, die zu erhöhtem BUN-Wert, Azotämie, Azidose und Hyperphosphatämie geführt haben.

Diarrhö

Zu den Nebenwirkungen der Antibiotika-Klasse gehören pseudomembranöse Kolitis und eine Überbesiedlung mit nicht sensiblen Organismen, einschließlich Pilze (siehe Abschnitt 4.4). In klinischen Studien trat bei 0,7 % der Patienten eine behandlungsbedingte Diarrhö auf; alle Fälle waren vom Schweregrad her leicht.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

In Studien, bei denen gesunde Probanden bis zu 3 mg/kg Eravacyclin erhielten, wurde beobachtet, dass höhere Dosen als die empfohlene Dosis zu einer höheren Rate von Übelkeit und Erbrechen führen.

Bei Verdacht auf Überdosierung sollte Xerava abgesetzt und der Patient auf Nebenwirkungen überwacht werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Annex IIb des EPAR handelt es sich um ein der Verschreibungspflicht unterliegendes Arzneimittel [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nachfolgend werden die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß der Zusammenfassung des Risk-Management-Plans (RMP) dargestellt. Im Rahmen der Zulassung von Eravacyclin sind keine Studien als Bedingung für die Zulassung oder spezifische Auflage festgelegt worden [3].

Wichtige Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Eravacyclin sind Risiken, welche spezielle Risikomanagement-Maßnahmen erfordern, um diese Risiken weiter zu untersuchen oder zu minimieren, so dass das Arzneimittel sicher angewendet werden kann. Wichtige Risiken können als „identifiziert“ oder „potenziell“ eingestuft werden. Identifizierte Risiken sind solche für die es hinreichende Nachweise für einen Zusammenhang mit der Anwendung von Eravacyclin gibt. Im Fall von potenziellen Risiken ist ein Zusammenhang mit der Anwendung von Eravacyclin basierend auf den verfügbaren Daten möglich, aber dieser Zusammenhang konnte noch nicht bestätigt werden und es sind weitere Untersuchungen notwendig. Die Angabe „fehlende Informationen“ bezieht sich auf Informationen bezüglich der Sicherheit des Arzneimittels, die derzeit noch fehlen und gesammelt werden müssen (z. B. in Bezug auf die Langzeitanwendung des Arzneimittels).

Tabelle 3-29: Übersicht über die wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potenzielle Risiken	Dauerhafte Zahnverfärbung und Verzögerung der Knochenbildung (fötale Exposition während des 2. und 3. Trimesters, Exposition des gestillten Säuglings, Exposition bei Kindern im Alter von < 8 Jahren) Pseudomembranöse Kolitis Resistenzentwicklung
Fehlende Informationen	Keine

Tabelle 3-30: Zusammenfassung der wichtigen Risiken

Wichtiges potenzielles Risiko: dauerhafte Zahnverfärbung und Verzögerung der Knochenbildung (fötale Exposition während des 2. und 3. Trimesters, Exposition des gestillten Säuglings, Exposition bei Kindern im Alter von < 8 Jahren)	
Nachweis für den Zusammenhang des Risikos mit dem Arzneimittel	Dauerhafte Zahnverfärbungen und Verzögerungen der Knochenbildung können beim Fötus, bei gestillten Säuglingen und Kindern nach Behandlung der Mutter mit Eravacyclin während des 2. oder 3. Trimesters der Schwangerschaft, durch Exposition gegenüber Eravacyclin mit der Muttermilch sowie bei Kindern im Alter von < 8 Jahren (der Zeit der Entwicklung von Zähnen und Knochen) auftreten. Diese Wirkungen wurden nicht während klinischer Studien mit Eravacyclin beobachtet, aber es ist aufgrund von in der medizinischen Literatur publizierten Studien bekannt, dass sie unter anderen Tetracyclin-Antibiotika aufgetreten sind, daher wird ihr Auftreten auch bei Eravacyclin erwartet. Tierstudien haben gezeigt, dass Eravacyclin ähnlich wie andere Tetracyclin-Antibiotika die Plazentaschranke überwinden und eine Verzögerung der Knochenbildung bei den Nachkommen exponierter Tiere verursachen kann sowie in die Muttermilch übergeht.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Säuglinge, deren Mütter Eravacyclin während dem 2. oder 3. Trimester der Schwangerschaft angewendet haben oder die von Müttern gestillt wurden, die Eravacyclin angewendet haben, weisen ein Risiko für dauerhafte Zahnverfärbungen sowie eine Verzögerung der Knochenbildung auf. Kinder im Alter von < 8 Jahren, die Eravacyclin anwenden, weisen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für diese dauerhaften Wirkungen auf.

Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p><i>SmPC Abschnitt 4.1 (Angabe der Indikation: Anwendung bei erwachsenen Patienten)</i></p> <p><i>SmPC Abschnitt 4.2 (Empfehlung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen)</i></p> <p><i>SmPC Abschnitt 4.2 (Empfehlung der Nicht-Anwendung bei Kindern im Alter von < 8 Jahren aufgrund von Zahnverfärbungen)</i></p> <p><i>SmPC Abschnitt 4.4 (Informationen zum Risiko dauerhafter Zahnverfärbungen während des 2. und 3. Trimesters der Schwangerschaft sowie bei Kindern im Alter von < 8 Jahren)</i></p> <p><i>SmPC Abschnitt 4.6 (Empfehlung hinsichtlich der mit einer Anwendung in der Schwangerschaft assoziierten Risiken und Überlegungen zur Anwendung)</i></p> <p><i>SmPC Abschnitt 4.6 (Empfehlung hinsichtlich der mit einer Anwendung in der Stillzeit assoziierten Risiken und Überlegungen zur Anwendung)</i></p> <p><i>SmPC Abschnitt 5.3 (Informationen zu präklinischen Erkenntnissen)</i></p> <p><i>Gebrauchsinformation Abschnitt 1 (Informationen zum Anwendungsgebiet von Xerava bei erwachsenen Patienten)</i></p> <p><i>Gebrauchsinformation Abschnitt 2 (Empfehlung zur Anwendung bei Kindern und Informationen zu den durch Tetracyclin-Antibiotika verursachten dauerhaften Wirkungen auf die Zähne)</i></p> <p><i>Gebrauchsinformation Abschnitt 2 (Empfehlung zu den mit der Anwendung während der Schwangerschaft assoziierten Risiken einschließlich einer dauerhaften Zahnverfärbung und einer Verzögerung der natürlichen Knochenbildung)</i></p> <p><i>Gebrauchsinformation Abschnitt 2 (Empfehlung zu den mit der Anwendung in der Stillzeit assoziierten Risiken einschließlich einer dauerhaften Zahnverfärbung)</i></p> <p><i>Rechtlicher Status (verschreibungspflichtiges Arzneimittel)</i></p> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p><i>Keine</i></p>
Wichtiges potenzielles Risiko: pseudomembranöse Kolitis	
Nachweis für den Zusammenhang des Risikos mit dem Arzneimittel	<p>Das Auftreten einer pseudomembranösen Kolitis (<i>Clostridioides difficile</i>-assoziierte Diarrhö) wurde bei mit Eravacyclin im Rahmen klinischer Studien behandelten Patienten nicht beobachtet. Über pseudomembranöse Kolitis wurde aber für nahezu alle antibakteriellen Wirkstoffe einschließlich Tetracyclinen berichtet, so dass daher erwartet werden kann, dass diese bei einer geringen Anzahl an Patienten auftritt, welche in der klinischen Praxis mit Eravacyclin behandelt werden.</p>
Risikofaktoren und Risikogruppen	<p>Risikofaktoren für eine pseudomembranöse Kolitis schließen die Einnahme von Antibiotika, Aufenthalt im Krankenhaus oder in einer Pflegeeinrichtung, erhöhtes Alter (insbesondere > 65 Jahre), geschwächtes Immunsystem, Darmerkrankungen (z. B. chronisch-entzündliche Darmerkrankung oder Kolorektalkarzinom), Darmoperationen und den Erhalt von Chemotherapie zur Behandlung von Krebs ein.</p>

Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <i>SmPC Abschnitt 4.4 (Empfehlung zum Vorgehen im Fall des Auftretens einer pseudomembranösen Kolitis)</i> <i>Nennung als Nebenwirkung der Klasse der Antibiotika in Abschnitt 4.8 der SmPC</i> <i>Gebrauchsinformation Abschnitt 2 (Empfehlung zum Vorgehen im Fall des Auftretens von Symptomen)</i> <i>Diarrhö ist als Nebenwirkung in Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation aufgeführt</i> <i>Rechtlicher Status (verschreibungspflichtiges Arzneimittel)</i></p> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung: <i>Keine</i></p>
Wichtiges potenzielles Risiko: Resistenzentwicklung	
Nachweis für den Zusammenhang des Risikos mit dem Arzneimittel	<p>Antimikrobielle Resistenzen stellen einer der größten schwerwiegenden globalen Gesundheitsbedrohungen dieses Jahrhunderts dar. Der angemessene Einsatz von Antibiotika ist essenziell für die Verringerung und Vorbeugung von antimikrobiellen Resistenzen. Als neuartiges synthetisches Breitspektrum-Fluorocyclin-Antibiotikum ist zu erwarten, dass für Eravacyclin dieselben Resistenzen existieren wie für andere, häufig genutzte Antibiotika. Dies kann sich jedoch verändern, so dass das Ausmaß der Resistenzen im Hinblick auf die Entwicklung von Resistenzmustern überwacht werden muss.</p>
Risikofaktoren und Risikogruppen	<p>Antimikrobielle Resistenzen treten im Verlauf der Zeit natürlich auf, im Allgemeinen durch genetische Veränderungen. Fehl- und Übergebrauch von antimikrobiellen Substanzen bei Menschen und Tieren beschleunigen diesen Prozess. Schlechte Infektionskontrolle, unzureichende sanitäre Bedingungen und unangemessenes Umgehen mit Lebensmitteln können die Verteilung von antimikrobiellen Resistenzen fördern. Faktoren, welche die Entwicklung von antimikrobiellen Resistenzen beeinflussen können, schließen die Dosis, Behandlungsdauer, Wirkstoffklasse des Antibiotikums, Krankheitsübertragung sowie die Expositionsraten, Empfindlichkeit des Wirtes (z. B. Impfstatus) und Übertragbarkeit des Pathogens ein.</p>
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <i>SmPC Abschnitt 5.1 (Angaben zum Resistenzmechanismus)</i> <i>Rechtlicher Status (verschreibungspflichtiges Arzneimittel)</i></p> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung: <i>Keine</i></p>
Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <i>Überwachung der Aktivität von Eravacyclin gegenüber Bakterien basierend auf Daten von Krankenhäusern in den USA, Europa und Asien-Pazifik von 2018 bis 2022</i> <i>Studie NC-IHMA-2018-01: Ziel dieser Studie ist die Charakterisierung der In-vitro-Aktivität von Eravacyclin gegenüber verschiedenen derzeit auftretenden Bakterien mit Hilfe der Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration gemäß der Methodik des Clinical & Laboratory Standards Institutes.</i></p>

Tabelle 3-31: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Dauerhafte Zahnverfärbung und Verzögerung der Knochenbildung (fötale Exposition während des 2. und 3. Trimesters der Schwangerschaft, Exposition des gestillten Säuglings, Exposition von Kindern im Alter von < 8 Jahren)	Siehe Tabelle 3-30	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über das Berichten von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Follow-Up-Bogen hinsichtlich Zahnverfärbungen Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine
Pseudomembranöse Kolitis	Siehe Tabelle 3-30	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über das Berichten von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Quantifizierung im Rahmen der laufenden Phase 3 cUTI Studie TP-434-021 Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine
Resistenzentwicklung	Siehe Tabelle 3-30	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über das Berichten von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Observationelle Studie über 5 Jahre zur Überwachung der Resistenz von Pathogenen gegenüber Eravacyclin in Europa, den USA und im asiatisch-pazifischen Raum
cUTI: complicated urinary tract infection (komplizierte Harnwegsinfektion)		

Bei der zuvor schon erwähnten observationellen Studie zur Überwachung der Resistenz von Pathogenen gegenüber Eravacyclin handelt es sich basierend auf dem EPAR auch um die gemäß Pharmakovigilanzplan vorgesehene einzige zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivität für Eravacyclin [4]:

Tabelle 3-32: Pharmakovigilanzplan

Studienstatus	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
Kategorie 3 – Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten				
Observationelle Studie über 5 Jahre zur Überwachung der Resistenz von Pathogenen gegenüber Eravacyclin in Europa, den USA und im asiatisch-pazifischen Raum	Auswertung der Resistenzentwicklung von Pathogenen gegenüber Eravacyclin in Krankenhäusern in den USA, Europa und Asien-Pazifik	Resistenzentwicklung	Jährliche Berichte	Jährliche Berichte werden über einen Zeitraum von 5 Jahren im 2./3. Quartal vorgelegt.
			Finaler Bericht	5 Jahre nach Zulassung

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß SmPC sind regelhaft die offiziellen Richtlinien für den Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen [1]. 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 [1]. 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* [5]. Grundvoraussetzung für die Anwendung von Eravacyclin gemäß Reservestatus ist, dass für die Behandlung der cIAI nur begrenzte Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in diesem Abschnitt entstammen der Zusammenfassung des RMP, dem EPAR, der SmPC zu Eravacyclin sowie den für die Antragsbegründung für den Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V eingereichten Unterlagen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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.
2. European Medicines Agency (EMA) 2021. Anhang IIB. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch - Xerava. Stand: 19.08.2021.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xerava-epar-product-information_de-0.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA) 2021. Summary of risk management plan for Xerava (eravacycline). Stand: 10.06.2021.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/xerava-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf.
4. 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.
5. PAION Deutschland GmbH 2022. Anlage XIII - Antrag auf Freistellung von der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1c SGB V in Verbindung mit 5. Kapitel § 15a VerfO Reservantibiotika - Eravacyclin (Xerava®).

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-33 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-33 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-33: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
---	Nicht zutreffend	---	---

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die SmPC hat den Stand vom August 2021 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-33, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-33 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

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.