

# **Entwurf der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwen- dung**

**für Reserveantibiotika nach § 35a Absatz 1c SGB V**

**(Entwurf unter Berücksichtigung der Stellungnahme des Robert Koch-Instituts)**

**Wirkstoff: Ceftolozan/Tazobactam (neues Anwendungsgebiet: Bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete, < 18 Jahre)**

Datum der Veröffentlichung: 15. November 2022

## **Ceftolozan/Tazobactam**

### **Neues Anwendungsgebiet – (Stand Juli 2022)**

Zerbaxa ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei pädiatrischen Patienten:

- Komplizierte intraabdominelle Infektionen;
- Akute Pyelonephritis;
- Komplizierte Harnwegsinfektionen.

Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind zu beachten.

### **1. Rechtsgrundlage**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat den pharmazeutischen Unternehmer von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V (medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie) auf Antrag freizustellen, wenn es sich um ein Antibiotikum handelt, das gegen durch multiresistente bakterielle Krankheitserreger verursachte Infektionen, für die nur eingeschränkte alternative Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen, wirksam ist und der Einsatz dieses Antibiotikums einer strengen Indikationsstellung unterliegt (Reserveantibiotikum).

Hat der Gemeinsame Bundesausschuss eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht zu bewerten.

Bei dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V hat der Gemeinsame Bundesausschuss Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Reserveantibiotikums unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Resistenzsituation festzulegen. Dazu holt er eine Stellungnahme beim Robert Koch-Institut ein, die im Einvernehmen mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zu erstellen ist

### Verfahrensablauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat mit Beschluss vom 20. Januar 2022 entschieden, dass der pharmazeutische Unternehmer im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ceftolozan/Tazobactam von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V freigestellt wird. Bei Ceftolozan/Tazobactam handelt es sich um ein Reserveantibiotikum i.S.d § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V. Die Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V gilt für das

Arzneimittel mit den zum Zeitpunkt der Antragstellung zugelassenen und nachträglich erteilten neuen Anwendungsgebieten im Sinne des 5. Kapitel § 2 Absatz 2 Verfahrensordnung G-BA.

Das Verfahren der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V startete am 15. August 2022. Der pharmazeutische Unternehmer hat das erforderliche Dossier nach § 35a SGB V dem G-BA zum 12. August 2022 vorgelegt.

Ein Entwurf der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung wurde dem Robert-Koch-Institut zur Stellungnahme in Einvernehmen mit BfArM gemäß § 35a Absatz 1c SGB V zur Verfügung gestellt. Die vorliegende Fassung berücksichtigt die Stellungnahme.

Der Entwurf der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung sowie die Stellungnahme des RKI wird zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG dem gesetzlichen Stellungnahmeverfahren gemäß 5. Kapitel § 19 Verfo zugänglich gemacht.

## **2. Entwurf der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Resistenzsituation**

### Hinweise zur Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Zerbaxa (Wirkstoff: Ceftolozan/Tazobactam) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25.08.2022):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zerbaxa-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zerbaxa-epar-product-information_de.pdf)

Die folgenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Ceftolozan/Tazobactam gelten für die zum Juli 2022 zugelassenen neuen Anwendungsgebiete.

Ceftolozan/Tazobactam darf bei pädiatrischen Patienten

- zur Behandlung komplizierter intraabdomineller Infektionen;
- zur Behandlung der akuten Pyelonephritis;
- zur Behandlung komplizierter Harnwegsinfektionen;

ausschließlich angewendet werden, wenn der Nachweis oder in Ausnahmefällen der dringende Verdacht besteht, dass die Infektion durch multiresistente aerobe gramnegative Erreger verursacht ist sowie nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (siehe auch Hinweise zum Erregernachweis).

Vor dem Einsatz von Ceftolozan/Tazobactam ist mit einer/einem Fachärztin/Facharzt mit Zusatzbezeichnung Infektiologie, einer/einem Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Infektiologie, oder einer/einem Fachärztin/Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie Rücksprache zu halten. Bei Nichtverfügbarkeit der genannten Facharztgruppen zum Zeitpunkt des Einsatzes ist die Rücksprache mit einer/einem Fachärztin/Facharzt, die/der angemessenen Erfahrung in der Behandlung von Infektionskrankheiten mit multiresistenten Erregern hat, zu halten.

Wenn bekannt ist oder vermutet wird, dass an der Infektion auch grampositive oder anaerobe Erreger beteiligt sind, müssen zusätzliche Antibiotika angewendet werden.

Schwerwiegende und gelegentlich auch tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktionen) sind möglich. Bei Auftreten einer schweren allergischen Reaktion während der Behandlung mit Ceftolozan/Tazobactam ist das Arzneimittel abzusetzen und es sind geeignete Maßnahmen einzuleiten. Patientinnen und Patienten mit anamnestisch bekannter Überempfindlichkeit gegen Cephalosporine, Penicilline oder gegen andere Beta-Laktam-Antibiotika können auch gegen Ceftolozan/Tazobactam überempfindlich sein. Ceftolozan/Tazobactam ist auch kontraindiziert bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen andere Beta-Laktam-Antibiotika (z. B. Penicilline oder Carbapeneme). Ceftolozan/Tazobactam sollte bei Patientinnen und Patienten mit allen sonstigen bekannten Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicilline oder auf andere Beta-Laktam-Antibiotika mit Vorsicht angewendet werden.

#### Hinweise zum Erregernachweis

Das Reserveantibiotikum darf nur im Rahmen einer gezielten Therapie eingesetzt werden. Vor der Anwendung ist grundsätzlich der ursächliche Erreger sowie eine Erregersensibilität über eine mikrobiologische Diagnostik von geeignetem klinischem Material nachzuweisen.

Eine kalkulierte (empirische) Anwendung von Ceftolozan/Tazobactam ohne Erregernachweis sollte nur in besonderen Ausnahmefällen erfolgen. Dazu zählen eine bekannte Resistenzproblematik in der Behandlungseinrichtung bzw. bei einer Verlegung aus einer Einrichtung mit einer bekannten Resistenzproblematik sowie bei fehlendem Therapieansprechen gegenüber einer Standardantibiotikatherapie bei einer schwerwiegenden Infektion und dringendem Verdacht, dass die Infektion durch multiresistente aerobe gramnegative Erreger verursacht ist. Die Probengewinnung zum Erregernachweis hat vor Therapiebeginn zu erfolgen. Die

kalkulierte Therapie ist in der Regel nach maximal 72 Stunden, bei vorliegendem Antibio-  
gramm, falls notwendig, anzupassen.

Ceftolozan/Tazobactam darf nicht angewendet werden, sofern der Erreger eine Sensibilität  
gegenüber anderen Antibiotika (ohne Reservestatus) aufweist, es sei denn, andere Antibiotika  
können nicht angewendet werden, beispielsweise wegen Kontraindikationen oder zu erwar-  
tender schwerer Komplikationen.

### Hinweise zur Durchführung

Die aktuellen Leitlinien der AWMF und medizinischen, ggf. auch internationalen Fachgesell-  
schaften für die angemessene Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen. Des Wei-  
teren ist auf die aufgeführten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von  
Ceftolozan/Tazobactam in den lokal verfügbaren Behandlungsleitlinien und Regelungen der  
Maßnahmen zum restriktiven Antibiotikaeinsatz zu verweisen.

Die genannten Vorgaben sind im Rahmen von Regelungen der Arzneimittel-kommission des  
Krankenhauses umzusetzen. Die Durchführung sollte insbesondere im Rahmen des hausinter-  
nen Antibiotic-Stewardship-Programms (ABS)<sup>1</sup> erfolgen.

Die Behandlungseinrichtung oder Klinik muss eine lokale Freigaberegulierung für den Einsatz von  
Ceftolozan/Tazobactam in der jeweiligen Behandlungseinrichtung vorsehen.

Die Restriktionsmaßnahmen sind schriftlich zu formulieren und zu erläutern.

Die Verbrauchs- und Resistenzsurveillance gemäß § 23 Abs. 4 Infektionsschutzgesetz ist um-  
zusetzen. Diese soll über die Teilnahme an den Systemen AVS (Antibiotika-Verbrauchs-Sur-  
veillance) und ARS (Antibiotika-Resistenz-Surveillance) bzw. ARVIA (ARS und AVS – Integrierte  
Analyse) erfolgen.

Die Meldung der Verbrauchs- und Resistenzdaten zu Ceftolozan/Tazobactam an die genann-  
ten Systeme soll bis spätestens 01.01.2024 gewährleistet sein.

Die Grundsätze der Antibiotika-Therapie der Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Thera-  
pie (ART) beim Robert Koch-Institut sind zu beachten (letzter Zugriff: 05.05.2022):

<https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ART/Links/Grundsätze-der-Therapie.html>

---

1 Siehe S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus, Update 2018:  
[https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/092-001l\\_S3\\_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-An-  
wendung-im-Krankenhaus\\_2020-02.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-001l_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-An-wendung-im-Krankenhaus_2020-02.pdf)