

Tragende Gründe

zum 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)
Ceftolozan/Tazobactam (Aufhebung der Freistellung:
Bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

Vom 3. November 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	5
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ceftolozan/Tazobactam(Zerbaxa) gemäß Fachinformation	5
2.1.2	Zusatznutzen des Arzneimittels.....	5
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung.....	6
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	7
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	7
2.4	Therapiekosten	9
3.	Bürokratiekostenermittlung	12
4.	Verfahrensablauf	12

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat den pharmazeutischen Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V 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 nach § 35a Absatz 1c Satz 8 SGB V Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Reserveantibiotikums unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Resistenzsituation festzulegen. Der Gemeinsame Bundesausschuss kann gemäß 5. Kapitel § 20 Absatz 6 Satz 3 Verfo zur Gewährleistung einer strengen Indikationsstellung für die Anwendung des Antibiotikums einschränkende Anforderungen festlegen, wenn dies für den Erhalt des Reservestatus des Arzneimittels erforderlich ist. Zu diesen Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Reserveantibiotikums holt er eine Stellungnahme beim Robert Koch-Institut ein, die im Einvernehmen mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zu erstellen ist.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung unter Berücksichtigung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung nach § 35a Absatz 1c Satz 8 SGB V innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat mit Beschluss vom 20. Januar 2022 entschieden, dass der pharmazeutische Unternehmer im Nutzenbewertungsverfahren für das Arzneimittel Zerbaxa mit der Wirkstoffkombination Ceftolozan/Tazobactam von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V freigestellt wird, da es sich bei dem Arzneimittel Zerbaxa mit der Wirkstoffkombination Ceftolozan/Tazobactam zur Behandlung bakterieller Infektionen in mehreren Anwendungsgebieten um ein Reserveantibiotikum i.S.d § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V handelt.

Die Wirkstoffkombination Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®) wurde am 1. Dezember 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet mit den Anwendungsgebieten komplizierte intraabdominale Infektionen bei Erwachsenen sowie komplizierte Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen und akute Pyelonephritis bei Erwachsenen.

Die Wirkstoffkombination Ceftolozan/Tazobactam war aufgrund von Geringfügigkeit mit Beschluss vom 20. August 2015 von der Nutzenbewertung freigestellt.

Am 23. August 2019 hat Zerbaxa® die Zulassung für das neue Anwendungsgebiet im Krankenhaus erworbene Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP) bei Erwachsenen erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Aus Anlass der Anwendungsgebietserweiterung für das Fertigarzneimittel Zerbaxa® wurden die tatbestandlichen Voraussetzungen des Fortbestands der Freistellung des Arzneimittels auf der Grundlage des 5. Kapitels § 15 VerFO in der Fassung des Beschlusses zur Änderung des 5. Kapitels der Verfahrensordnung vom 16. März 2018 überprüft.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2019 beschlossen, den Antrag des pharmazeutischen Unternehmers vom 6. September 2019 auf Freistellung des Arzneimittels Zerbaxa® mit der Wirkstoffkombination Ceftolozan/Tazobactam von der Nutzenbewertung wegen Geringfügigkeit nach § 35a Abs. 1a SGB V abzulehnen und den Bescheid über die Freistellung des Arzneimittels Zerbaxa® von der Nutzenbewertung wegen Geringfügigkeit nach § 35a Abs. 1a SGB V vom 20. August 2015 mit Wirkung vom 17. Oktober 2019 aufzuheben. Der pharmazeutische Unternehmer wurde aufgefordert, bis zum 1. April 2020 ein Dossier für alle zugelassenen Anwendungsgebiete einzureichen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 11. März 2020 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerFO) des G-BA zur Wirkstoffkombination Ceftolozan/Tazobactam in den Anwendungsgebieten im Krankenhaus erworbene Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP) bei Erwachsenen, komplizierte intraabdominale Infektionen bei Erwachsenen, komplizierte Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen und akute Pyelonephritis bei Erwachsenen, eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2020 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung am 10. August 2020 durchgeführt.

Mit Beschluss vom 17. September 2020 hat der G-BA das Verfahren zur Nutzenbewertung von Ceftolozan/Tazobactam nach § 35a SGB V eingestellt. Begründet wurde die Einstellung des Verfahrens da die Voraussetzungen für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V a.F. zum Zeitpunkt der Beschlussfassung in Hinblick auf einen zunächst sinngemäß und mit Schreiben vom 20. August 2020 ausdrücklich gestellten Antrag auf Freistellung von der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1c SGB V entfallen waren. Mit Inkrafttreten des Gesetzes für einen fairen Kassenwettbewerb in der gesetzlichen Krankenversicherung (Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz - GKV-FKG) vom 27. März 2020 (BGBl. I, S. 587) wurde dem § 35a SGB ein Absatz 1c eingefügt, wonach der Gemeinsame Bundesausschuss pharmazeutische Unternehmer von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 auf Antrag freizustellen hat, 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). Diese Rechtslage, welche eine Privilegierung von Reserveantibiotika im Verfahren der frühen Nutzenbewertung vorsehen, hat der Gemeinsame Bundesausschuss

mangels gesetzlicher Übergangsregelung auf alle Verfahren, welche nach dem Inkrafttreten des GKV-FKG abgeschlossen werden, anzuwenden. Den mit Einreichung des Dossiers am 11. März 2020 sinngemäß gestellten Antrag gemäß § 35a Absatz 1c SGB V auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen Reserveantibiotikastatus gemäß § 35a Absatz 1c SGB V hat der pharmazeutische Unternehmer mit Schreiben vom 20. August 2020 vervollständigt.

Das Antragsverfahren wurde ebenfalls mit dem Beschluss vom 17. September 2020 ausgesetzt. Dies hatte zur Folge, dass die Pflicht zur Übermittlung des Dossiers nach 5. Kapitel § 11 Verfo zeitlich befristet ausgesetzt wurde. Die Aussetzung endete drei Monate nach Inkrafttreten der auf Grundlage des § 35a Absatz 1c Satz 4 SGB V angepassten Verfahrensordnung des G-BA (Verfo), Beschluss vom 1. April 2021, Inkrafttreten 3. August 2021 (Banz AT 02.08.2021 B2) und nach Veröffentlichung der vom Robert-Koch-Institut (RKI) im Einvernehmen mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bestimmten Kriterien zur Einordnung als Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 5 SGB V. Der pharmazeutische Unternehmer wurde verpflichtet, spätestens mit Ablauf des Tages an dem die Aussetzung endet, eine Antragsbegründung nach Maßgabe der angepassten Regelungen in der Verfo auf Grundlage der Kriterien des RKI nach § 35a Absatz 1c Satz 5 SGB V einzureichen. Mit Schreiben vom 2. November 2021 begründete der pharmazeutische Unternehmer seinen Antrag. Bei Einreichung der Antragsbegründung wurde entsprechend Aussetzungsbeschluss vom 17. September 2020 Wiedereinsetzung in den vorigen Stand mit Wirkung für den Zeitpunkt der erstmaligen Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V gewährt.

Mit Beschluss vom 20. Januar 2022 über die Freistellung gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V wurde der pharmazeutische Unternehmer aufgefordert, bis zum 1. Mai 2022 ein Dossier beim G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 3 Verfo einzureichen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. April 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht. In diesem hat er Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 1, 4 und 5 SGB V sowie zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Reserveantibiotikums unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Resistenzsituation (5. Kapitel Verfo Anlage II. 1 Abschnitt 1.4) vorgelegt. Das Bewertungsverfahren begann am 1. Mai 2022.

Hat der Gemeinsame Bundesausschuss eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 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.

Ein Entwurf der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung des Reserveantibiotikums wurde dem Robert Koch-Institut zur Stellungnahme im Einvernehmen mit dem BfArM gemäß § 35a Absatz 1c SGB V zur Verfügung gestellt.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt.

Der Entwurf der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung sowie die im Einvernehmen mit dem BfArM erstellte Stellungnahme des RKI wurde zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-

BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, des vom G-BA unter Berücksichtigung der Stellungnahme des RKI/BfArM erstellten Entwurfs der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G22-18) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ceftolozan/Tazobactam(Zerbaxa) gemäß Fachinformation

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

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

Zerbaxa ist auch angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung der folgenden Infektion bei erwachsenen Patienten (ab 18 Jahren):

- Im Krankenhaus erworbene Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP).

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. November 2022):

Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen:

- Komplizierte intraabdominelle Infektionen;
- Akute Pyelonephritis;
- Komplizierte Harnwegsinfektionen;
- Im Krankenhaus erworbene Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)

2.1.2 Zusatznutzen des Arzneimittels

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ceftolozan/Tazobactam wie folgt bewertet:

a) Erwachsene mit komplizierten intraabdominellen Infektionen

Zusatznutzen von Ceftolozan/Tazobactam:

Der Zusatznutzen gilt als belegt.

b) Erwachsene mit akuter Pyelonephritis

Zusatznutzen von Ceftolozan/Tazobactam:

Der Zusatznutzen gilt als belegt.

c) Erwachsene mit komplizierter Harnwegsinfektion

Zusatznutzen von Ceftolozan/Tazobactam:

Der Zusatznutzen gilt als belegt.

d) Erwachsene mit im Krankenhaus erworbener Pneumonie, einschließlich beatmungs-assoziierter Pneumonie

Zusatznutzen von Ceftolozan/Tazobactam:

Der Zusatznutzen gilt als belegt.

Begründung:

Für das Arzneimittel Zerbaxa mit der Wirkstoffkombination Ceftolozan/Tazobactam wurde mit Beschluss vom 20. Januar 2022 eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V erteilt, da es sich um ein Reserveantibiotikum i.S.d § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V handelt.

Hat der Gemeinsame Bundesausschuss eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 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.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Ceftolozan/Tazobactam ist zugelassen zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen:

- Komplizierte intraabdominelle Infektionen;
- Akute Pyelonephritis;
- Komplizierte Harnwegsinfektionen;
- Im Krankenhaus erworbene Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)

Es wurden 4 Patientengruppen gemäß den einzelnen Anwendungsgebieten gebildet.

Der Zusatznutzen von Ceftolozan/Tazobactam wird für jede der Patientengruppen wie folgt bewertet:

Für das Arzneimittel Zerbaxa mit der Wirkstoffkombination Ceftolozan/Tazobactam wurde mit Beschluss vom 20. Januar 2022 eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der

Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V erteilt, da es sich um ein Reserveantibiotikum i.S.d § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V handelt.

Hat der Gemeinsame Bundesausschuss eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 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 nach § 35a Absatz 1c Satz 8 SGB V Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Reserveantibiotikums unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Resistenzsituation festgelegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers werden bei der Berechnung der Patientenzahlen Einschränkungen auf bestimmte Erreger vorgenommen, weshalb die Herleitung mit größeren Unsicherheiten behaftet und tendenziell unterschätzt ist. Da sich aus den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung für Ceftolozan/Tazobactam der restriktive Einsatz für alle Anwendungsgebiete ergibt, und sich andererseits aus dem in der Fachinformation genannten Wirksamkeitsspektrum ein Einsatz überwiegend für Infektionen mit gramnegativen Erregern ergibt, ergibt sich annähernd eine analoge Berechnung der Patientenzahlen wie im Beschluss zu Cefiderocol (Beschluss des G-BA vom 5. Mai 2022) im Anwendungsgebiet „Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, bei denen nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen“. Daher werden für die Darstellung der Patientenzahlen des gesamten Anwendungsgebiets (alle Patientengruppen) von Imipenem/Cilastatin/Relebactam die Angaben aus dem Beschluss zu Cefiderocol zugrunde gelegt.

Die Berechnung erfolgte dort über zwei unterschiedliche Ansätze auf Basis von Daten des RKI bzw. der KISS (Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System)-Erregersurveillance, jeweils für das Jahr 2019. Auch diese Patientenzahlen sind insgesamt als unsicher zu bewerten.

Insbesondere vor dem Hintergrund des restriktiven Einsatzes von Ceftolozan/Tazobactam im Rahmen der qualitätsgesicherten Anwendung als Reserveantibiotikum kann sich jedoch eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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. Den Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung liegt der vom Gemeinsamen Bundesausschuss erstellte Entwurf und die Stellungnahme des Robert Koch-Instituts, die im Einvernehmen mit dem BfArM erstellt wurde, zugrunde. Die im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen wurden berücksichtigt.

Zu den Hinweisen zur Anwendung

Es wird auf die Vorgaben der Zulassung verwiesen. Die Anforderung, dass Ceftolozan/Tazobactam nur dann zur Behandlung von den im Anwendungsgebiet genannten Infektionen angewendet werden darf, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, wird im Rahmen der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im vorliegenden Beschluss festgelegt, um die strenge Indikationsstellung gemäß § 35a Absatz 1c SGB V sicherzustellen.

Die qualifizierte Rücksprache erfolgt entsprechend der Fachexpertise mit einer/einem Fachärztin/Facharzt im Bereich Infektiologie (Innere Medizin und Infektiologie¹, Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie oder Zusatzbezeichnung Infektiologie) oder, bei Nichtverfügbarkeit, mit einer/einem Fachärztin/Facharzt aus anderen Fachrichtungen, die/der angemessenen Erfahrung in der Behandlung von Infektionskrankheiten mit multiresistenten Erregern haben muss. Die Formulierung „bei Nichtverfügbarkeit“ verdeutlicht in diesem Zusammenhang die besondere Bedeutung des Bereiches der Infektiologie.

Zu den Hinweisen zum Erregernachweis

Grundsätzlich ist Ceftolozan/Tazobactam nicht im Rahmen einer kalkulierten (empirischen) Therapie anzuwenden. Die strenge Indikationsstellung als Reserveantibiotikum setzt die Kenntnis des Erregers voraus. Auch in den genannten Ausnahmefällen ist die Infektion mit einem multiresistenten aeroben gramnegativen Erreger zumindest wahrscheinlich. In der Regel kann spätestens nach 72 Stunden ein Erregernachweis erwartet werden. Sollte sich im Rahmen des Erregernachweises ergeben, dass der Erreger gegen andere Antibiotika (ohne Reservestatus) eine Sensibilität aufweist, ist die Therapie entsprechend zu deeskalieren, um eine nicht notwendige Verwendung des Reserveantibiotikums zu vermeiden. Eine empirische Therapie mit Ceftolozan/Tazobactam sollte so kurz wie möglich erfolgen.

Zu den Hinweisen zur Durchführung

Zu Umsetzung der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung ist es notwendig, dass sie in den klinikinternen Regelungen/Prozessen Berücksichtigung finden.

Für die Integration in die Prozesse ist die jeweilige Arzneimittelkommission zuständig. Für die Umsetzung kommen evidenzbasiert insbesondere Antibiotic-Stewardship-Teams (siehe S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus, Update 2018) in Frage.

Gemäß § 23 Abs. 4 Infektionsschutzgesetz führt die Behandlungseinrichtung verpflichtend eine Verbrauchs- und Resistenzsurveillance durch, wobei keine Vorgabe der zu verwendenden Systeme besteht. Im Hinblick auf die zukünftige Beurteilung der Resistenz- und Verbrauchssituation ist die Verwendung eines einheitlichen Systems notwendig. Die Systeme ARS, AVS und ARVIA des RKI aggregieren deutschlandweit Daten zu Antibiotikaresistenzen und -Verbrauch. ARS bildet zudem die Grundlage für die Beteiligung Deutschlands an

¹ Die Weiterbildung zur/zum Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Infektiologie wurde 2021 in die Musterweiterbildungsordnung der Bundesärztekammer aufgenommen.

internationalen Surveillancesystemen.² Aus diesem Grund soll die Teilnahme der Kliniken, in denen Ceftolozan/Tazobactam angewendet wird, an diesen Systemen angestrebt werden.

Sollte bisher keine Teilnahme erfolgen, so ist zumindest für das Reserveantibiotikum Ceftolozan/Tazobactam die Meldung der Daten an die genannten Systeme vorzunehmen.

Hierfür wird eine Übergangsfrist bis 1. Januar 2024 als angemessen angesehen.

Bis zu einer Teilnahme an den genannten Systemen ist die Verbrauchs- und Resistenzsituation über die bestehenden Systeme zu gewährleisten.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2022).

Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa) ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur als Klinikpackung abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach derzeit nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird – abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe – der Einkaufspreis der Klinikpackung zzgl. des Mehrwertsteuersatzes von 19 % zu Grunde gelegt.

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung zzgl. Mehrwertsteuer berechnet.

Behandlungsdauer:

Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Gemäß Fachinformation kann die Behandlung mit Ceftolozan/Tazobactam je nach Anwendungsgebiet zwischen 4 und 14 Tage erforderlich sein.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ceftolozan/Tazobactam				
AWG a) cIAI	3 x täglich	4 – 14	1	4 – 14

² Informationen unter <https://ars.rki.de/>

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
AWG b) cUTI AWG c) Pyelonephritis	3 x täglich	7	1	7
AWG d) HAP/VAP	3 x täglich	8 – 14	1	8 – 14

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Es wurden die in der Fachinformation empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ceftolozan/Tazobactam					
AWG a) cIAI	1 g/ 0,5 g	3 x 1 g/ 0,5 g	3 x 1 g/ 0,5 g	4 – 14	12 x 1 g/ 0,5 g – 42 x 1 g/ 0,5 g
AWG b) cUTI AWG c) Pyelonephritis	1 g/ 0,5 g	3 x 1 g/ 0,5 g	3 x 1 g/ 0,5 g	7	21 x 1 g/ 0,5 g
AWG d) HAP/VAP	2 g/ 1 g	6 x 1 g/ 0,5 g	6 x 1 g/ 0,5 g	8 – 14	48 x 1 g/ 0,5 g – 84 x 1 g/ 0,5 g

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Taxe-Klinik-EK)	Mehrwertsteuer (19%)	Kosten des Arzneimittels
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ceftolozan/ Tazobactam 1 g/ 0,5 g	10 PIK	915,00 €	173,85 €	1 088,85 €
Abkürzungen: PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates				

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der 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 bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei Antibiotika- und Virustatika-haltigen Infusionslösungen von maximal 39 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 29. April 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ceftolozan/Tazobactam beim G-BA eingereicht.

Der Entwurf der Anforderungen an eine Qualitätsgesicherte Anwendung des G-BA wurde am 15. August 2022 zusammen mit der Stellungnahme des Robert Koch-Instituts und der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. September 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 26. September 2022 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. Oktober 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. November 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	31. Mai 2022 3. August 2022	Beratung zum Entwurf der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2022	Entwurf der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung; Benachrichtigung des RKI und des BfArM
Unterausschuss Arzneimittel	9. August 2022	Entwurf der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung unter Berücksichtigung der Stellungnahme des Robert-Koch-Instituts
AG § 35a	21. September 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. September 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung

AG § 35a	05.10.2022; 19.10.2022;	Beratung über den Entwurf der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Oktober 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. November 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. November 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken