

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Imipenem/Cilastatin/Relebactam (Recarbrio®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 29.04.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Übersicht über Beta-Laktamasen nach Ambler Klassifikation.....	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AmpC	Ambler Klasse C Beta-Laktamase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BLI	Beta-Laktamase-Inhibitor
CR	Carbapenem-resistent
CTX	Fähigkeit Cefotaxim zu hydrolysieren (cefotaxime hydrolyzing capabilities)
DBO	Diazabicyclooctan
ESBL	Erweitertes Spektrum gegen Beta-Laktamasen (Extended Spectrum Beta-Lactamases)
EU	Europäische Union
HAP	Im Krankenhaus erworbene Pneumonie (hospital-acquired pneumonia)
IMP	Imipenem-hydrolysierende-(Carbapenemase)
KPC	Klebsiella pneumoniae Carbapenemase
MBL	Metallo-Beta-Laktamasen
NDM	Neu-Delhi-Metallo-Beta-Laktamase
NME	Non-Morganellaceae-Enterobacterales
OXA	Oxacillin-hydrolysierende Beta-Laktamase
PBP	Penicillin-bindende Proteine
PDC	Von Pseudomonas induzierte Cephalosporinase (Pseudomonas derived Cephalosporinase)
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SHV	Sulphydryl-variabel (Beta-Laktamase-Typ)
spp.	Species pluralis
TEM	Temoniera-Beta-Laktamase
VAP	Beatmungsassoziierte Pneumonie (ventilator-associated pneumonia)
VIM	Verona-Integron-Metallo-Beta-Laktamase
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Imipenem/Cilastatin/Relebactam
Handelsname:	Recarbrio®
ATC-Code:	J01DH56

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
PZN-16836373	EU/1/19/1420/001	500 mg Imipenem/ 500 mg Cilastatin/ 250 mg Relebactam	25 Durchstechflaschen

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Wirkmechanismus

Imipenem/Cilastatin/Relebactam (Recarbrio®) ist die Kombination von Imipenem aus der Antibiotikagruppe der Carbapeneme und dem Beta-Laktamase-Inhibitor (BLI) Relebactam.

Als Beta-Laktam-Antibiotikum wirkt Imipenem bakterizid über eine Inhibition der Penicillin-bindenden Proteine (PBP), was zur Hemmung der bakteriellen Peptidoglykan-Zellwandsynthese führt [1].

Cilastatin ist ein Inhibitor der humanen renalen Dehydropeptidase. Es schränkt die renale Verstoffwechslung von Imipenem ein und hat keine antibakterielle Aktivität [1].

Relebactam ist ein Nicht-Beta-Laktam-Inhibitor der Ambler Klassen A und Klassen C-Beta-Laktamasen, inklusive der Klasse A-Klebsiella pneumoniae Carbapenemase (KPC) und der ESBL (Extended Spectrum Beta-Lactamasen, erweitertes Spektrum gegen Beta-Laktamasen), sowie Klasse C (AmpC-Typ)-Beta-Laktamasen, einschließlich von Pseudomonas induzierte Cephalosporinase (Pseudomonas derived Cephalosporinase, PDC). Relebactam hemmt nicht die Klasse B-Enzyme (Metallo-Beta-Laktamasen) oder die Klasse D-Carbapenemasen. Relebactam hat keine antibakterielle Aktivität [1].

Einige Bakterien produzieren allerdings Enzyme, welche Beta-Laktam-Antibiotika durch Hydrolyse des namensgebenden Beta-Laktam-Ringes inaktivieren können. Anhand ihrer Struktur und des Katalysemechanismus lassen sich diese Beta-Laktamasen in vier sogenannte Ambler Klassen einteilen [2, 3]. Die von Ambler 1980 vorgeschlagene Klassifikation beruht auf der Primärstruktur, also der Ähnlichkeit der Aminosäuresequenz zwischen den einzelnen Beta-Laktamasen [2]. Diese Klassifikation umfasst insgesamt vier Klassen – A, B, C und D – und wird in Abbildung 1 dargestellt.

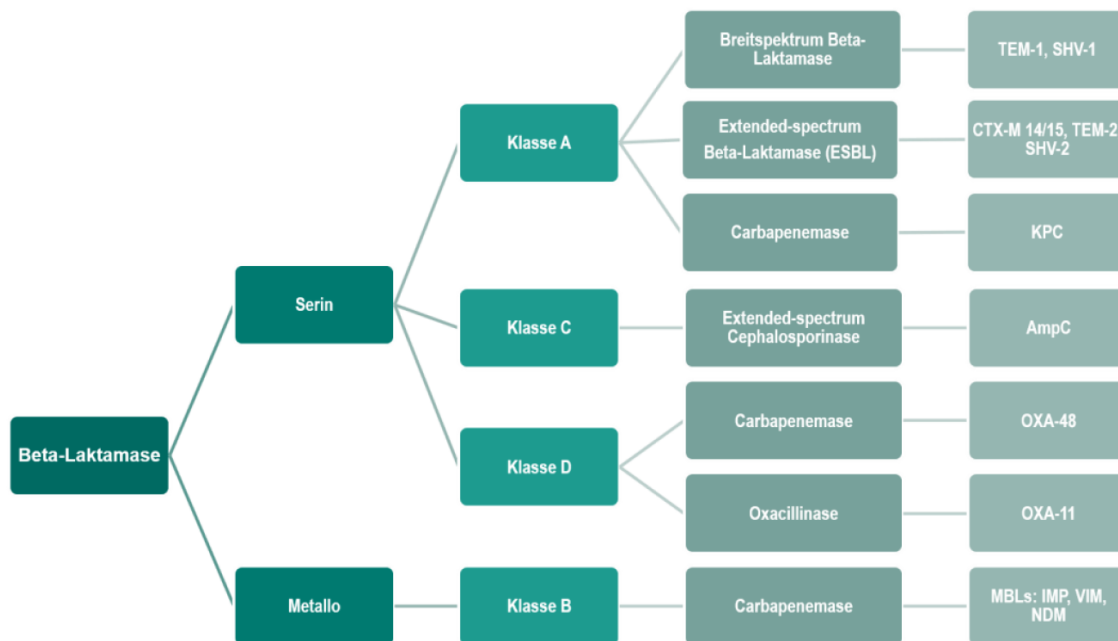


Abbildung 1: Übersicht über Beta-Laktamasen nach Ambler Klassifikation

Abbildung von MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) nach Informationen aus Ambler (1980), Bush (2010) und Pournaras (2010)

AmpC: Ambler Klasse C Beta-Laktamase; CTX-M-Enzym: Fähigkeit Cefotaxim zu hydrolysieren; ESBL: Erweitertes Spektrum gegen Beta-Laktamasen; IMP: Imipenem-hydrolysierende-(Carbapenemase); KPC: *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase; MBLs: Metallo-Beta-Laktamasen; NDM: Neu-Delhi-Metallo-Beta-Laktamase; OXA: Oxacillin-hydrolysierende Beta-Laktamase; SHV: Sulfhydryl-variabel (Beta-Laktamase-Typ); TEM: Temoniera-Beta-Laktamase; VIM: Verona-Integron-Metallo-Beta-Laktamase

Quellen: [2, 4, 5]

Die von Beta-Laktamasen der Ambler Klassen A und C katalysierte Hydrolyse des Beta-Laktam-Ringes erinnert mechanistisch an die Aktivität von Serinproteasen. Ein katalytisch aktiver Serinrest führt einen nukleophilen Angriff auf das Beta-Laktam durch, wodurch es zur Ringöffnung und Bildung eines Acyl-Enzym-Übergangszustandes kommt. In einem zweiten Schritt kommt es zur hydrolytischen Spaltung des Acyl-Enzym-Komplexes [6].

Eine bewährte Strategie, die Aktivität von Antibiotika gegen Beta-Laktamase-Bildner wiederherzustellen, ist die Kombination des Wirkstoffes mit einem BLI. So können einige Enzyme der Ambler Klasse A durch klinisch etablierte BLI, wie Clavulansäure, Sulbactam, oder Tazobactam inhibiert werden. Deren Aktivität beruht auf der Bildung von stabilen Acyl-Enzym-Komplexen oder der Formierung von inhibierten Tautomeren, welche zu einer transienten oder permanenten Inaktivierung des Enzyms führen. Das Enzym ist somit durch den Inhibitor blockiert, sodass ein Beta-Laktam-Antibiotikum durch die Kombination mit einem BLI seine Wirksamkeit behält [7].

Eine Kombination der Carbapeneme mit diesen etablierten BLI hätte keinen klinischen Nutzen. Carbapeneme besitzen bereits eine hohe intrinsische Stabilität gegen diejenigen Beta-Laktamasen, die von den oben genannten klassischen BLI inhibiert werden. Diese hohe

Stabilität gegenüber Resistenzmechanismen ist ein entscheidender Faktor für den zentralen Stellenwert der Carbapeneme in der Therapie von im Krankenhaus erworbenen Infektionen, insbesondere bei solchen, bei denen mit Beta-Laktamase-Bildnern zu rechnen ist [8].

Weltweit hat in den vergangenen Jahren die Zahl von Erregern zugenommen, welche die Fähigkeit besitzen, solche Beta-Laktamasen zu bilden, die auch eine Resistenz gegenüber Carbapenemen vermitteln können. Unter den klinisch relevanten Spezies sind dies insbesondere Stämme von *Pseudomonas aeruginosa* und *Klebsiella pneumoniae*, welche Carbapenem-spaltende Enzyme (Carbapenemasen) der Klasse A (KPC), sowie der Klasse C (AmpC) bilden. Gegen diese neue Herausforderung durch Carbapenemasen wurde eine neue Generation von BLI mit erweitertem Spektrum entwickelt [3].

Bei Relebactam handelt es sich um einen solchen BLI neuer Generation, der durch Hemmung verschiedener Enzyme der Ambler Klassen A und C, die Aktivität von Imipenem/Cilastatin gegenüber einigen Carbapenemase-produzierenden Erregern wiederherstellt. Relebactam besitzt ein Grundgerüst, das anders als klassische BLI, keinen Beta-Laktamring besitzt. Das Grundgerüst von Relebactam beruht, ähnlich wie bei dem neueren BLI Avibactam, auf einem bizyklischen Harnstoffring (Diazabicyclooctan, DBO). Diese strukturellen Ähnlichkeiten (molekulare Mimikry) zwischen den DBO-BLI sowie den klassischen BLI mit Beta-Laktam-Grundgerüst, lassen für beide Substanzklassen einen ähnlichen Mechanismus für die Enzymhemmung zu. Spezifische Vorteile der neueren DBO scheinen eine schnelle Erkennung der Inhibitoren durch die Beta-Laktamasen und die Formierung besonders stabiler inaktiver Acyl-Enzym-Komplexe zu sein [3, 9-11].

Schwieriger zu bewerten ist die Datenlage bei den sogenannten Oxacillin-hydrolysierenden Beta-Laktamase (OXA)-Enzymen der Ambler Klasse D. Die Kombination aus Imipenem/Cilastatin/Relebactam wirkt nicht gegen Klasse D Beta-Laktamasen (wie OXA-48), dennoch kann eine gewisse antibakterielle Aktivität für non-Morganellaceae-Enterobacterales (NME)-Isolate vorliegen, die OXA-48-ähnliche Enzyme kodieren. Die Empfindlichkeit gegenüber Imipenem/Cilastatin/Relebactam wird dabei neben dem OXA-Allel, durch die Spezies, die für das Enzym kodiert, sowie durch das Vorhandensein zusätzlicher Expression einer Klasse A/C-Beta-Laktamase bestimmt. Insgesamt erhöhte die Addition von Relebactam zu Imipenem die Suszeptibilität um 18,3 % der OXA-Allele [12, 13].

Die neuen DBO-BLI weisen keine Aktivität gegenüber OXA-23- und OXA-24/40-Enzymen auf, die vor allem bei Carbapenem-resistenten Vertretern der Spezies *Acinetobacter baumannii* nachgewiesen werden. Generell unwirksam sind DBO-BLI gegenüber den Enzymen der Ambler Klasse B. Deren katalytische Aktivität beruht auf einem völlig anderen Mechanismus unter Verwendung koordinierter Zinkionen [10].

Zielpopulation von Imipenem/Cilastatin/Relebactam

Der Einsatz von Imipenem/Cilastatin/Relebactam ist auf die Behandlung von Infektionen aufgrund der in Abschnitt 5.1 der Fachinformation aufgeführten Erreger beschränkt [1]. Imipenem/Cilastatin/Relebactam weist klinische Wirksamkeit entsprechend der Fachinformation gegen die folgenden aeroben Gram-negativen Mikroorganismen auf:

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Escherichia coli
- Haemophilus influenzae
- Klebsiella pneumoniae
- Pseudomonas aeruginosa
- Serratia marcescens [1]

Gemäß der nicht abschließenden Liste von Carbapenem-resistenten (CR) multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern zur Einordnung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V des Robert Koch-Instituts (RKI) ist der Einsatz von Imipenem/Cilastatin/Relebactam für die folgenden Erreger relevant [14]:

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

Das Wirkspektrum von Imipenem/Cilastatin/Relebactam richtet sich somit explizit gegen drei der Gram-negativen Erreger, die laut RKI zur Einordnung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam 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 Imipenem/Cilastatin/Relebactam aufgenommen. Die Beschränkung auf Serratia marcescens, CR erfolgt im Sinne des Reservestatus auf Erreger, bei denen die Therapiemöglichkeiten besonders limitiert sind [14, 15].

In der Zielpopulation von Imipenem/Cilastatin/Relebactam 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.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

[Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Recarbrio [®] 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) [1] Die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen. ^b	nein	16.11.2020	A
Recarbrio [®] ist angezeigt zur Behandlung der Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP oder VAP bei Erwachsenen besteht oder vermutet wird.	nein	16.11.2020	B
Recarbrio [®] 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) [1]	nein	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			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels mit Stand Oktober 2021 entnommen, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/recarbrio-epar-product-information_de.pdf [16].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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 Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Administrative Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf internen Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers.

Weitere Informationen wurden der jeweiligen Fachinformation bzw. den Angaben auf dem Community Register der Europäischen Kommission, weiterführender Primär- und Sekundärliteratur, sowie öffentlich zugänglichen Quellen entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen

allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Recarbrio® 500 mg/500 mg/250 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand November. 2020.
2. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1980;289(1036):321-31.
3. Blizzard TA, Chen H, Kim S, Wu J, Bodner R, Gude C, et al. Discovery of MK-7655, a beta-lactamase inhibitor for combination with Primaxin(R). *Bioorg Med Chem Lett.* 2014;24(3):780-5.
4. Bush K. Alarming β -lactamase-mediated resistance in multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Opin Microbiol.* 2010;13(5):558-64.
5. Pournaras S, Poulou A, Voulgari E, Vrioni G, Kristo I, Tsakris A. Detection of the new metallo-beta-lactamase VIM-19 along with KPC-2, CMY-2 and CTX-M-15 in *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(8):1604-7.
6. Wright GD. Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification. *Adv Drug Deliv Rev.* 2005;57(10):1451-70.
7. Drawz SM, Bonomo RA. Three decades of beta-lactamase inhibitors. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(1):160-201.
8. Remschmidt C, Schneider S, Meyer E, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P, Schwab F. Surveillance der Antibiotika-Anwendung und Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (SARI). *Deutsches Ärzteblatt.* 2017;114(50):858-65.
9. Bonnefoy A, Dupuis-Hamelin C, Steier V, Delachaux C, Seys C, Stachyra T, et al. In vitro activity of AVE1330A, an innovative broad-spectrum non-beta-lactam beta-lactamase inhibitor. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54(2):410-7.
10. Drawz SM, Papp-Wallace KM, Bonomo RA. New beta-lactamase inhibitors: a therapeutic renaissance in an MDR world. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(4):1835-46.
11. Ehmann DE, Jahic H, Ross PL, Gu RF, Hu J, Kern G, et al. Avibactam is a covalent, reversible, non-beta-lactam beta-lactamase inhibitor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(29):11663-8.
12. Titov I, Wunderink RG, Roquilly A, Rodríguez Gonzalez D, David-Wang A, Boucher HW, et al. A Randomized, Double-blind, Multicenter Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Cilastatin/Relebactam Versus Piperacillin/Tazobactam in Adults With Hospital-acquired or Ventilator-associated Bacterial Pneumonia (RESTORE-IMI 2 Study). *Clin Infect Dis.* 2021;73(11):e4539-e48.
13. Young K, Hilbert D, Motyl M, Wise M, Kazmierczak K. Antimicrobial susceptibility to imipenem and imipenem/relebactam among non-Morganellaceae/Enterobacterales (NME) isolates encoding OXA-48-like enzymes collected globally from SMART 2017-2019. 2020.
14. Robert Koch-Institut. Freistellung von Reserveantibiotika von der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Nicht abschließende Liste von multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern und Kriterien zur Einordnung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1 SGB V. 2021. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/Abt3/FG37/Einstufung_als_Reserveantibiotikum.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 10.08.2021]
15. World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. 2017. Verfügbar unter:

https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf. [Zugriff am: 02.03.2022]

16. European Medicines Agency. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Recarbrio®. 2021. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/recarbrio-epar-product-information_de.pdf. [Zugriff am: 24.02.2022]