



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

15.01.2021



INHALTSVERZEICHNIS

Hintergrund	2
1 Nicht Abschließende Liste von multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern gemäß § 35a, Abs. 1c Satz 6 SGB V.....	3
1.1 Verfahrensbeschreibung zur Erstellung der Erregerliste.....	3
1.1.1 Grundlage für Erregerauswahl	3
1.1.2 WHO Kriterien in der Erregerliste	4
1.1.3 Deutschlandspezifische Kriterien in der Erregerliste	6
1.1.4 Entwicklungskaskade der Erstellung einer Erregerliste als Entscheidungsgrundlage zur Einstufung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1c SGB V.....	8
-für Deutschland adaptiert nach der WHO Pathogen	11
2 Kriterien zur Einstufung eines neu zugelassenen Antibiotikums als Reserveantibiotikum gemäß § 35a, Abs. 1c Satz 5 SGB V.....	12
2.1 Verfahrensbeschreibung zur Entwicklung der Kriterien Liste	12
2.2 Inhaltliche Aspekte für die Entwicklung der Kriterien Liste	13
2.3 Indikatorliste	15
2.3.1 Erläuterungen zur Indikatorliste:	16
2.4 Flowchart zur Einstufung eines neuen Antibiotikums als Reserveantibiotikum gemäß § 35a SGB-V	17
ANHANG	18

Aufgrund von Änderungen des § 35a SGB V im Rahmen des Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz werden Reserveantibiotika im Sinne dieses Paragraphens von der Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) freigestellt. Das heißt, für Antibiotika, die der G-BA als Reserveantibiotika einordnet, gilt der Zusatznutzen als belegt, ohne dass pharmazeutische Unternehmen diesen durch entsprechende Studien belegen müssen.

Gemäß § 35a, Abs. 1c Satz 5 und 6 SGB V hat das Robert Koch-Institut (RKI), zusammen mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel (BfArM) eine nicht abschließende Liste von multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern (MRE) (Erregerliste) erstellt und Kriterien zur Einstufung eines neu zugelassenen Antibiotikums als Reserveantibiotikum (Kriterienliste) entwickelt.

Die Erregerliste ist die Grundlage für die Anwendung der Kriterienliste zur Einstufung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum und der damit verbundenen Freistellung von einer Zusatznutzenbewertung. Der Begriff Reserveantibiotikum beschreibt in diesem Kontext allein den Status des Arzneimittels nach erfolgter entsprechender Einstufung durch den G-BA (Reserveantibiotikum im Sinne §35a SGB V). Aspekte einer restriktiven Anwendung im Sinne von Antibiotic Stewardship Maßnahmen werden nach Vergabe des Reservestatus durch Festlegung von Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung durch den G-BA berücksichtigt (§ 35a, Abs. 1c, Satz 9). BfArM und RKI werden in einer gesonderten Stellungnahme in dieses Verfahren einbezogen.

1 NICHT ABSCHLIEßENDE LISTE VON MULTIRESISTENTEN BAKTERIELLEN KRANKHEITSERREGERN GEMÄß § 35A, ABS. 1C SATZ 6 SGB V

1.1 VERFAHRENSBESCHREIBUNG ZUR ERSTELLUNG DER ERREGERLISTE

An der Entwicklung der Erregerliste waren Expertinnen und Experten des Robert Koch-Instituts und des BfArM beteiligt. Vertreterinnen und Vertreter der entsprechenden Nationalen Referenzzentren, externer Institutionen und relevanter Fachgesellschaften wurden in einem Stellungnahmeverfahren beteiligt¹.

Die Aktualisierung erfolgt im Falle relevanter Änderungen der epidemiologischen Situation, spätestens jedoch alle 2 Jahre nach gleicher oder optimierter Verfahrensweise.

1.1.1 GRUNDLAGE FÜR ERREGERAUSWAHL

Ein Reservestatus ist entsprechend § 35a Abs. 1c SGB V für ein Antibiotikum vorgesehen, „..., das gegen durch multiresistente bakterielle Krankheitserreger verursachte Infektionen wirksam ist, für die nur eingeschränkte alternative Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen und dessen Einsatz einer strengen Indikationsstellung unterliegt.“.

Als Grundlage für die Erregerauswahl der zu erstellenden nicht abschließenden Erregerliste* nach o.g. Gesetz wurde die WHO PPL „Pathogen Priority List“ der Weltgesundheitsorganisation (WHO PPL) verwendet, da ^{2,3}die Behandelbarkeit von Infektionen mit MRE“ dort als besonders relevantes Kriterium definiert wurde. Die WHO PPL wurde im Jahr 2017 seitens der WHO unter der Mitarbeit von 70 Expertinnen und Experten erstellt. Sie umfasst 20 Erreger mit insgesamt 25 Resistenzen, d.h. einige Erreger sind mit unterschiedlichen Resistenzen (z.B. Carbapenem-Resistenz und Resistenz gegen Drittgenerations-Cephalosporine) zweimal priorisiert worden.

Im Gegensatz zur WHO PPL, welche mit dem Ziel erstellt wurde, MRE nach dem globalen Bedarf für neue Antibiotikaforschung zu priorisieren, bildet die im hiesigen Kontext zu erstellende Erregerliste zusammen mit der Kriterienliste nach o.g. Gesetz die Grundlage zur Einstufung eines neuen Antibiotikums als Reserveantibiotikum. Die Vergabe einer Rangfolge nach Relevanz ist dabei nicht notwendig.

Für die Adaption an den nationalen Kontext wurden verfügbare nationale Daten berücksichtigt, um die Relevanz der einzelnen MRE für Deutschland einzuschätzen. Als Datengrundlage für Deutschland wurde die Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS, siehe Punkt 2) als aktuellstes und

¹ siehe Anhang

* Die nicht abschließende Erregerliste beinhaltet die nach vorliegender Methodik identifizierten, in Deutschland relevanten MRE. Ein Reservestatus eines Antibiotikums kann im Regelfall nur für Antibiotika mit Wirksamkeit gegen MRE dieser Liste erfolgen. Im Einzelfall kann die Prüfung eines Antrags auf Reservestatus aber auch bei Wirksamkeit gegen andere MRE erfolgen, z.B. aufgrund deren hoher klinischer Relevanz und fehlender Therapieoptionen.

² Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. Tacconelli E, et al.; WHO Pathogens Priority List Working Group. Lancet Infect Dis. 2018 Mar;18(3):318-327. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29276051

³ Priority pathogens and the antibiotic pipeline: an update. Peter Beyer P, Paulin S; Bull World Health Organ. 2020 Mar 1;98(3):151.

kontinuierlich fortgeführtes Surveillance-Tool verwendet. Die Kontinuität der Surveillance ist insbesondere bei einer Aktualisierung der Erregerliste nach einem definierten Zeitraum entscheidend. Weitere Referenzen, wie z.B. Resistenzdaten aus dem Krankenhaus-Infektionssurveillance-System (KISS) oder Studien der Paul-Ehrlich-Gesellschaften wurden nicht berücksichtigt aufgrund mangelnder Aktualität der zur Verfügung stehenden Publikationen.

Außer non-typhoidal *Salmonella*, FQR (Fluorchinolon resistent), und *Staphylococcus aureus*, VR (Vancomycin resistent), werden sämtliche Erreger der WHO PPL in Deutschland als relevant eingeschätzt.

Neben den Erregern der WHO PPL werden weitere MRE als relevant für Deutschland betrachtet (s. 1.1.3 Relevante Erreger zusätzlich zu den Erregern der WHO PPL).

1.1.2 WHO KRITERIEN IN DER ERREGERLISTE

Die Priorisierung der WHO-PPL erfolgte anhand von 10 Kriterien: mortality, health care burden, prevalence of resistance, 10-year trend of resistance, community burden, transmissibility, preventability in health care setting, preventability in community setting⁴, treatability, pipeline. Die Kriterien wurden qualitativ bewertet (z.B. „low, moderate, high“).

Da die WHO-PPL eine globale Priorisierung widerspiegelt, wurde für jedes Kriterium eine Übertragbarkeit auf Deutschland überprüft. Einige Kriterien wurden für den Kontext in Deutschland adaptiert (s. Tabellen 1 und 2).

Tabelle 1 zeigt einen Überblick der Kriterien, der entsprechenden Definition in der WHO PPL, die Einschätzung der Anwendbarkeit für die Liste der in Deutschland relevanten Erreger sowie die entsprechende Begründung.

⁴ Es wird davon ausgegangen, dass die Qualität der Prävention im ambulanten und klinischen Bereich idem ist, daher wurden diese beiden Kriterien in Tabelle 1 zusammengefasst.



Kriterium	Definition WHO	Anwendbar für Deutschland	Begründung
Treatability	Effektive Behandlung steht zur Verfügung (mehrere wirksame Antibiotika, auch für Kinder)	ja *	- vorhandene Therapieoptionen auch für Deutschland höchstwahrscheinlich verfügbar *
Pipeline	Wahrscheinlichkeit der Antibiotika-Neuentwicklung gegen relevante Erreger in den kommenden 5-7 Jahren	nein	- unklar, ob AB auch in Deutschland zugelassen und vermarktet wird
Mortality	Gesamtmortalität aufgrund von Infektionen mit multiresistenten Bakterien	nein	- in Deutschland eventuell bessere symptomatische, supportive Maßnahmen, z.B. adäquate Flüssigkeitssubstitutionen, Beatmung, Blutersatzprodukte - keine Daten für Erreger-assoziierte Mortalität in Deutschland verfügbar
Prevalence of resistance	Prävalenz der Resistenzen klinisch relevanter Erreger stratifiziert nach WHO-Region	nein	-große Unterschiede innerhalb der WHO-Euro -für Deutschland insbesondere Daten aus ARS relevant
Trend of resistance	10-Jahres-Trend klinisch relevanter Erreger nach WHO-Region stratifiziert	nein	- große Unterschiede innerhalb der WHO-Euro - für Deutschland Daten aus der Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) verfügbar
Health care burden	Hospitalisierungsrate und Einfluss auf stationäre Aufenthaltsdauer aufgrund resistenter Bakterien im Vergleich zu Infektion mit sensiblen Erregern	nein	- global regional große Unterschiede - in Deutschland. evtl. bessere ambulante Versorgung und dadurch geringere Hospitalisierungsrate - ggf. bessere symptomatische, supportive Maßnahmen - einzelne Publikationen zu Europa/ vorhanden, aber systematische Literaturrecherche notwendig
Community burden	Prävalenz von Resistenzen und Art der Infektionen im ambulanten Bereich	nein	- große Unterschiede regional
Transmissibility	Übertragung in 3 Bereichen: Mensch-zu-Mensch, Tier-zu-Mensch, Nahrungsmittel	ja	- Übertragungswege gleich
Preventability in community and health care settings	Zur Verfügung stehende Präventionsmaßnahmen im ambulanten und stationären Bereich	ja	-adäquates Vorhandensein von präventiven Maßnahmen, z.B. Empfehlungen zur Infektionsprävention, Anwendung von Desinfektionsmittel und Schutzkleidung, Impfeempfehlungen, Verfügbarkeit von Impfstoffen.

Tabelle 1: Anwendung der WHO PPL Kriterien zur Erstellung einer Liste multiresistenter Bakterien und Anwendbarkeit auf die Erstellung einer für Deutschland angepassten Liste

* Eine eigene Einschätzung der Therapieoptionen in Deutschland basierend auf Empfehlungen in Therapieleitlinien sowie der Zulassung und Verfügbarkeit von Therapieoptionen sowohl für Erwachsene als auch für Kinder kann momentan aus Kapazitätsgründen nicht erfolgen. Die meisten Erreger können verschiedene Krankheitsentitäten hervorrufen, so dass für jeden Erreger und jede Entität die entsprechenden Leitlinien systematisch überprüft und die Therapieoptionen eingeschätzt werden müssten. Es wird stattdessen geschlussfolgert, dass die globale Einschätzung der WHO PPL für die Erregerliste übernommen werden kann. Eine Überprüfung der Therapieoptionen in Bezug auf die zugelassene Indikation eines Antibiotikums basierend auf Therapieleitlinien ist Bestandteil der Kriterienliste nach § 35a Abs. 1c Satz 5 SGB V, wodurch sichergestellt werden soll, dass die nationale Situation hier entsprechend berücksichtigt wird.

Die Einteilung der einzelnen auch für Deutschland relevanten Kriterien erfolgte entsprechend der Definition der WHO PPL mittels Rangordnung.

Punkte	Treatability (Behandelbarkeit)	Transmissibility (Übertragbarkeit)	Preventability (Präventionsmöglichkeiten)
1	sufficient	low	sufficient
2	limited	moderate	absent or partly effective
3	absent	high	-

Tabelle 2: Einteilung der einzelnen auch für Deutschland relevanten Kriterien erfolgte entsprechend der Definition der WHO PPL mittels Rangordnung.

1.1.3 DEUTSCHLANDSPEZIFISCHE KRITERIEN IN DER ERREGERLISTE

- **Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS)**

Maßgeblich entscheidend für eine Einschätzung von in Deutschland relevanten Erregern sind die Daten aus der kontinuierlich fortgeführten Antibiotika-Resistenz-Surveillance ARS. Die seit 2008 etablierte laborbasierte Surveillance, an der aktuell ca. 70 Labore⁵ deutschlandweit teilnehmen, ermöglicht eine Einschätzung der Resistenzlage in Deutschland und lässt Trendberechnungen zu. Die Kontinuität der Surveillance ist insbesondere bei einer Aktualisierung der Erregerliste nach einem definierten Zeitraum entscheidend. Für die Erstellung der (nationalen) Erregerliste wurden Daten aus ARS (nur Krankenhaus-Isolate, z.B. Blut, Urin, Trachealsekret, Liquor, Pleuraerguss, Abstriche) hinsichtlich der Resistenz (Anteil Erreger mit Resistenz an allen Erregern) und des Resistenzrends ausgewertet. Da seit 2015 eine für die Belange dieser Liste ausreichend hohe Anzahl an Krankenhäusern konstant an ARS teilnimmt, wurden zur Trendberechnung die Jahre 2015-2018 ausgewertet.

Daten zur Häufigkeit eines Erregers gehen nicht in die Bewertung der Relevanz ein.

Die Häufigkeit eines Erregers kann sich in der Bewertung der klinischen Relevanz durch die Experten indirekt wiederfinden (s. unten).

⁵ <https://ars.rki.de/Content/Project/Participation.aspx>

Die Ergebnisse aus ARS wurden in Anlehnung an die WHO-Kriterien wie folgt quantifiziert. Die definierte Punktzahl wurde entsprechend einer sinnvollen theoretischen Gewichtung der verschiedenen Kriterien gewählt:

Kriterium	Kriterium Level	Punkte
Prävalenz der Resistenz	<1%	0,5
	1-<5%	1
	5-<10%	1,5
	10-<20%	2
	20-<35%	2,5
	≥35%	3
Resistenztrend	fallend	-1
	kein Trend	0
	moderat steigend	1
	stark steigend	2

Tabelle 3: Einteilung der Deutschland-spezifischen Kriterien in unterschiedliche Level und entsprechende Punkte

- **Meldepflicht:**

Eine weitere Messgröße zur Beurteilung der Relevanz ist die Meldepflicht gemäß § 7 Infektionsschutzgesetz IfSG. In Deutschland meldepflichtig sind Erreger, die u.a. hoch kontagiös sind, zu besonders schwerwiegenden Erkrankungen führen können, wenige Therapieoptionen bieten, ein hohes Ausbruchspotenzial haben oder selten sind.⁶

Die Meldepflicht wurde bewertet mit nein= 0, ja= 1 Punkt.

- **Klinische Relevanz**

Die klinische Relevanz der Erreger ist kein definierter Faktor. Vielmehr erfolgte eine Einschätzung basierend auf Expertenmeinungen, die als gemittelter Wert in die abschließende Bewertung mit eingeflossen ist.

Dabei berücksichtigt werden sollten u.a. Faktoren, die sich in den Kriterien der WHO PPL *nicht* widerspiegeln bzw. Kriterien, deren Bewertung im globalen Kontext nicht auf Deutschland übertragbar ist. Dazu zählen z.B. das Auftreten und die Häufigkeit nosokomialer Ausbrüche, die Schwere einer Erkrankung oder die Mortalität verursacht durch den Erreger, welche in Deutschland im Weltmaßstab aufgrund besserer supportiver medizinischer Maßnahmen vergleichsweise geringer ausfallen können. Beispiele für die Einschätzung der klinischen Relevanz der hier besprochenen multiresistenten Erreger:

⁶ Infektionsepidemiologisches Jahrbuch 2019, Robert Koch-Institut

- häufiger Erreger, aber kein oder nur selten schwerer Verlauf der Erkrankung,
- schwere Erkrankung, aber gute supportive Therapie,
- häufig schwere Verläufe mit notwendiger intensivmedizinischer Versorgung,
- häufig nachgewiesener Verursacher nosokomialer Ausbrüche,
- Erreger mit intrinsischer Resistenz gegenüber mehreren Antibiotika und Auslöser schwerer, Erkrankungen bei Patienten mit chronischer Grunderkrankung,
- häufiger Erreger und Auslöser schwerer Erkrankungen bei Patienten mit Immunsuppression.

Die Faktoren können für oder gegen eine klinische Relevanz in Deutschland sprechen. Nicht alle Faktoren spielen bei allen Erregern eine Rolle: Für die Einschätzung eines Erregers als klinisch relevant, kann auch nur ein Faktor ausreichend sein.

Die resultierende klinische Relevanz wurde in „keine, mäßig, hoch, sehr hoch“ eingeteilt und mit jeweils 0, 2, 4 und 6 Punkten bewertet.

- **Relevante Erreger zusätzlich zu den Erregern der WHO PPL**

Aufgrund der hohen natürlichen Resistenz (und der klinischen Relevanz) wurden *Burkholderia cepacia*-Komplex und *Stenotrophomonas maltophilia* in die Liste aufgenommen. Nach Stellungnahme durch externe Experten wurde die Aufnahme von *Mycobacterium tuberculosis* (multiresistent) und atypische Mykobakterien (nicht-tuberkulöse Mykobakterien) in die Liste der für Deutschland relevanten MRE diskutiert. Zum jetzigen Zeitpunkt wurde jedoch dagegen entschieden. Eine zukünftige Aufnahme der Mykobakterien in einer aktualisierten Version ist aber nicht ausgeschlossen, da eine hohe klinische Relevanz vorliegt.

1.1.4 ENTWICKLUNGSKASKADE DER ERSTELLUNG EINER ERREGERLISTE ALS ENTSCHEIDUNGSGRUNDLAGE ZUR EINSTUFUNG EINES ANTIBIOTIKUMS ALS RESERVEANTIBIOTIKUM NACH § 35A ABS. 1C SGB V

Die abschließende Einschätzung erfolgte in 4 Schritten:

1. Als wichtigstes Kriterium für die Erregerliste wurde „Treatability“ (Behandelbarkeit) definiert. In der WHO PPL aufgeführte Erreger, deren Behandelbarkeit mit „eingeschränkt“ oder „fehlend“ eingestuft wurden, werden auch in die nach §35a SGB V zu erstellende Erregerliste aufgenommen (*Tabelle 4*), da von einer Übertragbarkeit der allgemeinen globalen Einschätzung zu diesem Kriterium in der WHO PPL auf Deutschland ausgegangen wird (siehe *Tabelle 1*).
2. Erreger, deren Behandelbarkeit in der WHO PPL mit „sufficient“ eingeschätzt wird, bedürfen einer zusätzlichen Bewertung mittels der auf Deutschland anwendbaren WHO-PPL-Kriterien und der Deutschland-spezifischen Kriterien. Die einzelnen Bewertungen werden zur Summe 1, $\sum 1$ addiert → *Tabelle 5*.
3. Die Entscheidung über die Aufnahme in die Erregerliste ergibt sich aus der Summe 1 ($\sum 1$) und der Beurteilung der klinischen Relevanz, welche auf Expertenmeinung basiert. Das Ergebnis wird als Summe 2 ($\sum 2$) bezeichnet. Bei einer $\sum 2 \geq 8$ Punkte wird der Erreger in die Liste aufgenommen.
4. Aufnahme weiterer Erreger, außerhalb der WHO PPL (s.o.):

ENTWICKLUNG DER ERREGERLISTE – SCHRITT 1 UND 2

Priorisierung WHO	Erreger und Resistenz	Behandelbarkeit nach WHO PPL 1 = ausreichend 2 = eingeschränkt 3 = fehlend	Aufnahme in adaptierte Erregerliste	Bewertung weiterer Kriterien ⁷ s. Schritt 3
1	<i>Acinetobacter baumannii</i> , CR	3	✓	
2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , CR	3	✓	
3	<i>Escherichia coli</i> , 3GCR	2	✓	
4	<i>Klebsiella spp.</i> , 3GCR	2	✓	
5	<i>Klebsiella spp.</i> , CR	3	✓	
6	<i>Enterobacter spp.</i> , 3GCR	2	✓	
7	<i>Serratia spp.</i> , 3GCR	2	✓	
8	<i>Proteus spp.</i> , 3GCR	2	✓	
9	<i>Enterobacter spp.</i> , CR	3	✓	
10	<i>Escherichia coli</i> , CR	3	✓	
11	<i>Providencia spp.</i> , 3GCR	2	✓	
12	<i>Enterococcus faecium</i> , VR	2	✓	
13	<i>Staphylococcus aureus</i> , MR	1		✓
14	<i>Citrobacter spp.</i> , 3GCR	2	✓	
15	<i>Morganella spp.</i> , 3GCR	2	✓	
16	<i>Helicobacter pylori</i> , ClaR	2	✓	
17	<i>Campylobacter spp.</i> , FQR	2	✓	
18	<i>Salmonella Typhi</i> , FQR	1		✓
19	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , FQR	2	✓	
20	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , PR ⁸	1		✓
21	<i>Non-typhoidal salmonella</i> , FQR	1		✓
22	<i>Haemophilus influenzae</i> , AmpR	1		✓
23	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , 3GCR	2	✓	
24	<i>Shigella spp.</i> , FQR	2	✓	
25	<i>Staphylococcus aureus</i> , VR	1		✓

Tabelle 4: Kriterium *Treatability* der WHO PPL und Übertragbarkeit auf die für D adaptierte Liste

CR = Carbapenem-resistent, 3GC=resistent gegenüber 3. Generations-Cephalosporinen, VR=Vancomycin-resistent, MR=Methicillin -resistent, ClaR=Clarithromycin-resistent, FQR=Fluorchinolon-resistent, AmpR= Ampicillin-resistent

⁷ S. Erregerliste Entwicklung 2, Tabelle 5

⁸ In der WHO PPL heißt es PNS (Penicillin-nicht-sensibel). Da in Deutschland nach EUCAST nur noch nach sensibel und resistent unterschieden wird, erfolgt hier die Zuordnung zu Penicillin-resistent.

ENTWICKLUNG DER ERREGERLISTE – SCHRITT 3

Prio WHO	Erreger	Übertragbarkeit	klinische und ambulante Präventionsmöglichkeiten	Bundesweite Meldepflicht	Resistenzanteil (ARS)	Resistenz Trend (ARS)	$\Sigma 1$	Klinische Relevanz in Deutschland	$\Sigma 2$
		1=niedrig 2=moderat 3=hoch	1=ausreichend 2= teilweise effektiv oder fehlend	0=nein 1=ja	0,5 = <1% 1=1-<5% 1,5 = 5-<10% 2= 10-<20% 2,5 = 20-<35% 3 = ab 35%	-1= fallend 0= konstant 1=steigend 2=stark zunehmend		0=keine 2=mäßig 4=hoch 6=sehr hoch	
13	<i>Staphylococcus aureus, MR*</i>	3	1	1	2	-1	6	4	10
18	<i>Salmonella Typhi, FQR</i>	3	1	1	1,5	1	7,5	2	9,5
20	<i>Streptococcus pneumoniae, PR</i>	2	1	0	1,5	0	4,5	4	8,5
21	Non-typhoidal <i>salmonella, FQR**</i>	3	1	1	-	-	5	0	5
22	<i>Haemophilus influenzae, AmpR*</i>	2	1	1	2	0	6	4	10
25	<i>Staphylococcus aureus, VR</i>	3	1	0	0,5	0	4,5	2	6,5

* Meldepflicht nur bei Nachweis aus Blut oder Liquor **kein Isolat in ARS 2015-2018

Tabelle 5: Bewertungen der Erreger mit ausreichenden Therapieoptionen (laut WHO) nach Kriterien der WHO, Deutschland-spezifischen Kriterien und klinischer Relevanz

Um der Einschätzung der klinischen Relevanz ein hohes Gewicht beizumessen, erfolgt eine Verdopplung der Punkte (2, 4, 6 statt 1,2,3). Die Summe 2 ($\Sigma 2$) kann maximal 17 betragen. Ab einen Summenwert $\Sigma 2 \geq 8$ wird der Erreger in die Liste aufgenommen.

1.2 NICHT ABSCHLIEßENDE LISTE MULTIRESISTENTER BAKTERIELLER KRANKHEITSERREGER (2021)

-FÜR DEUTSCHLAND ADAPTIERT NACH DER WHO PATHOGEN PRIORITY LIST-

Erreger und Resistenz

Acinetobacter baumannii, CR

Burkholderia-cepacia-Komplex

Campylobacter spp., FQR

Citrobacter spp., 3GCR

Enterobacter spp., 3GCR

Enterobacter spp., CR

Enterococcus faecium, VR

Escherichia coli, 3GCR

Escherichia coli, CR

Haemophilus influenzae, AmpR

Helicobacter pylori, ClaR

Klebsiella spp., 3GCR

Klebsiella spp., CR

Morganella spp., 3GCR

Neisseria gonorrhoeae, 3GCR

Neisseria gonorrhoeae, FQR

Proteus spp., 3GCR

Providencia spp., 3GCR

Pseudomonas aeruginosa, CR

Salmonella Typhi, FQR

Serratia spp., 3GCR

Shigella spp., FQR

Staphylococcus aureus, MR

Stenotrophomonas maltophilia

Streptococcus pneumoniae, PR

2 KRITERIEN ZUR EINSTUFUNG EINES NEU ZUGELASSENEN ANTIBIOTIKUMS ALS RESERVEANTIBIOTIKUM GEMÄß § 35A, ABS. 1C SATZ 5 SGB V

Die Einstufung als Reserveantibiotikum durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ist Voraussetzung für eine Freistellung von der Zusatznutzenbewertung für neu zugelassene Antibiotika. Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen dann nicht mehr vorgelegt werden.

2.1 VERFAHRENSBESCHREIBUNG ZUR ENTWICKLUNG DER KRITERIEN LISTE

2.1.1 AUSWAHL VERSCHIEDENER ARGUMENTE FÜR DEN RESERVESTATUS EINES ANTIBIOTIKUMS

Innerhalb der RKI-Arbeitsgruppe zur Erstellung der Kriterien- und Erregerliste erfolgte eine Zusammenstellung von Kriterien für einen möglichen Reservestatus eines Antibiotikums.

Dabei wurden aktuelle Dokumente der WHO berücksichtigt (AWaRe Kategorisierung⁹, WHO Priority Pathogen List¹⁰).

Die Kriterien Liste enthält Argumente, die bei der Einstufung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum angewendet werden. Die Kriterien werden in der *Indikatorliste* (s. Tabelle 6) wie folgt abgebildet:

- Kriterium (Bezeichnung)
- Definition (Beschreibung)
- Indikatoren (spezifizierte Datengrundlage zur Bewertung)

Folgende Anforderungen sind zu erfüllen: Die Kriterien sind spezifisch, meßbar und nicht redundant.

DELPHI-BEFRAGUNG

Zur Erstellung der Kriterienliste wurde zunächst eine Delphi-Befragung innerhalb des Fachgebiets Nosokomiale Infektionen, Surveillance von Antibiotikaresistenz und –verbrauch (FG 37) durchgeführt, an der 10 Expertinnen und Experten aus Medizin, Pharmazie, Mikrobiologie und Epidemiologie teilgenommen haben. Für eine Einbeziehung weiterer Expertinnen und Experten war der gesetzlich vorgegebene Zeitrahmen zu knapp.

Für jedes Kriterium wurden folgende Faktoren abgefragt:

- Relevanz: ist dieses Kriterium relevant für die Einstufung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum; Antwortmöglichkeit: ja/nein?

⁹ https://www.who.int/medicines/news/2019/WHO_releases2019AWaRe_classification_antibiotics/en/

¹⁰ Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. Tacconelli E et al.; WHO Pathogens Priority List Working Group. Lancet Infect Dis. 2018 Mar; 18(3):318-327. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29276051

³ Priority pathogens and the antibiotic pipeline: an update. Peter Beyer P, Paulin S; Bull WHO 2020 Mar 1; 98(3):151.

- Ausrichtung der Relevanz, d.h. wenn das Kriterium als relevant erachtet wird, spricht es FÜR oder GEGEN die Einstufung als Reserveantibiotikum?

Aus der Summe der befürwortenden Bewertungen hat sich die Auswahl der Kriterien ergeben. Alle Kriterien, die von weniger als 1/3 der Befragten als relevant eingestuft wurden, wurden nicht für die Kriterien Liste übernommen.

Der Abstimmungsprozeß erfolgte in enger Zusammenarbeit mit dem BfArM.

Vertreterinnen und Vertreter der entsprechenden Nationalen Referenzzentren, externer Institutionen und relevanter Fachgesellschaften wurden in einem nachfolgenden Stellungnahmeverfahren beteiligt.¹¹

OUTPUT

Die Kriterien Liste wird dargestellt durch

- **Indikatorliste**, welche die einzelnen Kriterien mit Definition abbildet. Zu jedem Kriterium sind die Indikatoren erläutert, die als Bewertungsgrundlage dienen,
- **Flowchart** als graphische Darstellung der Entscheidungskaskade.

2.2 INHALTLICHE ASPEKTE FÜR DIE ENTWICKLUNG DER KRITERIEN LISTE

Die im Flowchart und in der Indikatorliste (s. Tabelle 1) zusammengestellten Kriterien dienen der Einstufung eines neuen Antibiotikums als Reserveantibiotikum durch den G-BA.

Der Hauptaspekt für die Einstufung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum ist eine nachgewiesene Eignung für die Therapie insbesondere schwerwiegender bakterieller Infektionskrankheiten durch relevante Erreger bei gleichzeitig bestehenden limitierten alternativen klinisch gleichwertigen Therapieoptionen (Erfüllung eines unmet medical need). Für Antibiotika, welche den Reservestatus erhalten haben, sollte die Anwendung gezielt sowie restriktiv erfolgen, um das Risiko einer Resistenzentwicklung zu minimieren und die Wirksamkeit zu sichern.

THERAPEUTISCHE WIRKSAMKEIT

a) Wirksamkeit gegen *relevante* multiresistente Erreger

Es besteht ein Bedarf für Antibiotika mit nachgewiesener Wirksamkeit gegen *relevante* multiresistente Erreger.

Die *Relevanz* wird durch die Einstufung in einer für Deutschland entwickelten Erregerliste¹² abgebildet.

¹¹ S. Anhang

¹²S. Methodik zur Erstellung der Erregerliste gemäß § 35a Abs. 1c Satz 6 SGB V

b) Fehlende oder limitierte klinisch gleichwertige Therapieoptionen zur Behandlung bakterieller Infektionskrankheiten, insbesondere schwerwiegender Infektionskrankheiten

Hierbei sind neue Antibiotika insbesondere unter dem Gesichtspunkt des Wirksamkeitserhalts zu betrachten, d.h. der Sicherstellung einer Therapie insbesondere bei

- **schwerwiegenden Infektionen**

Aufgrund einer fehlenden Definition von Erkrankungsschwere, wird diese nicht als eigenes Kriterium aufgeführt. In der für Deutschland adaptierten Erregerliste¹³ wird sie aber unter der Variable *Klinische Relevanz* mit abgebildet und fließt damit indirekt in die Kriterienliste ein. Ebenso erfolgt eine Einschätzung durch den G-BA (beispielsweise unter Betrachtung von möglichen Komplikationen der Erkrankung, der Mortalitätsrate etc.). Eine Einstufung gemäß der Kriterien Liste erfolgt demnach Erreger-bezogen und nicht Indikations-bezogen.

- **bestimmten Patientengruppen**

Eine Therapie muss gesichert sein für ein spezifisches Patientenkollektiv (z.B. besondere Risikofaktoren des Patienten wie Vorerkrankungen, bestimmte Altersgruppe, Immunsuppression). Das Medikament sollte daher einer restriktiven Nutzung unterliegen bei Patienten außerhalb dieser Patientengruppe (der restriktive Einsatz wird über die qualitätsgesicherte Anwendung geregelt).

Die Einschätzung vorhandener **Therapieoptionen** kann nur anhand der Überprüfung aktueller Therapieleitlinien mit möglichst hohem Evidenzgrad und aktuellen Publikationen/ Datenerhebungen erfolgen. Eine grundsätzliche Festlegung, welche Anzahl vorhandener klinisch gleichwertiger Therapieoptionen ausreicht ist schwer möglich und individuell pro Antibiotikum zu bewerten.

Aus einer Einstufung als Reserveantibiotikum resultiert eine Anwendung, die gezielt und restriktiv erfolgen sollte, um das Risiko einer Resistenzentwicklung zu minimieren und die Wirksamkeit zu sichern.

Ebenso können ungünstige Wirkstoffeigenschaften einen **restriktiven Einsatz** erforderlich machen.

Dies wird aus den folgenden Gründen nicht über die Kriterienliste abgebildet:

1. Wirkstoffeigenschaften werden bereits im Rahmen des Zulassungsverfahrens ausführlich bewertet und bei Bedarf Einschränkungen in der zugelassenen Indikation im Abschnitt 4.1 der Fachinformation formuliert (z.B. Second line Indikation).
2. Nach Einstufung als Reserveantibiotikum durch den G-BA erfolgt immer eine Stellungnahme zur qualitätsgesicherten Anwendung (§35a (1c) SGB V) durch das RKI im Einvernehmen mit dem BfArM. Im Rahmen der Stellungnahme zur qualitätsgesicherten Anwendung eines Reserveantibiotikums wird auch eine Beurteilung der Wahrscheinlichkeit zur Resistenzbildung unter Einschätzung des Selektionsdrucks in Abhängigkeit der Anwendungsbreite im human- und veterinärmedizinischen Bereich, die Transmissionswahrscheinlichkeit (veterinär > human), mögliche und/oder bekannte Resistenzmechanismen/ Kreuzresistenzen) vorgenommen.

¹³ S. Methodik zur Erstellung der Erregerliste gemäß § 35a Abs. 1c Satz 6 SGB V

2.3 INDIKATORLISTE

s. auch Flowchart 2.4

Kriterium	Definition	Indikator
Wirksamkeit gegen relevante multiresistente Erreger	1.* Das neue AB ist wirksam gegen mind. 1 Erreger, entsprechend der Einstufung auf der für D adaptierten Erregerliste ¹⁴	1.1 das nAB ¹⁵ hat eine Zulassung für eine pathogenspezifische Indikation (gemäß EMA/844951/2018 Rev. 3) für die Behandlung von Infektionen mit MRE (entsprechend Einstufung Erregerliste ¹⁴) bei Patienten mit begrenzten Therapieoptionen ¹⁶
		1.2 das nAB hat keine Zulassung entspr. 1.1, jedoch eine Zulassung für die Behandlung mindestens einer spezifischen, potentiell schwerwiegenden Infektion und Wirksamkeit gegen MRE (entsprechend Einstufung Erregerliste ¹⁴) wurde gezeigt: 1.2.1* aussagekräftige Daten belegen die in-vitro Wirksamkeit gegen einen relevanten multiresistenten Erreger und 1.2.2 Ergebnisse mindestens einer klinischen Studie zeigen eine klinische Wirksamkeit gegenüber diesem relevanten multiresistenten Erreger (≥ 10 Patienten)
Behandlung i.b. schwerwiegender bakterieller Infektionen ohne oder mit limitierten klinisch gleichwertigen Behandlungsoptionen	2. Das neue AB ist die einzige oder eine von wenigen Behandlungsoptionen für die gezielte Therapie von Infektionen mit relevanten Erregern (s. Erregerliste ¹⁴) oder die Prophylaxe entsprechender schwerwiegender Erkrankungen (innerhalb der zugelassenen Indikationen) (Sicherung der Therapierbarkeit)	2.1* Leitlinienüberprüfung: für die zugelassene(n) Indikatione(n) in Verbindung mit relevanten MRE (entsprechend Erregerliste ¹⁴) stehen keine oder nur limitierte klinisch gleichwertige Therapieoptionen bzw. Möglichkeiten der Prophylaxe zur Verfügung (auf das gesamte oder auf ein spezifisches Patientenkollektiv, wie z.B. Kinder, bezogen) (2.1 ist mit einer Zulassung entsprechend 1.1 bereits bestätigt)

Tabelle 6: Indikatorliste zur Einstufung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum

¹⁴ S. Methodik zur Erstellung der Erregerliste gemäß § 35a Abs.11c Satz 6 SGB V

¹⁵ nAB = neues Antibiotikum

¹⁶ Eine Zulassung für eine pathogenspezifische Indikation gemäß EMA/84451/2018 Rev.3 für die Behandlung von Infektionen mit MRE bei Patienten mit begrenzten Therapieoptionen ist ein eigenständiges Kriterium, da im Zulassungsverfahren der *Reservestatus* und ein *unmet medical need* bereits bestätigt wurden

2.3.1 ERLÄUTERUNGEN ZUR INDIKATORLISTE:

Eine wissenschaftliche Bewertung der Kriterien entsprechend *Tabelle 6* erfolgt für das entsprechend beantragte Antibiotikum **pro zugelassene Indikation**.

***Zu 1.:**

Bei der Erregerliste handelt es sich um eine nicht abgeschlossene Liste, d. h. im Einzelfall kann die Prüfung eines Antrags auf Reservestatus auch bei Wirksamkeit gegen andere, nicht gelistete MRE erfolgen, z.B. aufgrund hoher klinischer Relevanz und fehlender Therapieoptionen.

***Zu 1.2.1:**

Methodik/Auswertung:

- Die klinischen Isolate für die Untersuchung der in-vitro Wirksamkeit sollten aus relevanten, aussagekräftigen Proben stammen, repräsentativ für Deutschland sein und innerhalb der letzten 5 Jahre untersucht worden sein.
- Bei häufig vorkommenden Erregern sollte die in-vitro Untersuchung anhand von mehreren hundert Isolaten erfolgen, bei seltenen Erregern anhand von mindestens 10 Isolaten. Eine entsprechende Begründung der Häufigkeit und Anzahl der gewählten Isolate sollte vorgelegt werden.
- Es sollte eine Messung der MHK (minimale Hemmkonzentration) sowie Bewertung unter Anwendung und Berücksichtigung der MHK-Grenzwerte und Methodik von EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) ⁷ erfolgen.
- Die MHK des beantragten Antibiotikums sollte zu der in-vitro Empfindlichkeit von mehreren in aktuellen Leitlinien oder Publikationen für die zugelassene(n) Indikation(en) empfohlenen Antibiotika verglichen werden.

Wirksamkeit in-vitro:

Auf die in-vitro Wirksamkeit eines Antibiotikums gegen einen relevanten multiresistenten Erreger kann geschlossen werden, wenn die Ergebnisse der in-vitro Empfindlichkeit der klinischen Isolate überwiegend im sensiblen Bereich der EUCAST-Grenzwerte liegen sowie der Anteil an sensibel getesteten Isolaten vergleichbar oder besser zu empfohlenen alternativen Antibiotika ist. In der Auswertung sollten die Resistenzraten gegenüber den untersuchten Antibiotika verglichen und diskutiert werden.

***Zu 2.1.**

Leitlinienüberprüfung:

Eine Leitlinienüberprüfung sollte basierend auf aktuellen nationalen Leitlinien mit hohem Evidenzgrad erfolgen. Falls für die zugelassene(n) Indikationen keine entsprechenden aktuellen nationalen Leitlinien vorliegen, kann die Überprüfung auf aktuellen europäischen oder internationalen Leitlinien mit hohem Evidenzgrad basieren. Zusätzlich kann anhand aktueller Literatur gezeigt werden, dass für die zugelassene(n) Indikatione(n) in Verbindung mit relevanten MRE (entsprechend Erregerliste) keine oder nur limitierte klinisch gleichwertige Therapieoptionen bzw. Möglichkeiten der Prophylaxe zur Verfügung stehen.

⁷ <https://www.eucast.org/>



ZU BEACHTEN IST DIE ERGÄNZENDE INDIKATORLISTE!

Wirksamkeit gegen relevante multiresistente Erreger

1. Das nAB ist wirksam gegen mind. 1 Erreger, entsprechend der Einstufung auf der für D adaptierten Erregerliste*

*S. Erregerliste gemäß § 35a Abs. 1c Satz 6 SGB V

1.1 das nAB hat eine *Zulassung für eine pathogenspezifische Indikation* (gemäß EMA/844951/2018 Rev. 3) für die Behandlung von Infektionen mit MRE (entsprechend Einstufung Erregerliste*) bei Patienten mit begrenzten Therapieoptionen

oder

1.2 das nAB hat keine Zulassung entspr. 1.1, jedoch eine Zulassung für die Behandlung mindestens einer spezifischen, potentiell schwerwiegenden Infektion

und

Wirksamkeit gegen MRE (entsprechend Einstufung Erregerliste*) wurde gezeigt:
(s. Indikatorliste 1.2)

Vorhandene Therapieoptionen

2. Das nAB ist die einzige oder eine von wenigen klinisch gleichwertigen Behandlungsoptionen für die gezielte *Therapie* von Infektionen mit relevanten Erregern (s. Erregerliste*) oder die *Prophylaxe* entsprechender schwerwiegender Erkrankungen (innerhalb der zugelassenen Indikationen)

2.1 Leitlinienüberprüfung: für die zugelassene(n) Indikation(en) in Verbindung mit relevanten MRE (entsprechend Erregerliste*) stehen keine oder nur limitierte klinisch gleichwertige Therapieoptionen bzw. Möglichkeiten der Prophylaxe zur Verfügung (auf das gesamte oder auf ein spezifisches Patientenkollektiv, wie z.B. Kinder, bezogen; ist mit einer Zulassung entsprechend 1.1 bereits bestätigt)

Reserveantibiotikum nach §35a SGB V

ANHANG

Folgende Fachgesellschaften wurden für eine Kommentierung und Einschätzung angefragt:

ADKA Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e.V.,
AGES Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH,
AKdÄ Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (als Institution der Bundesärztekammer)
Buko Pharm,
BVÖGD Bundesverband der Ärztinnen und Ärzte des öffentlichen Gesundheitsdienstes,
DEGAM Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin,
DGAI Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin,
DGHM Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie,
DGI Deutschen Gesellschaft für Infektiologie,
DGIM Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.,
DGKH Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene e.V.,
DGPI Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie,
Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken und Enterokokken (Wernigerode)
Nationales Referenzzentrum für gramnegative Krankenhauserreger (Bochum)
Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (Berlin)
PEG Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.,
VfA Verband der forschenden Pharma-Unternehmen in Deutschland,
WIdO Wissenschaftliches Institut der AOK,
ZI Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung.