

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Imipenem/Cilastatin/Relebactam (Recarbrio®)*

MSD Sharp & Dohme GmbH

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 29.04.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
1.1 Administrative Informationen .....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	13
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	19
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	21

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	19
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-12: Die empfohlene intravenöse Dosierung für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) $\geq 90$ ml/min <sup>1,2</sup> beträgt: .....	22
Tabelle 1-13: Empfohlene intravenöse Dosierung für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) $< 90$ ml/min.....	23

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
4MRGN	Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegenüber vier der vier Antibiotika-Gruppen
ABS	Antibiotic Stewardship
AmpC	Ambler Klasse C Beta-Laktamase
AmpR	Ampicillin-Resistenz
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
ART	Antinfektiva, Resistenz und Therapie
ARVIA	ARS und AVS-Integrierte Analyse
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AVS	Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BLI	Beta-Laktamase-Inhibitor
CDAD	Clostridioides-difficile-assoziierte Diarrhö
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CR	Carbapenem-resistent
CrCl	Kreatinin-Clearance (creatinine clearance)
CRE	Carbapenem-resistente Enterobacterales
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
E. coli	Escherichia coli
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	Terminale Niereninsuffizienz (end stage renal disease)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAP	Im Krankenhaus erworbene Pneumonie (hospital-acquired pneumonia)
ICD-10	Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10)
IfSG	Infektionsschutzgesetz

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
KPC	Klebsiella pneumoniae Carbapenemase
MRE	Multiresistente Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MRSE	Methicillin-resistenter Staphylococcus epidermidis
OPS	Operations- und Prozedurenschlüssel
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
PZN	Pharmazentralnummer
REL	Relebactam
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
spp.	Species pluralis
VAP	Beatmungsassoziierte Pneumonie (ventilator-associated pneumonia)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentralnervensystem

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 1.1 Administrative Informationen

*Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.*

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	MSD Sharp & Dohme GmbH  Kontaktperson: Katrin Biereth Head Market Access Hospital & Specialty Telefon: 0172 8971822 E-Mail: <a href="mailto:katrin.biereth@msd.de">katrin.biereth@msd.de</a>
<b>Anschrift:</b>	Levelingstr. 4a 81673 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Merck Sharp & Dohme B.V.
<b>Anschrift:</b>	Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Niederlande

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoffe:</b>	Imipenem/Cilastatin/Relebactam
<b>Handelsname:</b>	Recarbrio®
<b>ATC-Code:</b>	J01DH56
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	23070 Imipenem x H <sub>2</sub> O 23069 Cilastatin-Natrium (Ph.Eur.) 41756 Relebactam x H <sub>2</sub> O
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	PZN-16836373
<b>ICD-10-GM-Code</b>	U81.40 Escherichia coli mit Multiresistenz 4MRGN U81.41 Klebsiella pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN U81.46 Serratia marcescens mit Multiresistenz 4MRGN U81.50 Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN U69.0 Anderenorts klassifizierte, im Krankenhaus erworbene Pneumonie
<b>Alpha-ID</b>	I120318 Escherichia coli mit Multiresistenz 4MRGN I120319 Klebsiella pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN I120323 Serratia marcescens mit Multiresistenz 4MRGN I120325 Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN I113396 Im Krankenhaus erworbene Pneumonie bei Patienten von 18 Jahren und älter



### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Recarbrio <sup>®</sup> ist angezeigt zur Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP) bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1)  Die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen. <sup>b</sup>	16.11.2020	A
Recarbrio <sup>®</sup> ist angezeigt zur Behandlung der Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP oder VAP bei Erwachsenen besteht oder vermutet wird.	16.11.2020	B
Recarbrio <sup>®</sup> ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei Erwachsenen mit begrenzten Therapieoptionen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1)	13.02.2020	C
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Die Bedeutung dieses Ergänzungssatzes ist für alle Anwendungsgebiete gültig. HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; VAP: Beatmungsassozierte Pneumonie		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Recarbrio <sup>®</sup> ist angezeigt zur Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP) bei Erwachsenen	Nicht zutreffend
B	Recarbrio <sup>®</sup> ist angezeigt zur Behandlung der Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP oder VAP bei Erwachsenen besteht oder vermutet wird	Nicht zutreffend
C	Recarbrio <sup>®</sup> ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei Erwachsenen mit begrenzten Therapieoptionen	Nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; VAP: Beatmungsassozierte Pneumonie

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Mit dem Beschluss zur Freistellung von der frühen Nutzenbewertung vom 20.01.2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Einstufung von Recarbrio<sup>®</sup> als Reserveantibiotikum bestätigt. Somit gilt der Zusatznutzen als belegt, und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Eine Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entfällt.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Mit dem Beschluss zur Freistellung von der frühen Nutzenbewertung vom 20.01.2022 hat der G-BA die Einstufung von Recarbrio® als Reserveantibiotikum bestätigt. Der Zusatznutzen gilt gemäß 5. Kapitel § 12a Verfahrensordnung (VerfO) als belegt.

*Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Recarbrio® ist angezeigt zur Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP) bei Erwachsenen	Gemäß 5. Kapitel § 12a VerfO des G-BA gilt der Zusatznutzen als belegt.
B	Recarbrio® ist angezeigt zur Behandlung der Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP oder VAP bei Erwachsenen besteht oder vermutet wird.	Gemäß 5. Kapitel § 12a VerfO des G-BA gilt der Zusatznutzen als belegt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet</b>		<b>Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht<sup>b</sup></b>
<b>Kodierung<sup>a</sup></b>	<b>Kurzbezeichnung</b>	
C	Recarbrio <sup>®</sup> ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei Erwachsenen mit begrenzten Therapieoptionen	Gemäß 5. Kapitel § 12a VerfO des G-BA gilt der Zusatznutzen als belegt.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; VAP: Beatmungsassoziierte Pneumonie; VerfO: Verfahrensordnung		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Nicht zutreffend.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Recarbrio® ist angezeigt zur Behandlung

- von Patienten mit im Krankenhaus erworbener Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP) bei Erwachsenen (Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation)
- der Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP oder VAP bei Erwachsenen besteht oder vermutet wird.
- zur Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei Erwachsenen mit begrenzten Therapieoptionen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1) – also Patienten, denen aufgrund einer Infektion mit multiresistenten Gram-negativen Erregern keine anderen Therapien zur Verfügung stehen.

Recarbrio® weist eine klinische Wirksamkeit entsprechend der Fachinformation gegen die folgenden aeroben Gram-negativen Mikroorganismen auf:

- Escherichia coli
- Haemophilus influenzae
- Klebsiella pneumoniae
- Pseudomonas aeruginosa
- Serratia marcescens

Gemäß der nicht abschließenden Liste von Carbapenem-resistenten (CR) multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern zur Einordnung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikums nach § 35a Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V des Robert Koch-Institut (RKI) ist der Einsatz von Recarbrio® für die folgenden Erreger relevant:

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Escherichia coli, CR
- Klebsiella spp., CR
- Pseudomonas aeruginosa, CR

Das Wirkspektrum von Recarbrio® richtet sich somit explizit gegen drei der Gram-negativen Erreger, die laut RKI zur Einordnung von Recarbrio® als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 SGB V entscheidend sind.

Der Erreger Serratia marcescens, CR ist aktuell nicht Bestandteil der Liste von Carbapenem-resistenten multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern des RKI. Da dieser jedoch in der Pathogen-Priority Liste der Weltgesundheitsorganisation (WHO) mit höchster Priorität und hohem ungedecktem Bedarf aufgeführt ist, wird dieser in die Betrachtung der Zielpopulation von Recarbrio® aufgenommen. Die Beschränkung auf Serratia marcescens, CR erfolgt im Sinne des Reservestatus auf Erreger, bei denen die Therapiemöglichkeiten besonders limitiert sind.

In der Zielpopulation von Recarbrio® wird der Erreger Haemophilus influenzae, AmpR nicht berücksichtigt, da in der Erregerliste des RKI die Behandelbarkeit gemäß WHO-Pathogen-Priority Liste als „ausreichend“ klassifiziert wurde.

Ein Einsatz von Recarbrio® soll nur unter strenger Indikationsstellung unter Berücksichtigung des Antibiotic Stewardship (ABS) erfolgen. ABS-Maßnahmen sorgen für eine lokale Implementierung von Leitlinien und somit für eine restriktive Anwendung von Reservesubstanzen. Weitere Details sind den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im Rahmen des klinischen Einsatzes von Reserveantibiotika, sowie dem Abschnitt 4.1. der Fachinformation und den offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika zu entnehmen. Eine weitere Möglichkeit zur Sicherstellung eines zielgerichteten Einsatzes wäre die Einführung eines entsprechenden Operations- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Codes zur Verwendung von Reserveantibiotika.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Die Entstehung und Ausbreitung von Resistenzen gegenüber Antibiotika hat sich weltweit zu einem gravierenden Problem der öffentlichen Gesundheit entwickelt, da dadurch die Behandlung von bakteriellen Infektionskrankheiten zunehmend erschwert wird. Die Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen bedarf eines umfassenden und übergreifenden Ansatzes.

**Therapeutischer Bedarf Anwendungsgebiet A und B (im Krankenhaus erworbene Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP) / Bakteriämie im Zusammenhang mit HAP oder VAP)**

Die häufigste Todesursache aufgrund einer Infektion ist in der EU die Pneumonie. Im Jahr 2016 starben daran ca. 131.450 Menschen. Im Krankenhaus erworbene Infektionen führen häufig zur Entwicklung einer Pneumonie. HAP und VAP machen etwa 22 % aller im Krankenhaus erworbenen Infektionen in Europa aus. In Europa und den USA stellt HAP auf Intensivstationen sogar die häufigste und außerhalb von Intensivstationen die zweithäufigste im Krankenhaus erworbene Infektion dar. Sie geht mit einer erhöhten Mortalität und Verlängerung der Verweildauer sowohl auf der Intensivstation als auch im Krankenhaus einher.

Eine große multizentrisch verlaufende Studie in Europa zeigte zuletzt, dass 14,6 % aller im Krankenhaus erworbenen Pneumonien bakteriämisch verlaufen. Bakteriämisch verlaufende Pneumonien haben einen prognostisch negativen Wert mit erhöhter Mortalität und Morbidität, was sich auch in den erhöhten Mortalitätsraten von 41-57 % im Vergleich zu 33 % bei nicht-bakteriämisch verlaufenden Pneumonien widerspiegelt.

Gram-negative Bakterien machen mehr als 50 % der üblicherweise isolierten Pathogene bei HAP aus. Dabei führen antibiotikaresistente Gram-negative Erreger als Ursache der im Krankenhaus behandelten Infektionen, wie z. B. im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich VAP, häufig zu einem Versagen einer Therapie.

**Therapeutischer Bedarf Anwendungsgebiet C (Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei Erwachsenen mit begrenzten Therapieoptionen)**

Die Anzahl der Patienten, die in Deutschland infolge einer Infektion durch einen multiresistenten Erreger (MRE) sterben, dürfte zurzeit bei ca. 1.000-4.000 pro Jahr liegen – in Analogie zu den Schätzungen des CDC bzw. ECDC und unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Inzidenz von MRE in Deutschland geringer ist als in den meisten anderen EU-Ländern und in den USA. Aufgrund des Fehlens wirksamer und tolerierbarer Antibiotika weisen Infektionen durch Gram-negative Carbapenem-resistente Organismen eine hohe Sterblichkeitsrate auf.

Beta-Laktam-Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme und Monobaktame) gehören in der klinischen Praxis zu den häufigsten verwendeten antimikrobiellen Substanzen. Die Produktion von Beta-Laktamasen ist der wichtigste Mechanismus Gram-negativer Bakterien zur Entwicklung von Resistenzen gegen diese Antibiotika-Klassen. Mit diesem Resistenzmechanismus können sie auch die klinisch wertvollen Carbapeneme sowie die neueren Antibiotika-Generationen wirkungslos machen.

**Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Recarbrio® (Anwendungsgebiete A bis C)**

Es besteht also ein hoher ungedeckter Bedarf an neuen und wirksamen antimikrobiellen Medikamenten, deren Einsatz sogar möglich ist, wenn Resistenzen gegenüber Carbapenemen vorliegen. Folgende Erreger haben dabei sowohl für die WHO die höchste Priorität für die Erforschung und Entwicklung neuer Antibiotika, als auch werden sie vom RKI als Erreger



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gewertet, die zur Einordnung eines Medikaments als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 SGB V gelistet sind:

- Pseudomonas aeruginosa, CR
- Enterobacterales, CR,

Relebactam (REL) ist ein Beta-Laktamase-Inhibitor (BLI) der neuen Generation. Er ist ein Inhibitor von Enzymen der Ambler Klassen A und C, wovon folgende Erreger betroffen sind:

- AmpC-produzierende P. aeruginosa und Enterobacterales und
- KPC-produzierende Enterobacterales

REL wurde zur Anwendung in Kombination mit Beta-Laktam-Antibiotika zur Behandlung von Infektionen mit Gram-negativen Bakterien entwickelt, um die zunehmende Resistenz durch Beta-Laktamasen zu überwinden und die Wirksamkeit der Beta-Laktam Antibiotika-Klasse zu erhalten.

Recarbrio<sup>®</sup> kann somit durch die Kombination aus Imipenem/Cilastatin und dem neuen BLI Relebactam den bestehenden, hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf zur Behandlung der HAP, einschließlich VAP, bei Erwachsenen decken, da es folgende Eigenschaften erfüllt:

- Resistenzüberwindender Mechanismus
- Wirksamkeit gegen drei Carbapenem-resistente Gram-negative Erreger (E. coli, CR; Klebsiella spp., CR; P. aeruginosa, CR), die laut RKI zur Einordnung von Recarbrio<sup>®</sup> als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 SGB V entscheidend sind
- Wirksamkeit gegen den Erreger Serratia marcescens, CR als einer der drei als kritisch eingestuften Erreger gemäß der WHO-Pathogen-Priority Liste

Recarbrio<sup>®</sup> erfüllt die Kriterien des RKI und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zur Anerkennung des Reservestatus und wurde vom G-BA als Reserveantibiotikum anerkannt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Recarbrio <sup>®</sup> ist angezeigt zur Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP) bei Erwachsenen	881-975 <sup>b</sup>
B	Recarbrio <sup>®</sup> ist angezeigt zur Behandlung der Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP oder VAP bei Erwachsenen besteht oder vermutet wird	151-167
C	Recarbrio <sup>®</sup> ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei Erwachsenen mit begrenzten Therapieoptionen	2.821-3.111 <sup>c</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Der G-BA hat in dem Beratungsgespräch am 10.09.2020 eine separate Betrachtung der Pneumonie-Patienten mit und ohne Bakteriämie als notwendig erachtet. Entsprechend enthält die Zielpopulation in Anwendungsgebiet A ausschließlich Patienten mit HAP, einschließlich VAP, ohne bakteriämischen Verlauf. Erwachsene Patienten mit Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP oder VAP besteht oder vermutet wird, werden in Anwendungsgebiet B betrachtet.  
c: Es ist davon auszugehen, dass in den Zielpopulationen der Anwendungsgebiete A und B ebenfalls Patienten mit begrenzten Therapieoptionen enthalten sind und sich die Populationen überschneiden.  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; VAP: Beatmungsassozierte Pneumonie

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Recarbrio® ist angezeigt zur Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP) bei Erwachsenen	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	881-975
B	Recarbrio® ist angezeigt zur Behandlung der Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP oder VAP bei Erwachsenen besteht oder vermutet wird	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	151-167
C	Recarbrio® ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei Erwachsenen mit begrenzten Therapieoptionen	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	2.821-3.111
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.            GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; VAP: Beatmungsassozierte Pneumonie</p>				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Recarbrio® ist angezeigt zur Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP) bei Erwachsenen	7.913,50 €-15.827,00 €
B	Recarbrio® ist angezeigt zur Behandlung der Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP oder VAP bei Erwachsenen besteht oder vermutet wird	7.913,50 €-15.827,00 €
C	Recarbrio® ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei Erwachsenen mit begrenzten Therapieoptionen	5.652,50 €-15.827,00 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; VAP: Beatmungsassozierte Pneumonie

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Recarbrio® ist angezeigt zur Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziiierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP) bei Erwachsenen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
B	Recarbrio® ist angezeigt zur Behandlung der Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP oder VAP bei Erwachsenen besteht oder vermutet wird	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
C	Recarbrio® ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei Erwachsenen mit begrenzten Therapieoptionen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; VAP: Beatmungsassoziierte Pneumonie				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Nachfolgend finden sich relevante Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5. Die folgenden Ausführungen beziehen sich – falls nicht explizit auf das Anwendungsgebiet hingewiesen wird - auf sämtliche Anwendungsgebiete von Imipenem/Cilastatin/Relebactam (Recarbrio®).

Recarbrio® sollte zur Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Organismen bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Therapieoptionen nur nach Beratung durch einen auf dem Gebiet der Infektiologie erfahrenen Facharzt angewendet werden. Bei der Anwendung von Recarbrio® sind die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika zu berücksichtigen.

Die empfohlenen Dosierungsschemata für Recarbrio® hängen von Indikation und renaler Funktion bzw. der Kreatinin-Clearance ab. Recarbrio® wird alle 6 Stunden über eine Dauer von 30 Minuten intravenös als Infusion angewendet. Je nach Indikation beträgt die Behandlungsdauer 5-10 oder 7-14 Tage.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Die empfohlene intravenöse Dosierung für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl)  $\geq 90$  ml/min<sup>1,2</sup> beträgt:

Art der Infektion	Dosis von Recarbrio® (Imipenem/Cilastatin/ Relebactam)	Anwendungs- häufigkeit	Infusions- dauer	Behandlungs- dauer
Im Krankenhaus erworbene Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP) <sup>2,3</sup>	500 mg/500 mg/250 mg	Alle 6 Stunden	30 min	7 bis 14 Tage
Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei Patienten mit begrenzten Therapieoptionen <sup>2</sup>	500 mg/500 mg/250 mg	Alle 6 Stunden	30 min	Dauer entsprechend des Infektionsortes <sup>4</sup>

1: Gemäß Cockcroft-Gault-Formel.

2: Für HAP- oder VAP-Patienten mit einer CrCl  $> 250$  ml/min, und für Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen (complicated intra-abdominal infections [cIAI]) oder komplizierten Harnwegsinfektionen (complicated urinary tract infections, [cUTI]), einschließlich Pyelonephritis, mit einer CrCl  $> 150$  ml/min ist die empfohlene Dosierung von Recarbrio® möglicherweise nicht ausreichend (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

3: Einschließlich der Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP oder VAP, besteht oder vermutet wird.

4: z. B. beträgt die empfohlene Behandlungsdauer bei cIAI und cUTI 5 bis 10 Tage; die Behandlung kann bis zu 14 Tage andauern.

Bei Patienten mit einer CrCl  $< 90$  ml/min ist eine Dosisreduktion von Recarbrio® erforderlich, angegeben in Tabelle 1-13. Bei Patienten mit schwankender Nierenfunktion ist die CrCl zu überwachen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Empfohlene intravenöse Dosierung für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) &lt; 90 ml/min

Geschätzte Kreatinin-Clearance (ml/min)*	Empfohlene Dosierung von Recarbrio® (Imipenem/Cilastatin/Relebactam) (mg)†
< 90 bis ≥ 60	400/400/200
< 60 bis ≥ 30	300/300/150
< 30 bis ≥ 15	200/200/100
Terminale Niereninsuffizienz (end stage renal disease, ESRD) mit Hämodialysepflicht‡	200/200/100
<p>* CrCl berechnet nach Cockcroft-Gault-Formel.</p> <p>† Intravenöse Anwendung über 30 Minuten alle 6 Stunden.</p> <p>‡ Gabe im Anschluss an die Hämodialyse. Während der Hämodialyse werden Imipenem, Cilastatin und Relebactam aus dem Blutkreislauf entfernt.</p> <p>Recarbrio® ist als Kombinationspräparat in einer Einzeldosis-Durchstechflasche erhältlich; die Dosierung der einzelnen Wirkstoffe wird bei der Zubereitung gleichermaßen angepasst (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).</p>	

Patienten mit einer CrCl < 15 ml/min sollten Recarbrio® nur erhalten, wenn innerhalb von 48 Stunden eine Hämodialyse durchgeführt wird. Bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Recarbrio® muss vor der intravenösen Infusion rekonstituiert werden. Die Zubereitung der Infusionslösung muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen und ist für jede Dosis in Abschnitt 6.6 der Fachinformation zu entnehmen. Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 der Fachinformation aufgeführten kompatiblen Arzneimitteln, nicht mit anderen gemischt werden. Zusätzlich darf Recarbrio® nur mit kompatiblen Infusionsbeutel und kompatiblen Infusionsbesteckmaterialien verwendet werden, die unter Abschnitt 6.6 der Fachinformation aufgelistet sind.

Parenterale Arzneimittel sind vor der Anwendung auf sichtbare Partikel und Verfärbungen zu prüfen, sofern Lösung und Behältnis dies zulassen. Bei Verfärbungen oder sichtbaren Partikeln ist das Arzneimittel zu verwerfen.

Verdünnte Lösungen sind unmittelbar zu verwenden. Die Zeitspanne zwischen dem Beginn der Rekonstitution und dem Ende der intravenösen Infusion sollte 2 Stunden nicht überschreiten.

Bei Auftreten einer allergischen Reaktion (schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen) auf Recarbrio® muss die Behandlung mit Recarbrio® sofort abgebrochen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8 der Fachinformation). Bei schwerwiegenden anaphylaktischen Reaktionen müssen sofort geeignete Notfallmaßnahmen ergriffen werden.

Die Clostridioides-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD) ist bei allen Patienten in Betracht zu ziehen, wenn bei ihnen Diarrhö während oder nach der Anwendung von Recarbrio® auftritt



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei einer vermuteten oder bestätigten CDAD ist das Absetzen der Behandlung mit Recarbrio<sup>®</sup> und die Anwendung einer spezifischen Behandlung gegen *C. difficile* in Betracht zu ziehen. Arzneimittel zur Hemmung der Peristaltik sollten nicht angewendet werden.

Während der Behandlung mit Recarbrio<sup>®</sup> kann ein direkter oder indirekter Antiglobulintest (Coombs-Test) positiv ausfallen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Bei Patienten mit Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS) und/oder mit einer eingeschränkten Nierenfunktion können bei Überdosierungen zentralnervöse Nebenwirkungen wie Krampfanfälle, Verwirrheitszustände und myoklonische Aktivität auftreten. Auch die gleichzeitige Anwendung von Recarbrio<sup>®</sup> und Valproinsäure/Divalproex-Natrium wird nicht empfohlen. Wenn die Anwendung von Recarbrio<sup>®</sup> erforderlich ist, sollte eine zusätzliche Behandlung mit Antikonvulsiva in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Recarbrio<sup>®</sup> hat außerdem Wechselwirkungen mit Ganciclovir und oralen Antikoagulanzen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Daher sollte Recarbrio<sup>®</sup> nicht gleichzeitig mit diesen Arzneimitteln angewendet werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen überwiegt die damit verbundenen Risiken. Bei gemeinsamer Anwendung sollten die Patienten entsprechend überwacht werden.

Die Anwendung von Recarbrio<sup>®</sup> führt möglicherweise zur Überwucherung nicht-empfindlicher Bakterien, was eine Unterbrechung der Behandlung oder andere geeignete Maßnahmen erfordern kann. Imipenem hat keine Wirksamkeit gegen Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) und *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) oder gegen *Enterococcus faecium*. Wenn diese Pathogene bekannt sind oder mutmaßlich zum Infektionsvorgang beitragen, sollten alternative oder zusätzliche Antibiotika angewendet werden.

Eine detaillierte Auflistung der Kontraindikationen (Abschnitt 4.3), der sonstigen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Abschnitte 4.4 bis 4.7) und der Nebenwirkungen (Abschnitt 4.8) von Recarbrio<sup>®</sup> sind der Fachinformation zu entnehmen.

Recarbrio<sup>®</sup> ist ein Arzneimittel, das der eingeschränkten Verschreibungspflicht unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Im European Public Assessment Report (EPAR) zu Recarbrio<sup>®</sup> wurden keine identifizierten und potentiellen Risiken für Recarbrio<sup>®</sup> festgestellt. Er beinhaltet keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.

Recarbrio<sup>®</sup> unterliegt einer zusätzlichen Überwachung (additional monitoring) und wird dementsprechend nach dem Inverkehrbringen in der EU engmaschig überwacht. Es bedeutet nicht, dass das Arzneimittel unsicher ist. Das medizinische Fachpersonal oder Patienten werden

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

gebeten vermutete Nebenwirkungen zu melden. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Sicherheitsinformationen.

**Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im Rahmen des klinischen Einsatzes von Reserveantibiotika**

Gemäß § 35a Abs. 1c SGB V und 5. Kapitel § 15a VerfO ist Recarbrio<sup>®</sup> mit dem Beschluss des G-BA vom 20.01.2022 der Status als Reserveantibiotikum bescheinigt worden. Über die in der Fachinformation aufgeführten Vorgaben zur Anwendung hinaus ergeben sich weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, welche spezifisch im Zusammenhang mit dem Einsatz als Reserveantibiotikum stehen.

Zur strengen Überprüfung der zugrundeliegenden qualitätsgesicherten Maßnahmen wird Recarbrio<sup>®</sup> von MSD in Deutschland ausschließlich an Krankenhaus- und krankenhausversorgende Apotheken abgegeben. Die Abgabe im ambulanten Sektor wird nicht beworben oder gefördert, wodurch ein rein stationärer Einsatz unter Berücksichtigung der folgenden qualitätsgesicherten Maßnahmen sichergestellt werden soll.

Neben dem ausschließlichen Verkauf des Produktes an Kliniken, erlauben zudem die logistisch notwendigen Maßnahmen für eine 4 mal tägliche parenterale Gabe von Recarbrio<sup>®</sup> über einen Zeitraum von jeweils 30 Minuten, keine ambulante Anwendung.

Um die Entstehung von Resistenzen zu vermeiden und die Wirksamkeit von Recarbrio<sup>®</sup> und anderen Antibiotika zu erhalten, unterliegt der Einsatz von Reserveantibiotika im Krankenhaus entsprechend den aktuellen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) und medizinischen Fachgesellschaften zur angemessenen Anwendung von Antibiotika, den Empfehlungen der S3-Leitlinie ( S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“) zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung deutlichen Restriktionen.

Der Einsatz von Recarbrio<sup>®</sup> soll daher nur unter strenger Indikationsstellung unter Berücksichtigung der o. g. Einschränkungen erfolgen, da in Abschnitt 4.1. der Fachinformation auf die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika verwiesen wird.

Recarbrio<sup>®</sup> soll nur zur Behandlung von Infektionen angewendet werden, wenn bekannt ist oder stark vermutet wird, dass diese von Recarbrio<sup>®</sup> sensiblen Bakterien verursacht werden, bei denen keine andere Therapieoption außerhalb der Reserveantibiotika besteht bzw. andere Antibiotika kontraindiziert sind oder zu potentiell schweren Komplikationen führen. Sobald die Ergebnisse einer mikrobiologischen Kultur und Informationen zur Sensibilität des Erregers verfügbar sind, sollten diese bei der Auswahl oder Änderung der antibakteriellen Therapie herangezogen werden.

Die Entscheidung, welche kalkulierte Therapie bzw. im Falle einer Re-Evaluation welche gezielte Therapie angemessen ist und welches Antibiotikum mit entsprechender Dosierung und Therapiedauer eingesetzt werden soll, sollte laut S3 Leitlinie zum rationalen Antibiotikaeinsatz

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

auf einer gemeinschaftlichen Einschätzung des behandelnden Arztes und des ABS Teams basieren.

Die Erkenntnisse aus der individuellen Probengewinnung sollten daher nicht nur dem behandelnden Arzt, sondern auch den mikrobiologisch bzw. hygienisch tätigen Ärzten zugänglich sein, was eine enge Kooperation zwischen Klinik und Labor erforderlich macht und als Grundlage für ein effektives ABS dient. Neben der patientenindividuellen Therapiesteuerung ist die mikrobiologische Diagnostik auch entscheidend für die lokale Umsetzung der nationalen Leitlinien.

Die Therapie mit Recarbrio® erfordert somit eine engmaschige mikrobiologische Begleitung und Kontrolle, welche praktisch nur stationär möglich ist und auch dort den Einsatz stark reglementiert und einschränkt. Zudem verweist Abschnitt 4.2 der Fachinformation darauf hin, dass die Behandlung mit Recarbrio® nur nach Beratung durch einen auf dem Gebiet der Infektiologie erfahrenen Facharzt angewendet werden soll.

Diese Zusammenarbeit zwischen Klinik und Labor ist Grundlage für ein effektives ABS, dessen Entscheidungen im Wesentlichen auf einer systematischen mikrobiologischen Diagnostik und epidemiologischer Beurteilung beruhen. Neben indikationsbezogenen Behandlungsempfehlungen für den restriktiven Einsatz sollte für eine qualitätsgesicherte Anwendung die Verbrauchs- und Resistenzsurveillance (§ 23 Abs. 4 Infektionsschutzgesetz (IfSG)) stets über die Teilnahme der Klinik an AVS (Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance) und ARS (Antibiotika-Resistenz Surveillance) bzw. ARVIA (ARS und AVT-Integrierte Analyse) erfolgen.

Die Surveillancedaten liefern Rahmen und Basis für die Implementierung von Maßnahmen zur Eindämmung von Antibiotikaresistenzen (Infektionskontrolle und -prävention, umsichtiger Einsatz von Antibiotika).

Nach der Neufassung des § 23 Abs. 4 IfSG (Juli 2011) besteht für Krankenhäuser und Einrichtungen für ambulantes Operieren die Verpflichtung, eine kontinuierliche Überwachung des Antibiotika-Verbrauchs zu etablieren. Dies soll dazu beitragen, den Einsatz von Antibiotika zu optimieren und somit der Entwicklung und Ausbreitung von resistenten Erregern entgegenzuwirken.

Folgt man einer lokalen Implementierung von Leitlinien und einer restriktiven Anwendung von Reservesubstanzen, sollte mit Hilfe der ABS-Teams die Entwicklung von hausinternen Antiinfektiva/Antibiotika-Listen zudem gefördert werden.

Bei den in den Leitlinien dargelegten Therapieempfehlungen zur Substanzauswahl für die antibiotische Therapie gilt es immer, das lokale Erregerspektrum und die lokale Resistenzsituation zu berücksichtigen, da die Häufigkeit und somit auch das generelle Risiko für eine Infektion mit einzelnen Erregern und Resistenzen starken regionalen und lokalen Unterschieden unterliegt.

*Entwicklung eines Operationen- und Prozedurenschlüssels speziell für die Verwendung von Reserveantibiotika*

Eine weitere Möglichkeit zur Sicherstellung eines zielgerichteten Einsatzes von Reserveantibiotika wäre die Einführung eines entsprechenden OPS-Codes. Mittels eines OPS-Codes zur „Verwendung von Reserveantibiotika“ könnte der Einsatz von verschiedenen Reserveantibiotika, gemäß der Definition einer offiziellen Liste, nachverfolgt werden. Eine weitere Untergliederung der Kodierung könnte die Dokumentation der jeweiligen Behandlungsdauer erlauben. Somit könnte der Einsatz besser nachvollzogen und gewährleistet werden, dass die Verwendung eines Reserveantibiotikums an das Vorhandensein von Antibiotikaresistenzen geknüpft ist.