

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

**„Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Imipenem/Cilastatin/Relebactam (Recarbrio®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 11.02.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
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	18
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	19

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
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).....	12
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	18
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	19
Tabelle 1-12: Empfohlene Dosen für erwachsene Patienten mit einer CrCl ≥ 90 ml/min ^{a,b} ...	20
Tabelle 1-13: Empfohlene Dosen für pädiatrische Patienten mit einer normalen Nierenfunktion ^a	21
Tabelle 1-14: Empfohlene intravenöse Dosen für erwachsene Patienten mit einer CrCl < 90 ml/min und für pädiatrische Patienten (mit einem Gewicht von mindestens 30 kg) mit einer eGFR von < 90 ml/min/1,73 m ²	21

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
4MRGN	Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotika-Gruppen
ABS	Antibiotic Stewardship
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AmpC	Ambler Klasse C Beta-Laktamase
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
ARVIA	Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch Integrierte Analyse
ASK	Arzneistoffkatalog
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	<i>Clostridioides-difficile</i> -assoziierte Diarrhö
cIAI	Komplizierte intraabdominale Infektionen (Complicated Intra-Abdominal Infections)
CR	Carbapenem-resistent
CrCL	Kreatinin-Clearance (Creatinin-Clearance)
cUTI	Komplizierte Harnwegsinfektionen (Complicated Urinary Tract Infections)
E. coli	Escherichia coli
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
ESRD	Terminale Niereninsuffizienz (End Stage Renal Disease)
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäische Dossiers sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAP	Im Krankenhaus erworbene Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia)
H. influenzae	Haemophilus influenzae
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10, deutsche Modifikation (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10, German Modification)
KPC	Klebsiella pneumoniae Carbapenemase
K. pneumoniae	Klebsiella pneumoniae
MRE	Multiresistente Erreger
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
PZN	Pharmazentralnummer
REL	Relebactam
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
S. marcescens	Serratia marcescens
spp.	Species pluralis
VAP	Beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator-Associated Pneumonia)
VerfO	Verfahrensordnung
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
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 gegebenenfalls 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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Merck Sharp & Dohme B.V.
Anschrift:	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 beziehungsweise Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Imipenem/Cilastatin/Relebactam
Handelsname:	Recarbrio®
ATC-Code:	J01DH56
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	23070 Imipenem x H ₂ O 23069 Cilastatin-Natrium (Ph.Eur.) 41756 Relebactam x H ₂ O
Pharmazentralnummer (PZN)	PZN-16836373
ICD-10-GM-Code	U81.40 Escherichia coli mit Multiresistenz 4MRGN U81.41 Klebsiella pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN U81.50 Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN U69.0- Anderenorts klassifizierte, im Krankenhaus erworbene Pneumonie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Alpha-ID	I120318 Escherichia coli mit Multiresistenz 4MRGN I120319 Klebsiella pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN I120325 Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN I135449 Pneumonie, die mehr als 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme auftritt I135450 Pneumonie, die entweder bei Krankenhausaufnahme besteht oder innerhalb von 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme auftritt
-----------------	---

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 deutschen 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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Recarbrio [®] ist bei pädiatrischen Patienten ab der Geburt angezeigt zur Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP) (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1) Die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen. ^b	19.01.2026	A
Recarbrio [®] ist bei pädiatrischen Patienten ab der Geburt angezeigt zur Behandlung der Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP oder VAP besteht oder vermutet wird	19.01.2026	B

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Recarbrio [®] ist bei pädiatrischen Patienten ab der Geburt angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern mit begrenzten Therapieoptionen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1)	19.01.2026	C
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Die Bedeutung dieses Ergänzungssatzes ist für alle Anwendungsgebiete gültig. HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; VAP: Beatmungsassoziierte 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 deutschen 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Recarbrio [®] ist angezeigt zur Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziiertes Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP) bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1) ^a . Die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen. ^b	16.11.2020

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Recarbrio® ist angezeigt zur Behandlung der Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP oder VAP bei Erwachsenen besteht oder vermutet wird ^a .	16.11.2020
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) ^a .	13.02.2020
<p>a: Mit der Indikationserweiterung auf die pädiatrische Population wurde das Label sprachlich angepasst: Die Anwendungsgebiete für die erwachsene Population lauten gemäß aktueller Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels:</p> <p>Recarbrio® ist bei Erwachsenen angezeigt zur Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP) (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).</p> <p>Recarbrio® ist bei Erwachsenen angezeigt zur Behandlung der Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP oder VAP besteht oder vermutet wird.</p> <p>Recarbrio® ist bei Erwachsenen angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern mit begrenzten Therapieoptionen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).</p> <p>Die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen.</p> <p>b: Die Bedeutung dieses Ergänzungssatzes ist für alle Anwendungsgebiete gültig.</p> <p>HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; VAP: Beatmungsassozierte Pneumonie</p>	

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 für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. 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 ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Recarbrio® ist bei pädiatrischen Patienten ab der Geburt angezeigt zur Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)	Nicht zutreffend

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Recarbrio [®] ist bei pädiatrischen Patienten ab der Geburt angezeigt zur Behandlung der Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP oder VAP besteht oder vermutet wird	Nicht zutreffend
C	Recarbrio [®] ist bei pädiatrischen Patienten ab der Geburt angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern mit begrenzten Therapieoptionen	Nicht zutreffend
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; VAP: Beatmungsassoziierte Pneumonie</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Mit dem Beschluss vom 20.01.2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Einstufung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam als Reserveantibiotikum bestätigt. Somit gilt der Zusatznutzen auch für die vorliegenden Indikationserweiterungen 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mit dem Beschluss zur Freistellung von der frühen Nutzenbewertung vom 20.01.2022 hat der G-BA die Einstufung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam 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 ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Recarbrio [®] ist bei pädiatrischen Patienten ab der Geburt angezeigt zur Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)	Gemäß 5. Kapitel § 12a VerfO des G-BA gilt der Zusatznutzen als belegt.
B	Recarbrio [®] ist bei pädiatrischen Patienten ab der Geburt angezeigt zur Behandlung der Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP oder VAP besteht oder vermutet wird	Gemäß 5. Kapitel § 12a VerfO des G-BA gilt der Zusatznutzen als belegt.
C	Recarbrio [®] ist bei pädiatrischen Patienten ab der Geburt angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern 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: Beatmungsassozierte 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 gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 bei pädiatrischen Patienten ab der Geburt angezeigt zur Behandlung

- der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziiertes Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP) (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1 der Fachinformation).
- der Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP oder VAP besteht oder vermutet wird.
- von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern mit begrenzten Therapieoptionen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Imipenem/Cilastatin/Relebactam ist somit für Patient:innen angezeigt, denen aufgrund einer Infektion mit multiresistenten Gram-negativen Erregern keine anderen Therapien zur Verfügung stehen.

Imipenem/Cilastatin/Relebactam weist klinische Wirksamkeit entsprechend der Fachinformation gegen die folgenden aeroben Gram-negativen Mikroorganismen auf:

- *Escherichia coli* (E. coli)
- *Haemophilus influenzae* (H. influenzae)
- *Klebsiella pneumoniae* (K. pneumoniae)
- *Pseudomonas aeruginosa* (P. aeruginosa)
- *Serratia marcescens* (S. marcescens)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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-Institut (RKI) ist der Einsatz von Imipenem/Cilastatin/Relebactam für die folgenden Erreger relevant:

- E. coli, CR
- Klebsiella species pluralis (spp)., CR
- P. 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.

Ein Einsatz von Imipenem/Cilastatin/Relebactam soll nur - im Sinne eines Reserveantibiotikums - 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.

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. So hat zum Beispiel das Bundesministerium für Gesundheit im Jahr 2015 gemeinsam mit den Bundesministerien für Ernährung und Landwirtschaft sowie Bildung und Forschung die Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie „DART 2020“ erarbeitet. Unter dem formulierten Ziel Nummer 6 „Forschung und Entwicklung unterstützen“ wird unter anderem darauf hingewiesen, dass in national und international abgestimmten Initiativen die Forschung zur Entwicklung von Antiinfektiva gestärkt werden soll. Auch wenn die im Rahmen von „DART 2020“ definierten Maßnahmen bereits zu konkreten Erfolgen führten, bleibt das Thema der Antibiotika-Resistenzen relevant. Die im April 2023 verabschiedete Folgestrategie „DART 2030“ greift die bereits zuvor benannten Schwerpunkte weiter auf und wird durch neue wissenschaftliche Erkenntnisse erweitert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aufgrund der in den letzten 20 Jahren stark gestiegenen Rate an Antibiotika-resistenten Gram-negativen Erregern in der Gesamtbevölkerung ist eine breite Auswahl an noch wirksamen Antibiotika wünschenswert. Auch wenn die Anzahl an multiresistenten Erregern (MRE) in der Pädiatrie im Vergleich zu der Anzahl an MRE bei Erwachsenen noch gering ist (443 Fälle vs. 12.743 Fälle mit 4MRGN Erregern in 2024) so zeigt sich bereits in internationalen Studien bei pädiatrischen Patient:innen, sowie den Daten des RKI zur Gesamtbevölkerung, ein Trend zur Zunahme von MRE. Nur wenn eine breite Auswahl an Antibiotika zur Verfügung steht, lässt sich unter Berücksichtigung der ABS-Programme das richtige Antibiotikum für den jeweiligen Erreger individuell auswählen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Imipenem/Cilastatin/Relebactam

Es besteht also ein hoher ungedeckter Bedarf an neuen und wirksamen antimikrobiellen Medikamenten, deren Einsatz möglich ist, wenn Resistenzen gegenüber Carbapenemen vorliegen. Dabei haben folgende Erreger für die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die höchste Priorität für die Erforschung und Entwicklung neuer Antibiotika. Auch vom RKI werden diese Erreger in der Erregerliste aufgeführt, die zur Einordnung eines Medikaments als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 SGB V herangezogen wird:

- *P. aeruginosa*, CR
- *K. pneumoniae*, CR
- *E. coli*, CR

Relebactam (REL) ist ein Beta-Laktamase-Inhibitor (BLI) und inhibiert Enzyme der Ambler Klassen A und C, wovon folgende Erreger betroffen sein können:

- Ambler Klasse C Beta-Laktamase (AmpC)-produzierende *P. aeruginosa* und Enterobacterales
- *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (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.

Cilastatin dient zur Hemmung des Nierenenzym Dehydropeptidase-I, das Imipenem verstoffwechselt und inaktiviert. Dadurch steigt deutlich die Konzentration an antibakteriell wirkendem Imipenem im Körper, was dessen seltenere Einnahme begünstigt.

Imipenem/Cilastatin/Relebactam kann durch die Kombination aus Imipenem/Cilastatin und dem BLI REL den bestehenden, hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf zur Behandlung der HAP, einschließlich VAP, Bakteriämie und Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern mit begrenzten Therapieoptionen bei pädiatrischen Patient:innen decken, da es folgende Eigenschaften erfüllt:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- 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 Imipenem/Relebactam/Cilastatin als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 SGB V entscheidend sind.

Imipenem/Cilastatin/Relebactam 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 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)

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Recarbrio [®] ist bei pädiatrischen Patienten ab der Geburt angezeigt zur Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)	0 - <5 ^b
B	Recarbrio [®] ist bei pädiatrischen Patienten ab der Geburt angezeigt zur Behandlung der Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP oder VAP besteht oder vermutet wird	0 - <5 ^b
C	Recarbrio [®] ist bei pädiatrischen Patienten ab der Geburt angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern mit begrenzten Therapieoptionen	145 - 198 ^c
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Der G-BA hat in dem Beratungsgespräch am 10.09.2020 eine separate Betrachtung der Pneumonie-Patient:innen mit und ohne Bakteriämie als notwendig erachtet. Entsprechend enthält die Zielpopulation in Anwendungsgebiet A ausschließlich pädiatrische Patient:innen mit HAP, einschließlich VAP, ohne bakteriämischen Verlauf. Pädiatrische Patient:innen mit Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP oder VAP besteht oder vermutet wird, werden in Anwendungsgebiet B betrachtet.</p> <p>c: Es ist davon auszugehen, dass in der Zielpopulation des Anwendungsgebiets C ebenfalls pädiatrische Patient:innen mit HAP/VAP bzw. Bakteriämie enthalten sind und sich die Populationen überschneiden</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; VAP: Beatmungsassozierte Pneumonie</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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 ^a	Kurzbezeichnung			
A	Recarbrio® ist bei pädiatrischen Patienten ab der Geburt angezeigt zur Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	0 - <5 ^b
B	Recarbrio® ist bei pädiatrischen Patienten ab der Geburt angezeigt zur Behandlung der Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP oder VAP besteht oder vermutet wird	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	0 - <5 ^b
C	Recarbrio® ist bei pädiatrischen Patienten ab der Geburt angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern mit begrenzten Therapieoptionen	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	145 - 198 ^c

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Der G-BA hat in dem Beratungsgespräch am 10.09.2020 eine separate Betrachtung der Pneumonie-Patient:innen mit und ohne Bakteriämie als notwendig erachtet. Entsprechend enthält die Zielpopulation in Anwendungsgebiet A ausschließlich pädiatrische Patient:innen mit HAP, einschließlich VAP, ohne bakteriämischen Verlauf. Pädiatrische Patient:innen 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 der Zielpopulationen des Anwendungsgebiets C ebenfalls pädiatrische Patient:innen mit HAP/VAP bzw. Bakteriämie enthalten sind und sich die Populationen überschneiden.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; VAP: Beatmungsassozierte Pneumonie

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 ^a	Kurzbezeichnung	
A	Recarbrio® ist bei pädiatrischen Patienten ab der Geburt angezeigt zur Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziiertes Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)	5.935,13 €-15.827,01 €
B	Recarbrio® ist bei pädiatrischen Patienten ab der Geburt angezeigt zur Behandlung der Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP oder VAP besteht oder vermutet wird	5.935,13 €-15.827,01 €
C	Recarbrio® ist bei pädiatrischen Patienten ab der Geburt angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern mit begrenzten Therapieoptionen	4.239,38 €-15.827,01 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; VAP: Beatmungsassoziierte 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 beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise 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 ^a	Kurz-bezeichnung			
A	Recarbrio® ist bei pädiatrischen Patienten ab der Geburt angezeigt zur Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)	Nicht zutreffend	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend
B	Recarbrio® ist bei pädiatrischen Patienten ab der Geburt angezeigt zur Behandlung der Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP oder VAP besteht oder vermutet wird	Nicht zutreffend	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend
C	Recarbrio® ist bei pädiatrischen Patienten ab der Geburt angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern mit begrenzten Therapieoptionen	Nicht zutreffend	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; VAP: Beatmungsassozierte 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®) zur Behandlung von Kindern.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dosierung und Anwendung

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

Die empfohlene Dosierung von Recarbrio® hängt von der Art der Infektion und der Nierenfunktion der Patienten ab. Zum besseren Verständnis und aus Gründen der Vollständigkeit werden ergänzend die Dosierungsschemata der Erwachsenen-Population dargestellt, für die bereits seit 2020 eine Zulassung in den Anwendungsgebieten besteht.

Tabelle 1-12: Empfohlene Dosen für erwachsene Patienten mit einer CrCl \geq 90 ml/min^{a,b}

Art der Infektion	Dosis von Recarbrio® (Imipenem/Cilastatin/ Relebactam)	Anwendungshäufigkeit	Infusionsdauer (Minuten)	Behandlungsdauer
Im Krankenhaus erworbene Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP) ^{b,c}	500 mg/500 mg/250 mg	Alle 6 Stunden	30	7 bis 14 Tage
Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei Patienten mit begrenzten Therapieoptionen ^b	500 mg/500 mg/250 mg	Alle 6 Stunden	30	Dauer entsprechend des Infektionsortes ^d

a: Gemäß Cockcroft-Gault-Formel.
b: 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 möglicherweise nicht ausreichend (siehe Abschnitt 4.4).
c: Einschließlich der Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP oder VAP, besteht oder vermutet wird.
d: z. B. beträgt die empfohlene Behandlungsdauer bei cIAI und cUTI 5 bis 10 Tage; die Behandlung kann bis zu 14 Tage andauern.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Empfohlene Dosen für pädiatrische Patienten mit einer normalen Nierenfunktion^a

Körpergewicht	Alter	Dosis von Recarbrio® (Imipenem/Cilastatin/ Relebactam)	Häufigkeit	Infusionszeit (Minuten)
≥ 30 kg	< 18 Jahre	500 mg/500 mg/250 mg	Alle 6 Stunden	30
2 kg bis < 30 kg	≥ 3 Monate bis < 18 Jahre	37,5 mg/kg (Imipenem 15 mg/kg, Cilastatin 15 mg/kg und Relebactam 7,5 mg/kg)	Alle 6 Stunden	60
	Ab Geburt bis < 3 Monate	37,5 mg/kg (Imipenem 15 mg/kg, Cilastatin 15 mg/kg und Relebactam 7,5 mg/kg)	Alle 8 Stunden	60

a: Gemessen anhand der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate, eGFR), berechnet mit der Bedside Schwartz-Formel.

Die empfohlene Behandlungsdauer für pädiatrische Patienten mit HAP/VAP ist dieselbe wie für Erwachsene. Für die Behandlung von Infektionen durch aerobe gram-negative Organismen bei pädiatrischen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen sollte die Behandlungsdauer nach Ermessen des Verschreibers festgelegt werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Pädiatrische Patienten mit einem Gewicht von mindestens 30 kg und einer eGFR von weniger als 90 ml/min/1,73 m² benötigen eine Dosisreduktion von Imipenem/Cilastatin/Relebactam, wie in Tabelle 1-14 angegeben. Imipenem/Cilastatin/Relebactam wird bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von weniger als 30 kg und Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen.

Tabelle 1-14: Empfohlene intravenöse Dosen für erwachsene Patienten mit einer CrCl < 90 ml/min und für pädiatrische Patienten (mit einem Gewicht von mindestens 30 kg) mit einer eGFR von < 90 ml/min/1,73 m²

Geschätzte Nierenfunktion (CrCl [ml/min] ^a oder eGFR [ml/min/1,73 m ²] ^b)	Empfohlene Dosis von Recarbrio® (Imipenem/Cilastatin/Relebactam) (mg) ^c
< 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 ^d	200/200/100

a: CrCl, berechnet nach Cockcroft-Gault-Formel für erwachsene Patienten.
b: eGFR, berechnet mit der Bedside Schwartz-Formel für pädiatrische Patienten mit einem Gewicht von ≥ 30 kg.
c: Intravenöse Anwendung. Siehe Tabelle 1-12 und Tabelle 1-13 für Infusionsdauer und Dosierungshäufigkeit.
d: Gabe im Anschluss an die Hämodialyse. Während der Hämodialyse werden Imipenem, Cilastatin und Relebactam aus dem Blutkreislauf entfernt.
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).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Erwachsene Patienten mit einer CrCl < 15 ml/min und pädiatrische Patienten (mit einem Gewicht von mindestens 30 kg) mit einer eGFR von weniger als 15 ml/min/1,73 m² sollten Imipenem/Cilastatin/Relebactam nur erhalten, wenn innerhalb von 48 Stunden eine Hämodialyse durchgeführt wird. Derzeit liegen keine ausreichenden Daten vor, um die Anwendung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam bei peritonealdialysepflichtigen Patienten zu empfehlen. Bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Imipenem/Cilastatin/Relebactam bei Kindern mit einem Gewicht von weniger als 30 kg mit Nierenfunktionsstörung, Kindern, mit einem Gewicht von weniger als 2 kg oder Frühgeborenen (Geburt vor der 37. Schwangerschaftswoche) sind nicht erwiesen.

Recarbrio[®] ist als trockenes Pulver in Durchstechflaschen als Einzeldosis erhältlich und muss vor der intravenösen Anwendung unter Einhaltung aseptischer Bedingungen rekonstituiert und verdünnt werden. Die Zubereitung der Lösung von Recarbrio[®] ist Abschnitt 6.6 der Fachinformation zu entnehmen. Verdünnte Lösungen sind unmittelbar zu verwenden. Die Zeitspanne zwischen dem Beginn der Rekonstitution und dem Ende der intravenösen Infusion sollte 2 Stunden nicht überschreiten.

Das Arzneimittel darf außer mit den in Abschnitt 6.6 der Fachinformation aufgeführten nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Zusätzlich darf Recarbrio[®] nur mit kompatiblen Infusionsbeuteln und kompatiblen Infusionsbesteckmaterialien verwendet werden, die unter Abschnitt 6.6 der Fachinformation gelistet sind.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Auftreten einer allergischen Reaktion auf Imipenem/Cilastatin/Relebactam muss die Behandlung mit Recarbrio sofort abgebrochen werden. Bei schwerwiegenden anaphylaktischen Reaktionen müssen sofort geeignete Notfallmaßnahmen ergriffen werden.

Die Leberfunktion sollte während der Behandlung mit Imipenem/Cilastatin/Relebactam aufgrund des Risikos einer Lebertoxizität engmaschig überwacht werden. Über zentralnervöse Nebenwirkungen wie Krampfanfälle, Verwirrheitszustände und myoklonische Aktivität wurde unter der Behandlung mit Imipenem/Cilastatin berichtet, insbesondere wenn die empfohlenen Dosen von Imipenem überschritten wurden. Diese Nebenwirkungen wurden am häufigsten bei Patienten mit ZNS-Erkrankungen (z. B. mit Hirnläsionen oder anamnestisch bekannten Krampfanfällen) und/oder mit einer eingeschränkten Nierenfunktion beschrieben. Besondere Aufmerksamkeit sollte auf neurologische Symptome oder Krampfanfälle bei Kindern mit bekannten Risikofaktoren für Anfälle oder unter gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die die Krampfschwelle senken, gerichtet werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam und Valproinsäure/Divalproex-Natrium wird nicht empfohlen. Bei Patienten, deren Krampfanfälle unter Valproinsäure oder Divalproex-Natrium gut kontrolliert sind, sollten andere Antibiotika als Carbapeneme für die Therapie von Infektionen erwogen werden. Wenn die Anwendung von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

diesem Arzneimittel erforderlich ist, sollte eine zusätzliche Behandlung mit Antikonvulsiva in Betracht gezogen werden.

Clostridioides-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD) wurde unter Imipenem/Cilastatin/Relebactam berichtet. Der Schweregrad der CDAD kann von einer leichten Diarrhö bis zu einer tödlich verlaufenden Kolitis reichen. Eine CDAD ist bei allen Patienten in Betracht zu ziehen, wenn bei ihnen Diarrhö während oder nach der Anwendung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam auftritt. Bei einer vermuteten oder bestätigten CDAD ist das Absetzen der Behandlung mit Imipenem/Cilastatin/Relebactam und die Anwendung einer spezifischen Behandlung gegen *C. difficile* in Betracht zu ziehen. Arzneimittel zur Hemmung der Peristaltik sollten nicht angewendet werden.

Im Falle einer Überdosis ist Recarbrio® abzusetzen; die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen und allgemeine unterstützende Behandlungsmaßnahmen sollten eingeleitet werden. Imipenem, Cilastatin und Relebactam können durch Hämodialyse entfernt werden. Es liegen keine klinischen Informationen zur Behandlung einer Überdosis mittels Hämodialyse vor.

Eine detaillierte Auflistung der kontraindizierten Arzneimittel sowie der Wechselwirkungen von Recarbrio® mit anderen Arzneimitteln sind der Fachinformation zu entnehmen.

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

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

Gemäß § 35a Abs. 1c SGB V und 5. Kapitel § 15a der VerfO wurde Recarbrio® mit dem Beschluss des G-BA vom 20.01.2022 der Status als Reserveantibiotikum bescheinigt. 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. Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam wurden im Mai 2022 für die Population der erwachsenen Patienten durch den G-BA festgelegt und im aktuellen Beschluss von Ceftazidim/Avibactam im Mai 2025 auch für pädiatrische Patienten bestätigt.

Abgabe ausschließlich an Kliniken

Zur strengen Überprüfung der zugrundeliegenden qualitätsgesicherten Maßnahmen wird Recarbrio® von der MSD Sharp & Dohme GmbH in Deutschland ausschließlich an Krankenhaus- und krankenhausesversorgende Apotheken abgegeben. Die Abgabe im ambulanten Sektor wird nicht beworben oder gefördert, wodurch ein rein stationärer Einsatz unter Berücksichtigung der folgenden qualitätsgesicherten Maßnahmen sichergestellt wird.

Notwendige Maßnahmen, die nur in Kliniken vorhanden sind

Neben dem ausschließlichen Verkauf des Produktes an Kliniken, erlauben zudem die logistisch notwendigen Maßnahmen für eine 3-4 mal tägliche parenterale Therapie von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Imipenem/Cilastatin/Relebactam über einen jeweiligen Zeitraum von 30 – 60 Minuten, je nach Körpergewicht und Alter der Patienten, kaum eine ambulante Anwendung.

Anforderungen für einen gezielten Einsatz bei nachgewiesenem oder hochgradigem Verdacht auf Resistenz

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

Auch ein Einsatz von Imipenem/Cilastatin/Relebactam soll nur unter strenger Indikationsstellung unter Berücksichtigung der o. g. Einschränkungen erfolgen. Entsprechend wird in Abschnitt 4.1 der Fachinformation auf die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika verwiesen.

Recarbrio® darf nur zur Behandlung von Infektionen angewendet werden, wenn bekannt ist, dass diese von Bakterien mit Sensibilität gegen Imipenem/Cilastatin/Relebactam verursacht werden. Eine Gabe ohne Erregernachweis sollte nur in Ausnahmefällen erfolgen. Ausnahmen können eine bekannte Resistenzproblematik in der behandelnden Klinik, ein ausbleibendes Therapieansprechen mit einem Standardantibiotikum bei schwerer Erkrankung und der starke Verdacht, dass diese von Bakterien mit Sensibilität gegen Imipenem/Cilastatin/Relebactam verursacht werden, sein. Sobald die Ergebnisse einer mikrobiologischen Kultur und Informationen zur Sensibilität des Erregers verfügbar sind, ist die kalkulierte Therapie, falls notwendig, max. 72 Stunden nach Behandlungsbeginn anzupassen.

Anforderung an die Qualifikation der behandelnden Ärzte und des ABS-Teams zur mikrobiologischen Beratung

Der Einsatz von Recarbrio® darf nur erfolgen, wenn vor Therapiebeginn mit Fachärzten aus der Infektiologie, Inneren Medizin, Mikrobiologie, Virologie oder Infektionsepidemiologie Rücksprache gehalten und eine gemeinschaftliche Einschätzung abgegeben wurde. Sollten in der behandelnden Klinik die oben genannten Facharztgruppen nicht verfügbar sein, muss die Gabe mit Fachärzten, die Erfahrungen auf dem Gebiet der MRE haben, vorab diskutiert werden.

Die enge Kooperation zwischen den Facharztgruppen dient als Grundlage für ein effektives hausinternes ABS. Dem ABS-Team sollen in Anlehnung an die aktuelle europäische und internationale Literatur mindestens ein Infektiologe, ein in Infektiologie weitergebildeter und/oder ABS-fortgebildeter klinisch tätiger Apotheker angehören. Idealerweise ist der für die mikrobiologische Diagnostik und klinisch mikrobiologische Beratung zuständige Facharzt und die für die Krankenhaushygiene lokal verantwortliche Person Teil des ABS-Teams.

Teilnahme von Behandlungseinrichtungen an Surveillance-Systemen

Vor dem Hintergrund eines gesteigerten Bewusstseins für die Problematik zunehmender Antibiotikaresistenzen und einem drohenden Verlust geeigneter Therapieoptionen für

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Infektionen sollen gemäß § 23 Abs. 4 des Infektionsschutzgesetzes alle Behandlungseinrichtungen, die Reserveantibiotika einsetzen, an den Surveillance-Systemen „Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance“ (AVS), „Antibiotika-Resistenz-Surveillance“ (ARS) und „Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch Integrierte Analyse“ (ARVIA) teilnehmen. Die Übermittlung der Daten wurde per G-BA Beschluss festgelegt und ist seit 2024 in Kraft.

Anwendung des Operationen- und Prozedurenschlüssels (OPS) für die Applikation von Reserveantibiotika

Zur Sicherstellung eines zielgerichteten Einsatzes von Reserveantibiotika wurde 2024 ein neuer OPS-Code speziell für die Verwendung von Reserveantibiotika erstellt. Mittels des OPS-Codes kann der Einsatz von verschiedenen Reserveantibiotika, gemäß der Definition einer offiziellen Liste, nachverfolgt werden. Somit kann der Einsatz besser dokumentiert und gewährleistet werden, dass die Verwendung eines Reserveantibiotikums an das Vorhandensein von Antibiotikaresistenzen geknüpft ist.