

# **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

**für Reserveantibiotika nach § 35a Absatz 1c SGB V**

**(Entwurf unter Berücksichtigung der Stellungnahme  
des Robert Koch-Instituts)**

**Wirkstoff: Imipenem/Cilastatin/Relebactam**

Datum der Veröffentlichung: 15. August 2022

## **Imipenem/Cilastatin/Relebactam**

### **Zugelassene Anwendungsgebiete – (Stand Oktober 2021)**

Recarbrio ist angezeigt zur:

- Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP) bei Erwachsenen.
- Behandlung der Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP oder VAP bei Erwachsenen besteht oder vermutet wird.
- Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei Erwachsenen mit begrenzten Therapieoptionen.

Die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen.

#### **1. Rechtsgrundlage**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat den pharmazeutischen Unternehmer von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V (medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie) auf Antrag freizustellen, wenn es sich um ein Antibiotikum handelt, das gegen durch multiresistente bakterielle Krankheitserreger verursachte Infektionen, für die nur eingeschränkte alternative Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen, wirksam ist und der Einsatz dieses Antibiotikums einer strengen Indikationsstellung unterliegt (Reserveantibiotikum).

Hat der Gemeinsame Bundesausschuss eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht zu bewerten.

Bei dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V hat der Gemeinsame Bundesausschuss Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Reserveantibiotikums unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Resistenzsituation festzulegen. Dazu holt er eine Stellungnahme beim Robert Koch-Institut ein, die im Einvernehmen mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zu erstellen ist

#### Verfahrensablauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat mit Beschluss vom 20. Januar 2022 entschieden, dass der pharmazeutische Unternehmer im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Imipenem/Cilastatin/Relebactam von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a

Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V freigestellt wird. Bei Imipenem/Cilastatin/Relebactam handelt es sich um ein Reserveantibiotikum i.S.d § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V.

Das Verfahren der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V startete am 1. Mai 2022. Der pharmazeutische Unternehmer hat das erforderliche Dossier nach § 35a SGB V dem G-BA zum 29. April 2022 vorgelegt.

Ein Entwurf der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung wurde dem Robert-Koch-Institut zur Stellungnahme in Einvernehmen mit BfArM gemäß § 35a Absatz 1c SGB V zur Verfügung gestellt. Die vorliegende Fassung berücksichtigt die Stellungnahme.

Der Entwurf der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung sowie die Stellungnahme des RKI werden zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG dem gesetzlichen Stellungsverfahren gemäß 5. Kapitel § 19 Verfo zugänglich gemacht.

## **2. Entwurf der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Resistenzsituation**

### Hinweise zur Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Recarbrio (Wirkstoff: Imipenem/Cilastatin/Relebactam) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 05.05.2022):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/recarbrio-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/recarbrio-epar-product-information_de.pdf)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam gelten für alle zum Stand Mai 2022 zugelassenen Anwendungsgebiete.

Imipenem/Cilastatin/Relebactam darf nur bei Erwachsenen

- zur Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie,
- zur Behandlung der Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP oder VAP bei Erwachsenen besteht oder vermutet wird,

- zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger angewendet werden, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.

Vor dem Einsatz von Imipenem/Cilastatin/Relebactam ist mit einer/einem Fachärztin/Facharzt mit Zusatzbezeichnung Infektiologie, einer/einem Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Infektiologie, oder einer/einem Fachärztin/Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie Rücksprache zu halten. Bei Nichtverfügbarkeit der genannten Facharztgruppen zum Zeitpunkt des Einsatzes ist die Rücksprache mit einer/einem Fachärztin/Facharzt, die/der angemessene Erfahrung in der Behandlung von Infektionskrankheiten mit multiresistenten Erregern hat, zu halten.

Schwerwiegende und mitunter tödlich verlaufende (anaphylaktische) Überempfindlichkeitsreaktionen sind bei Patienten unter Therapie mit Beta-Laktam-Antibiotika beschrieben worden. Diese Reaktionen treten mit höherer Wahrscheinlichkeit bei Menschen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber anamnestisch bekannten multiplen Allergenen auf. Vor Therapiebeginn mit Imipenem/Cilastatin/Relebactam sind frühere Überempfindlichkeitsreaktionen auf Carbapeneme, Penicilline, Cephalosporine, andere Beta-Laktam-Antibiotika und andere Allergene sorgfältig abzufragen. Bei Auftreten einer allergischen Reaktion auf Imipenem/Cilastatin/Relebactam muss die Behandlung mit Imipenem/Cilastatin/Relebactam sofort abgebrochen werden. Bei schwerwiegenden anaphylaktischen Reaktionen müssen sofort geeignete Notfallmaßnahmen ergriffen werden.

#### Hinweise zum Erregernachweis

Das Reserveantibiotikum darf nur im Rahmen einer gezielten Therapie eingesetzt werden. Vor der Anwendung ist grundsätzlich der ursächliche Erreger sowie eine Erregersensibilität über eine mikrobiologische Diagnostik von geeignetem klinischem Material nachzuweisen.

Eine kalkulierte (empirische) Anwendung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam ohne Erregernachweis sollte nur in besonderen Ausnahmefällen erfolgen. Dazu zählen eine bekannte Resistenzproblematik in der Behandlungseinrichtung bzw. bei einer Verlegung aus einer Einrichtung mit einer bekannten Resistenzproblematik sowie bei fehlendem Therapieansprechen gegenüber einer Standardantibiotikatherapie bei einer schwerwiegenden Infektion und dringendem Verdacht, dass die Infektion durch multiresistente aerobe gramnegative Erreger verursacht ist. Die Probengewinnung zum Erregernachweis hat vor Therapiebeginn zu erfolgen. Die kalkulierte Therapie ist in der Regel nach maximal 72 Stunden, bei vorliegendem Antibiogramm, falls notwendig, anzupassen.

Imipenem/Cilastatin/Relebactam darf nicht angewendet werden, sofern der Erreger eine Sensibilität gegenüber anderen Antibiotika (ohne Reservestatus) aufweist, es sei denn, andere Antibiotika können nicht angewendet werden, beispielsweise wegen Kontraindikationen oder zu erwartender schwerer Komplikationen.

### Hinweise zur Durchführung

Die aktuellen Leitlinien der AWMF und medizinischen, ggf. auch internationalen Fachgesellschaften für die angemessene Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen. Des Weiteren ist auf die aufgeführten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam in den lokal verfügbaren Behandlungsleitlinien und Regelungen der Maßnahmen zum restriktiven Antibiotikaeinsatz zu verweisen.

Die genannten Vorgaben sind im Rahmen von Regelungen der Arzneimittelkommission des Krankenhauses umzusetzen. Die Durchführung sollte insbesondere im Rahmen des hausinternen Antibiotic-Stewardship-Programms (ABS)<sup>1</sup> erfolgen.

Die Behandlungseinrichtung oder Klinik muss eine lokale Freigaberegulung für den Einsatz von Imipenem/Cilastatin/Relebactam in der jeweiligen Behandlungseinrichtung vorsehen.

Die Restriktionsmaßnahmen sind schriftlich zu formulieren und zu erläutern.

Die Verbrauchs- und Resistenzsurveillance gemäß § 23 Abs. 4 Infektionsschutzgesetz ist umzusetzen. Diese soll über die Teilnahme an den Systemen AVS (Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance) und ARS (Antibiotika-Resistenz-Surveillance) bzw. ARVIA (ARS und AVS – Integrierte Analyse) erfolgen.

Option A	Option B
Die Meldung der Verbrauchs- und Resistenzdaten zu Imipenem/Cilastatin/Relebactam an die genannten Systeme soll bis spätestens 01.01.2024 gewährleistet sein.	Die Meldung der Verbrauchs- und Resistenzdaten zu Imipenem/Cilastatin/Relebactam sowie die zur Einschätzung des angemessenen Einsatzes und möglicher Auswirkungen auf die Resistenzsituation von Imipenem/Cilastatin/Relebactam (5. Kapitel § 15a Absatz 6 der VerfO des G-BA) erforderlichen Verbrauchs- und Resistenzdaten der im

<sup>1</sup> Siehe S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus, Update 2018: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/092-001l\\_S3\\_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus\\_2020-02.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-001l_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02.pdf)

	vorliegenden AWG verwendeten sonstigen Last-line Antibiotikagruppen/Antibiotika (Carbapeneme, Drittgenerations-Cephalosporine, Chinolone, Colistin und Tigecyclin) an die genannten Systeme soll bis spätestens 01.01.2024 gewährleistet sein.
--	--

Die Grundsätze der Antibiotika-Therapie der Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie (ART) beim Robert Koch-Institut sind zu beachten (letzter Zugriff: 05.05.2022):

<https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ART/Links/Grundsätze-der-Therapie.html>