



IQWiG-Berichte – Nr. 1442

**Eravacyclin
(komplizierte intraabdominelle
Infektionen) –**

Bewertung gemäß § 35a Abs. 1c SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: G22-26
Version: 1.0
Stand: 27.10.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Eravacyclin (komplizierte intraabdominelle Infektionen) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1c SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.08.2022

Interne Auftragsnummer

G22-26

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Helmut Ostermann, Klinikum der Universität München

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Dominik Schierbaum
- Christiane Balg
- Anja Schwalm

Schlagwörter

Eravacyclin, Intraabdominale Infektionen, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Eravacycline, Intraabdominal Infections, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Reserveantibiotika.....	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	9
3.2.1 Behandlungsdauer	9
3.2.2 Verbrauch	9
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	9
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	10
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	10
3.2.6 Versorgungsanteile	10
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	11
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	11
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	12
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	13
5 Literatur	14
Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Fälle in der GKV-Zielpopulation.....	4
Tabelle 2: Anzahl der Fälle in der GKV-Zielpopulation	11
Tabelle 3: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Fall bezogen auf 1 Jahr.....	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
cIAI	komplizierte intraabdominelle Infektion
DRG	diagnosebezogene Fallgruppe
E. coli	Escherichia coli
ESBL	extended spectrum β -lactamase (Beta-Laktamase mit erweitertem Spektrum)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IAI	intraabdominelle Infektion
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MRSA	methicillinresistenter Staphylococcus aureus
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
spp.	species pluralis

1 Hintergrund

Eravacyclin ist ein Arzneimittel zur Behandlung von komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI). Eravacyclin ist ein Reserveantibiotikum im Sinne des § 35a Abs. 1c Satz 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V [1]. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) wurde daher von der Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V freigestellt [1].

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1c SGB V, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

Die vorliegende Bewertung erfolgte ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU, da der pU der Verwendung dieser Informationen aus Modul 5 widersprochen hat.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Reserveantibiotika

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Reserveantibiotika. Sie wird u. a. auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1c SGB V gilt der Zusatznutzen eines Reserveantibiotikums, für das der G-BA eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beschlossen hat, als belegt. Daher ist die Nutzenbewertung nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die cIAI stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation besteht gemäß Fachinformation aus erwachsenen Patientinnen und Patienten, die eine cIAI aufweisen. Dabei sind „die offiziellen Richtlinien“ für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen [3]. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass Eravacyclin als Reserveantibiotikum eingeordnet wurde [4]. Aus diesem Grund schränkt der pU die Zielpopulation auf cIAI durch spezifische resistente Erreger ein. Dieser Aspekt wird in Abschnitt 3.1.2 näher erläutert.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Fälle in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Fallzahl)
1	Fälle mit cIAI in stationärer Behandlung im Jahr 2020 (Aufenthaltsdauer ≥ 4 Tage)		77 390
2	Fälle mit E. coli oder Klebsiella pneumoniae (jeweils mit ESBL oder Ceftazidimresistenz), Klebsiella oxytoca mit ESBL oder MRSA	10,15	7857
3	Fälle in der GKV	88,12	6923

cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektion; E. coli: Escherichia coli; ESBL: Beta-Laktamase mit erweitertem Spektrum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MRSA: methicillinresistenter Staphylococcus aureus; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Fälle mit cIAI in stationärer Behandlung im Jahr 2020 mit einer Aufenthaltsdauer ≥ 4 Tage

Der pU zieht zunächst die Diagnosedaten der Krankenhäuser für vollstationäre Patientinnen und Patienten für das Jahr 2020 gemäß der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes heran [5]. Gemäß Statistischem Bundesamt [6] handelt es sich dabei jeweils um Hauptdiagnosen. Es wurden Fälle mit den folgenden Codes gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) erfasst:

- 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 (nicht traumatisch)
- K65.0 Akute Peritonitis
- K65.8 Sonstige Peritonitis
- K65.9 Peritonitis, nicht näher bezeichnet
- K75.0 Leberabszess
- K81.- Cholezystitis

Der pU zieht die Anzahl der Fälle mit 1 bis 3 Tagen Aufenthaltsdauer sowie die Anzahl der Stundenfälle ab. Für Fälle mit den ICD-10-GM-Codierungen K35.2 bzw. K35.3- bereinigt der pU seiner Angabe nach die Fallzahlen um Kinder und Jugendliche aufgrund der ausschließlichen Zulassung für Erwachsene, da Patientinnen und Patienten unter 15 Jahren einen hohen Anteil an den Fällen mit diesen Codierungen ausmachen.

Insgesamt ermittelt der pU auf diese Weise eine Anzahl von 77 390 Fälle mit cIAI und einer stationären Aufenthaltsdauer ≥ 4 Tage.

Schritt 2: Fälle mit E. coli oder Klebsiella pneumoniae (jeweils mit ESBL oder Ceftazidimresistenz), Klebsiella oxytoca mit ESBL oder MRSA

Der pU schränkt die Zielpopulation auf Fälle mit Infektionen mit resistenten Erregern ein, für die seinen Ausführungen nach eine Empfindlichkeit gegenüber Eravacyclin nachgewiesen wurde. In diesem Zusammenhang grenzt er die Zielpopulation auf Infektionen mit den folgenden Erregern ein:

- Escherichia coli (E. coli) mit Beta-Laktamase mit erweitertem Spektrum (ESBL),
- E. coli mit Ceftazidimresistenz,
- Klebsiella pneumoniae mit ESBL,
- Klebsiella pneumoniae mit Ceftazidimresistenz,
- Klebsiella oxytoca mit ESBL und

- methicillinresistenter Staphylococcus aureus (MRSA).

Die Berechnung des Anteils der Infektionen mit relevanten resistenten Erregern basiert auf Untersuchungen zur *in vitro* Wirksamkeit von Eravacyclin bei verschiedenen Bakterienstämmen von insgesamt 27 961 Isolaten aus Krankenhäusern in Europa, den USA und der Region Asien-Pazifik für die Jahre 2017 bis 2020 [7-10].

Zunächst berechnet der pU jeweils die Anteile der Erreger an der Gesamtzahl der Isolate für die einzelnen Jahre. Anschließend bildet der pU je Erreger hieraus den Mittelwert über die Jahre 2017 bis 2020. Auf diese Weise berechnet der pU folgende Anteilswerte:

- E. coli mit ESBL: 1,53 %,
- E. coli mit Ceftazidimresistenz: 1,17 %,
- Klebsiella pneumoniae mit ESBL: 1,43 %,
- Klebsiella pneumoniae mit Ceftazidimresistenz: 1,84 %,
- Klebsiella oxytoca mit ESBL: 0,50 %,
- MRSA: 3,69 %.

Der pU bildet die Summe der Anteilswerte über alle Erreger hinweg und wendet diesen Anteil (10,15 %) auf die Anzahl der Fälle aus Schritt 1 an. Auf diese Weise berechnet er insgesamt eine Anzahl von 7857 Fällen mit E. coli oder Klebsiella pneumoniae (jeweils mit ESBL oder Ceftazidimresistenz), Klebsiella oxytoca mit ESBL oder MRSA.

Schritt 3: Fälle in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,12 % [11,12] ermittelt der pU eine Anzahl von 6923 Fällen in der GKV, die er mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation gleichsetzt.

Bewertung des Vorgehens des pU

Den Ausgangspunkt für die Bewertung stellen ausschließlich die Informationen aus Modul 3 A des Dossiers sowie öffentlich zugängliche Quellen dar.

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Fallzahl in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Wegen der Einordnung als Reserveantibiotikum [4] und aufgrund der Angaben in der Fachinformation zur Wirksamkeit gegen bestimmte Krankheitserreger [3] erfolgt die Bewertung unter der Annahme, dass die Zielpopulation hauptsächlich Fälle mit Infektionen durch Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen umfasst. Dafür ist die vom pU angegebene Fallzahl insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: Fälle mit cIAI in stationärer Behandlung im Jahr 2020 mit einer Aufenthaltsdauer ≥ 4 Tage

Gemäß der S2k Leitlinie zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen [13] stellt die sekundäre Peritonitis die häufigste Form der intraabdominellen Infektionen (IAI) dar (etwa 80 % bis 90 % aller IAI). Bei ca. 40 % der sekundären Peritonitiden liegt zudem eine postoperative Peritonitis vor [13]. Da der pU in seiner Herleitung lediglich Fälle mit den aufgelisteten ICD-10-GM-Codes als Hauptdiagnose erfasst, können weitere Fälle, bei denen die cIAI als Nebendiagnose codiert wurde (z. B. als postoperative Peritonitis), vernachlässigt worden sein.

Zudem führen die vom pU herangezogenen ICD-10-GM-Codes zur Identifikation der Patientinnen und Patienten, die an einer cIAI erkrankt sind, teilweise zu Unsicherheit bei der Fallzahlschätzung. Beispielsweise könnte der aufgeführte ICD-10-GM-Code K81.0 auch bei nicht komplizierten IAI kodiert werden. Bei einer cIAI liegt eine Ausbreitung der Infektion in die Bauchhöhle oder andere Regionen des Abdominalraums vor. Gemäß der vom pU angegebenen Quelle [13] liegt eine cIAI vor, wenn die Infektion das betroffene Organ überschreitet und entweder einen Abszess oder eine Peritonitis (lokal oder diffus) auslöst. Das zusätzliche Kriterium der Organüberschreitung wird in der Herleitung des pU durch den herangezogenen ICD-10-GM-Code nicht berücksichtigt.

Zu Schritt 2: Fälle mit *E. coli* oder *Klebsiella pneumoniae* (jeweils mit ESBL oder Ceftazidimresistenz), *Klebsiella oxytoca* mit ESBL oder MRSA

Die Bewertung bezieht sich zum einen auf die vom pU vorgenommene Auswahl der Erreger (a) und zum anderen auf die Anteilsberechnung für diesen Schritt (b).

a) Auswahl der Erreger

Der pU schränkt die Zielpopulation auf Infektionen durch folgende Erreger ein:

- *E. coli* mit ESBL oder Ceftazidimresistenz,
- *Klebsiella pneumoniae* mit ESBL oder Ceftazidimresistenz,
- *Klebsiella oxytoca* mit ESBL und
- MRSA.

Bei Ceftazidim handelt es sich um ein Cephalosporin der 3. Generation [14]. ESBL inaktivieren u. a. Cephalosporine der 3. Generation [13].

Die Erregerliste des Robert Koch-Instituts (RKI) [15] ist die Grundlage für die Anwendung der Kriterienliste zur Einstufung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum. Folgende Erreger werden unter anderem in der Erregerliste des RKI [15] als relevante multiresistente Erreger geführt:

- *E. coli* mit Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation,

- Klebsiella spp. mit Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation sowie
- MRSA.

Eravacyclin wurde aufgrund vorgelegter Daten zur in vitro Wirksamkeit gegenüber ESBL-bildenden oder ceftazidimresistenten E. coli und Klebsiella pneumoniae sowie aufgrund vorgelegter Daten zur in vivo Wirksamkeit gegenüber ESBL-bildenden E. coli und Klebsiella pneumoniae als Reserveantibiotikum eingeordnet [4]. Gemäß Fachinformation wurde in klinischen Studien auch eine Wirksamkeit gegenüber Staphylococcus aureus nachgewiesen [3].

Die Wirksamkeit von Eravacyclin wurde in klinischen Studien zudem gegen weitere Erreger nachgewiesen, die gegenüber Eravacyclin in vitro sensibel waren, darunter u. a. Enterococcus faecium [3]. Enterococcus faecium mit Vancomycinresistenz wird ebenfalls in der Erregerliste des RKI aufgeführt [15]. Es ist unklar, weshalb der pU in seiner Herleitung durch diesen Erreger verursachte cIAI nicht berücksichtigt. Andererseits berücksichtigt der pU Infektionen mit Klebsiella oxytoca mit ESBL, obwohl Klebsiella oxytoca nicht unter den Erregern gelistet ist, für die gemäß Fachinformation eine Wirksamkeit von Eravacyclin in klinischen Studien nachgewiesen wurde [3].

b) Anteilsberechnung

Wie der pU selbst beschreibt, ist bei der zugrunde liegenden Quelle zu berücksichtigen, dass es sich bei den Isolaten nicht nur um Fälle mit cIAI handelt. Dies führt zu Unsicherheit, da sich die Ergebnisse nicht ohne Weiteres auf den vorherigen Schritt übertragen lassen. Zudem sind die Ergebnisse aufgrund möglicher regionaler Unterschiede bei der Häufigkeit verschiedener resistenter Erreger nur bedingt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Bei der Berechnung des Gesamtanteils relevanter resistenter Erreger (10,15 %) ist zudem für E. coli und Klebsiella pneumoniae zu beachten, dass der pU jeweils die Anteile der Erreger mit ESBL und mit Ceftazidimresistenz separat berechnet und anschließend addiert. Dieses Vorgehen beinhaltet die implizite Annahme, dass das Vorliegen von ESBL bzw. Ceftazidimresistenz bei diesen Erregern disjunkte Ereignisse darstellt. Da Ceftazidim ein Cephalosporin der 3. Generation ist und ESBL u. a. Cephalosporine der 3. Generation inaktiviert (siehe Abschnitt weiter oben), führt die separate Betrachtung und die anschließende Addition für E. coli mit ESBL oder Ceftazidimresistenz sowie für Klebsiella pneumoniae mit ESBL oder Ceftazidimresistenz aufgrund von Mehrfachzählungen zu einer Überschätzung des Anteilswertes.

Allgemeine Aspekte

Der pU berechnet die Anzahl der jährlichen Fälle anhand von Infektionen mit verschiedenen Erregern. Wie der pU selbst anmerkt, können Patientinnen und Patienten auch mit mehr als 1 Erreger infiziert sein, woraus eine geringere Fallzahl resultieren könnte.

Reserveantibiotika können darüber hinaus in begründeten Ausnahmefällen ohne (initialen) Nachweis spezifischer multiresistenter Erreger eingesetzt werden [13,16].

Weiterhin sind „die offiziellen Richtlinien“ für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen [3]. Vor dem Hintergrund von Leitlinienhinweisen [17,18] und möglichen weitergehenden Festlegungen zu Anforderungen einer qualitätsgesicherten Anwendung [4] kann sich in der realen Versorgung eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Für die zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten zieht der pU erneut die Berichte zur in vitro Wirksamkeit von Eravacyclin heran. Anhand der Angaben für die Jahre 2017 bis 2020 berechnet der pU über alle für die Berechnung der GKV-Zielpopulation herangezogenen Erreger-Typen hinweg eine mittlere Steigerungsrate von 0,43 % der Fallzahlen pro Jahr. Mithilfe dieser Steigerungsrate prognostiziert er für das Jahr 2022 eine Anzahl von 7925 stationären Fällen und für das Jahr 2027 eine Anzahl von 8097 stationären Fällen mit *E. coli* oder *Klebsiella pneumoniae* (jeweils mit ESBL oder Cefazidimresistenz), *Klebsiella oxytoca* mit ESBL oder MRSA in der Zielpopulation (jeweils vor Veranschlagung des GKV-Anteils).

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Eravacyclin entsprechen der Fachinformation [3]. Der pU geht von 1 Behandlungszyklus über einen Zeitraum von 4 bis 14 Tagen pro Infektion und Jahr aus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [3]. Demnach beträgt die empfohlene Dosierung für Eravacyclin 1 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 4 bis 14 Tagen.

Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht für Erwachsene gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [19] zugrunde (77 kg).

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Der pU gibt an, dass Eravacyclin ausschließlich an stationäre Behandlungseinrichtungen abgegeben wird. Die vom pU veranschlagten Kosten pro Packung ergeben sich aus dem in der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.08.2022 gelisteten Klinikeinkaufspreis sowie 19 % Mehrwertsteuer. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar. Der pU gibt an, dass die Kostenerstattung im Rahmen der pauschalierten Vergütung der diagnosebezogenen Fallgruppen (DRG) erfolgt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

In Übereinstimmung mit der Fachinformation [3] veranschlagt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Zudem gibt der pU an, dass ggf. anfallende Leistungen über entsprechende DRG abgegolten werden.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Eravacyclin Jahrestherapiekosten in Höhe von 1190,00 € bis 4165,00 € pro Fall. Diese Angabe beinhaltet ausschließlich Arzneimittelkosten, die plausibel sind. Es entstehen Kosten im Rahmen der DRG-Vergütung.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass Eravacyclin ausschließlich im stationären Bereich angewendet wird. Für eine genaue Abschätzung der Versorgungsanteile liegen seinen Angaben zufolge keine hinreichend belastbaren Daten vor. Er geht davon aus, dass aufgrund der weltweiten Resistenzentwicklung die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit cIAI bedingt durch resistente Erreger ansteigen wird.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Eravacyclin wird angewendet zur Behandlung von cIAI bei Erwachsenen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1c SGB V gilt der Zusatznutzen eines Reserveantibiotikums, für das der G-BA eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beschlossen hat, als belegt.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 2: Anzahl der Fälle in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Fälle ^a	Kommentar
Eravacyclin	Erwachsene mit cIAI ^b	6923	Die Angaben des pU sind insbesondere aufgrund der Einschränkung auf cIAI als vorliegende Hauptdiagnose sowie der eingeschränkten Übertragbarkeit des Anteils resistenter Erreger mit Unsicherheit behaftet.

a. Angabe des pU

b. Dabei sind „die offiziellen Richtlinien“ für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass Eravacyclin als Reserveantibiotikum eingeordnet wurde.

cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektion; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 3: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Fall bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Eravacyclin	Erwachsene mit cIAI	1190–4165	0	0	1190–4165	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es entstehen Kosten im Rahmen der DRG-Vergütung.
<p>a. Angaben des pU cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektion; DRG: diagnosebezogene Fallgruppe; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Der Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5387/2022-04-21_AM-RL_Freistellung_Eravacyclin_R-002.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. PAION. Xerava 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 26.09.2022]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 [online]. 2022 [Zugriff: 12.09.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8443/2022-04-21_AM-RL_Freistellung_Eravacyclin_R-002_TrG.pdf.
5. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungs-/Wohnort, ICD10 [online]. 2022. URL: 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=
6. Statistisches Bundesamt. Diagnosen der Krankenhauspatientinnen und -patienten [online]. 2020 [Zugriff: 12.09.2022]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/diagnosedaten-krankenhaus-2120621167004.pdf;jsessionid=8BC5FD5B20F846F50357532E112B720F.live742?__blob=publicationFile.
7. Ihma Europe. Surveillance of the activity of eravacycline against bacteria collected from European and USA hospitals in 2017. 2018.
8. Ihma Europe. Surveillance of the activity of eravacycline against bacteria collected from European and USA hospitals in 2019. 2020.
9. Ihma Europe. Surveillance of the activity of eravacycline against bacteria collected from European and USA hospitals in 2018. 2020.
10. Ihma Europe. Surveillance of the activity of eravacycline against bacteria collected from European and USA hospitals in 2020. 2021.

11. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2020 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 24. März 2021 [online]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf.
12. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Altersgruppen (ab 2011) [online]. 2022. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html>.
13. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie. S2k Leitlinie: Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen - Update 2018, AWMF-Registernummer 082-006, 2. aktualisierte Version, erstellt am 25. Juli 2019.
14. Fresenius Kabi. Cefprozid Kabi 0,5 g/1 g [online]. 2020 [Zugriff: 14.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. Robert Koch-Institut. Freistellung von Reserveantibiotika von der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Nicht abschließende Liste von multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern und Kriterien zur Einordnung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1 SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 14.09.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/Abt3/FG37/Einstufung_als_Reserveantibiotikum.pdf?__blob=publicationFile.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Cefiderocol (Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger) [online]. 2022 [Zugriff: 15.09.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5415/2022-05-05_AM-RL-XII_Cefiderocol_D-741.pdf.
17. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie. S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus [online]. 2019 [Zugriff: 15.09.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-0011_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02.pdf.
18. Kommission ART. Handreichung der Kommission ART für infektiologische Leitlinien; Version 2.0 [online]. 2021 [Zugriff: 15.09.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ART/Positionspapier/Handreichung_infektiologische_Leitlinien.pdf?__blob=publicationFile.
19. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ostermann, Helmut	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?