

„Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Imipenem/Cilastatin/Relebactam (Recarbrio®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 3 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)

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	13
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	14
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	31
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	34
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	38
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	45
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	47
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	55
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	55
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	57
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	59
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	60
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	63
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	65
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	66
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	67
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	69
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	69
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	80
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	80
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	81
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	82
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	85
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	85
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	87
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	88

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	89
3.6.1	Referenzliste für Abschnitt 3.6	90

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Die häufigsten bakteriellen Erreger bei Patient:innen mit im Krankenhaus erworbenen unteren Atemwegsinfektionen gemäß Punkt-Prävalenzerhebung des NRZ ^a	18
Tabelle 3-2: Klassifizierung multiresistenter Gram-negativer Erreger auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften bei Anwendung des EUCAST-Systems (NeoPäd) ..	21
Tabelle 3-3: Empfehlungen zu einer kalkulierten Therapie bei im Krankenhaus erworbenen Pneumonien bei erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen	27
Tabelle 3-4: Anzahl der Fälle der im Krankenhaus erworbenen Pneumonien - DADB	36
Tabelle 3-5: Anzahl der Fälle der im Krankenhaus erworbenen Pneumonien - InEK	37
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	39
Tabelle 3-7: Anzahl der Fälle der im Krankenhaus erworbenen Pneumonien in pädiatrischen GKV-Patient:innen	40
Tabelle 3-8: Anzahl der Fälle der im Krankenhaus erworbenen Pneumonien in pädiatrischen Patient:innen durch Infektionen mit multiresistenten Erregern, gegen die Imipenem/Cilastatin/Relebactam eingesetzt wird	42
Tabelle 3-9: Erwartete Fallzahlen in der pädiatrischen Population von im Krankenhaus erworbenen Pneumonien durch Infektionen mit multiresistenten Erregern deren Resistenzmechanismen durch Imipenem/Cilastatin/Relebactam abgedeckt werden, für die Jahre 2027 bis 2031	44
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	45
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	62
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	63
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	64
Tabelle 3-18: Empfohlene Dosen für erwachsene Patienten mit einer CrCl \geq 90 ml/min ^{a,b} ...	69
Tabelle 3-19: Empfohlene Dosen für pädiatrische Patienten mit einer normalen Nierenfunktion ^a	70

Tabelle 3-20: 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	70
Tabelle 3-21: Zubereitung der Lösung von Recarbrio zur intravenösen Anwendung bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten (mit einem Gewicht von mindestens 30 kg).....	73
Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	87
Tabelle 3-23: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	90

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Resistenzmechanismen von Antibiotika bei Gram-negativen Bakterien.....	23
Abbildung 2: Carbapenemasen bei Enterobacterales im zeitlichen Verlauf 2014 bis 2024	25
Abbildung 3: Übersicht Herleitung der Zielpopulation für im Krankenhaus erworbene Pneumonien bei pädiatrischen Patient:innen.....	40

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
2MRGN NeoPäd	Multiresistente Gram-negative Erreger von neonatologischen oder pädiatrischen Patient:innen mit Resistenz gegen zwei der vier Antibiotika-Gruppen
3MRGN	Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegen drei der vier Antibiotika-Gruppen
4MRGN	Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotika-Gruppen
A. baumannii	Acinetobacter baumannii
Abs.	Absatz
ABS	Antibiotic Stewardship
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AmpC	Ambler Klasse C Beta-Laktamase
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ARMM	Additional Risk Minimisation Measure
ARPEC	Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
ARVIA	Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch Integrierte Analyse
AVS	Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BLI	Beta-Laktamase-Inhibitor(en)
BM-DB	Benchmarking-Datenbank
CAP	Ambulant erworbene Pneumonie (Community-Acquired Pneumonia)
CDAD	Clostridioides-difficile-assoziierte Diarrhö
C. freundii	Citrobacter freundii
cIAI	Komplizierte intraabdominale Infektionen (Complicated Intra-Abdominal Infections)
COP	Kryptogen organisierende Pneumonie (Cryptogenic Organized Pneumonia)
CR	Carbapenem-resistent
CrCl	Kreatinin-Clearance (Creatinin-Clearance)

Abkürzung	Bedeutung
CRE	Carbapenem-resistente Enterobacterales
CTX	Cefotaxim
cUTI	Komplizierte Harnwegsinfektionen (Complicated Urinary Tract Infections)
DADB	Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DART	Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie
DEHP	Bis(2-ethylhexyl)phthalat
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DRG	Diagnosis Related Groups
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
E. cloacae	Enterobacter cloacae
E. coli	Escherichia coli
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESBL	Erweitertes Spektrum gegen-Beta-Laktamasen (Extended Spectrum Beta-Lactamases)
ESRD	Terminale Niereninsuffizienz (End Stage Renal Disease)
EU	Europäische Union
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
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.
EURD	European Union Reference Date
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-DRG	German Diagnosis Related Groups
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

Abkürzung	Bedeutung
	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)
I	Intermediär (sensibel bei erhöhter Exposition)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10)
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IMI	Imipenem
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
INR	International Normalised Ratio
IU	International Unit
K. aerogenes	Klebsiella aerogenes
KI	Konfidenzintervall
Klinik-EK	Klinik-Einkaufspreis
KPC	Klebsiella pneumoniae Carbapenemase
K. pneumoniae	Klebsiella pneumoniae
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
MAH	Zulassungsinhaber (Marketing Authorization Holder)
MexAB	Multidrug-Efflux-System AB
MexCD	Multidrug-Efflux-System CD
MexXY	Multidrug-Efflux-System XY
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MRE	Multiresistente Erreger
MRGN	Multiresistente Gram-negative Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MRSE	Methicillin-resistenter Staphylococcus epidermidis
NDM	Neu-Delhi-Metallo-Beta-Laktamase
NRZ	Nationales Referenzzentrum

Abkürzung	Bedeutung
OAT	Organo-Anion-Transporter
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OR	Odds Ratio
OXA	Oxacillin-hydrolysierende Beta-Laktamase
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
PDC	Pseudomonas induzierte (derived) Cephalosporinase
PE	Polyethylen
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.
P. mirabilis	Proteus mirabilis
PSUR	Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report)
PVC	Polyvinylchlorid
PZN	Pharmazentralnummer
R	Resistent
REL	Relebactam
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan (Risk-Management-Plan)
S	Sensibel
SARI	Surveillance der Antibiotika-Anwendung und bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen
SGB	Sozialgesetzbuch
S. marcescens	Serratia marcescens
spp.	Species pluralis
VAP	Beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator-Associated Pneumonia)
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
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
vHAP	Beatmungspflichtige, im Krankenhaus erworbene Pneumonie (Ventilated Hospital-Acquired Pneumonia)
VIM	Verona-Integron-Metallo-Beta-Laktamase
VPA	Valproinsäure (Valproic Acid)

Abkürzung	Bedeutung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentralnervensystem

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Mit dem Beschluss vom 20.01.2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Einstufung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam als Reserveantibiotikum bestätigt (1). Somit gilt der Zusatznutzen auch für die vorliegende Indikationserweiterung 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 demnach.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Nicht zutreffend.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Grundlage für die Informationen ist der Beschluss des G-BA zur Einstufung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam als Reserveantibiotikum und die dazugehörigen Tragenden Gründe (1, 2).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3

- SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Imipenem-Cilastatin-Relebactam. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8185/2022-01-20_AM-RL_Imipenem-Cilastatin-Relebactam_R-004_TrG.pdf. [Zugriff am: 17.10.2025]
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Imipenem-Cilastatin-Relebactam. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5238/2022-01-20_AM-RL_Imipenem-Cilastatin-Relebactam_R-004.pdf. [Zugriff am: 17.10.2025]

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die im Krankenhaus erworbene Pneumonie

Bei einer Pneumonie handelt es sich um eine Entzündung der unteren Atemwege, überwiegend der Alveolen, des Interstitiums und/oder der zuführenden Bronchien durch pathogene Erreger (1). Exogene Infektionsquellen für die Pneumonie umfassen die Umwelt (Luft, Wasser, Geräte und Fomite), sowie Kontakt mit anderen Patient:innen oder dem Gesundheitspersonal. Die Infektion ist häufig bakteriell, kann aber auch viral, durch Pilze oder Parasiten verursacht sein. Pneumonien können u. a. in ambulant erworbene Pneumonien (Community-Acquired Pneumonia, CAP) und nosokomiale, d. h. im Krankenhaus oder im Zuge einer medizinischen Behandlung erworbene Pneumonie unterteilt werden (2, 3). Die im Krankenhaus erworbene Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia, HAP) ist definiert als eine Pneumonie, die frühestens 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme auftritt und sich somit zum Zeitpunkt der Hospitalisierung noch nicht in der Inkubation befand (4). Sie entsteht in der Regel durch Aspiration kontaminierten oropharyngealen Sekrets, sowie seltener durch exogene Erreger oder hämatogene Streuung (1).

Pneumonien gehören mit ungefähr 20 % zu den häufigsten im Krankenhaus erworbenen Infektionen bei Erwachsenen (5, 6). Aktuelle Angaben für die pädiatrische Population liegen nicht vor. Ältere Publikationen geben für die pädiatrische Population eine Inzidenz von 16-29 % für im Krankenhaus erworbene Pneumonien an (7). Zudem bestehen deutliche Unterschiede zwischen den Krankenhausstationen. So wurden in einer prospektiven Studie in acht europäischen Ländern Infektionen der unteren Atemwege bei 13 % der Patient:innen auf der allgemeinen Kinderstation und bei 53 % der Patient:innen auf der pädiatrischen Intensivstation beschrieben (8). Pädiatrische Patient:innen mit einer angeborenen Fehlbildung oder einer schweren Grunderkrankung, wie z. B. zystischer Fibrose, sind mit einem erhöhten Risiko für eine HAP assoziiert (7, 9).

Ein besonderes Risiko zum Erwerb einer Pneumonie im Krankenhaus haben, sowohl in der erwachsenen als auch in der pädiatrischen Population, beatmete Patient:innen, wobei invasiv

beatmete Patient:innen ein höheres Risiko haben als nicht-invasiv beatmete Patient:innen. Tritt die Pneumonie ≥ 48 Stunden nach Beginn der Beatmung auf, spricht man von einer beatmungsassoziierten Pneumonie (Ventilator-Associated Pneumonia, VAP). Die Mehrzahl der Patient:innen erwirbt ihre Pneumonie in Abwesenheit invasiver Beatmung. Aufgrund einer Verschlechterung des klinischen Zustandes dieser Patient:innen kann es jedoch sekundär notwendig sein, dass diese Patient:innen beatmet werden (beatmungspflichtige, im Krankenhaus erworbene Pneumonie, Ventilated Hospital-Acquired Pneumonia, vHAP).

Die häufigsten Komplikationen einer HAP sind neben einer Bakteriämie und Sepsis, Atemstillstand, Pleuraergüsse, Nierenversagen und Empyeme. Patient:innen auf Intensivstationen sind dabei besonders gefährdet (10). Hierbei spielt auch die Wahrscheinlichkeit einer inadäquaten initialen antimikrobiellen Therapie bei Infektionen mit multiresistenten Erregern (MRE) eine wichtige Rolle (11).

Krankheitsbild einer im Krankenhaus erworbenen Pneumonie

Die Einwanderung von Pathogenen über die unteren Atemwege in die alveolären Kompartimente äußert sich in einer inflammatorischen Reaktion, welche die klinische Symptomatik bedingt (1). So kann die Inflammation zu lokalen Ventilations-/Perfusionsverteilungsstörungen führen, die eine manifestierte respiratorische Insuffizienz zur Folge haben kann. Plötzlich auftretendes Fieber $> 38,5$ °C, eine erhöhte Leukozytenanzahl oder purulentes Sekret weisen auf eine HAP hin (4). Häufige Symptome sind neben Fieber auch Husten, beschleunigte Atmung (Tachypnoe) und Atemnot (12). Bei kleinen Kindern kann sich die Erkrankung auch durch Dehydratation, Bauchschmerzen, Inaktivität, Vigilanzveränderungen, Nahrungsverweigerung, Erbrechen oder Durchfall äußern (13, 14).

Die Diagnose einer HAP bei pädiatrischen Patient:innen ist oft komplex und relevant für die Einleitung einer antimikrobiellen Therapie. Sie bedarf einer regelmäßigen Überprüfung insbesondere hinsichtlich möglicher Differentialdiagnosen (Atelektasen [Sekretverlegung], Herzinsuffizienz/Überwässerung, Lungenarterienembolien, alveoläre Hämorrhagie, interstitielle Lungenerkrankungen wie eine kryptogen organisierende Pneumonie [Cryptogenic Organized Pneumonia, COP] und Acute Respiratory Distress Syndrome [ARDS]). Alle Patient:innen mit HAP sollen auf das Vorliegen einer Sepsis untersucht werden (4). Bei einer Sepsis handelt es sich um eine akut lebensbedrohliche Organdysfunktion, hervorgerufen durch eine inadäquate Wirtsantwort auf eine Infektion, wobei Pneumonien – sowohl ambulant als auch im Krankenhaus erworben – die häufigste Ursache darstellen (15). Die Angaben zur Mortalität der schweren Sepsis im Kindesalter in den Industriestaaten mit hoher medizinischer Versorgung variieren zwischen 2,5 und 17,5 % (16).

Erregerspektrum und Diagnostik bei der Pneumonie

Die Intensivtherapie führt in den meisten Fällen innerhalb von 96 Stunden zu einer Veränderung der oropharyngealen Kolonisationsflora kritisch kranker Patient:innen. Hierbei wird die normale Flora durch nosokomiale Erreger, wie Gram-positive Staphylokokken und verschiedene Gram-negative Erreger, verdrängt (17).

Bei pädiatrischen Patient:innen stellen virale Infektionen die häufigste Ursache für eine HAP dar (7). Die Gesamtangaben zu den häufigsten Gram-negativen Erregern bei im Krankenhaus erworbenen Pneumonien bei Kindern und Erwachsenen sind laut Punkt-Prävalenzerhebung des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für Surveillance von nosokomialen Infektionen Erreger aus der Familie der Enterobacterales¹, wie *Klebsiella Species pluralis* (spp.), *Escherichia coli* (*E. coli*), *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*), *Serratia marcescens* (*S. marcescens*), *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*), sowie dem Nonfermenter *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) (siehe Tabelle 3-1) (19). Die Erregerverteilung bei Pneumonien zeigt nicht nur länderspezifische Unterschiede, sondern variiert auch regional und selbst innerhalb einzelner Einrichtungen, etwa zwischen verschiedenen Abteilungen desselben Krankenhauses. Da es sich bei nosokomialen Pneumonien jedoch um im Krankenhaus erworbene Infektionen handelt, bestehen hinsichtlich des Erregerspektrums nur geringe Unterschiede zwischen der erwachsenen und der pädiatrischen Population (4, 7, 20, 21). Zusätzlich ist zu beachten, dass bei einer im Krankenhaus erworbenen Pneumonie auch eine polymikrobielle Infektion vorliegen kann. So sind ca. 16 % aller VAP polymikrobiell (4).

Tabelle 3-1: Die häufigsten bakteriellen Erreger bei Patient:innen mit im Krankenhaus erworbenen unteren Atemwegsinfektionen gemäß Punkt-Prävalenzerhebung des NRZ^a

Spezies	Gramstatus	Anteil (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Positiv	18,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Negativ	12,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Negativ	11,2
<i>Escherichia coli</i>	Negativ	9,3
<i>Enterobacter cloacae</i>	Negativ	4,3
<i>Klebsiella oxytoca</i>	Negativ	3,4
<i>Proteus mirabilis</i>	Negativ	3,4
<i>Serratia marcescens</i>	Negativ	3,4

a: Der Einschluss der Patient:innen in die Punkt-Prävalenzerhebung erfolgte unabhängig vom Alter. Das Durchschnittsalter lag bei 44,7 Jahren. Getrennte Angaben für Patient:innen < 18 Jahre liegen nicht vor.
NRZ: Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen
Quelle: (19)

¹ Im Dokument wird durchgängig von Enterobacterales gesprochen, auch für den Fall, dass die zitierte Primärquelle von Enterobacteriaceae spricht. Dies hat folgenden Hintergrund: 2016 wurden aus der ursprünglichen taxonomischen Familie Enterobacteriaceae mehrere Gattungen herausgelöst und neuen Familien zugeordnet. So gehören die Gattungen *Morganella* und *Proteus* nicht weiter zur Familie der Enterobacteriaceae, sondern zur neu gegründeten Familie Morganellaceae. Die ebenfalls neu gegründete Ordnung der Enterobacterales umfasst sowohl die Enterobacteriaceae, Morganellaceae und weitere taxonomische Familien. Korrekterweise wird Enterobacterales nun verwendet, um alle ursprünglichen Mitglieder der Familie der Enterobacteriaceae einzuschließen. Auch diejenigen, die seit der Reorganisation 2016 nicht mehr zur Familie der Enterobacteriaceae gehören (18).

Mikrobiologische Diagnostik

Beim klinischen Verdacht auf eine im Krankenhaus erworbene Pneumonie ist eine mikrobiologische Diagnostik zur Ursachenabklärung indiziert. Die Probengewinnung zum Erregernachweis hat gemäß qualitätsgesicherter Anwendung vor Therapiebeginn zu erfolgen (22). Die Gewinnung von Trachealsekret oder bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit ist bei Kindern und Jugendlichen mit Therapieversagen, Immunsuppression oder -defizienz, pulmonaler oder neuromuskulärer Grunderkrankung oder maschineller Beatmung nach individueller Abwägung indiziert, wobei eine mögliche Kontamination aus den oberen Atemwegen berücksichtigt werden muss. Sputum spielt bei im Krankenhaus erworbener Pneumonie eine untergeordnete Rolle, kann aber bei Kindern ab etwa vier Jahren gewonnen werden; gelingt die spontane Expektoration nicht, kann eine Induktion mit hypertoner Kochsalzlösung (z. B. 10 % für 2 Minuten) versucht werden (13). Zur Diagnose einer potenziellen Bakteriämie wird als Goldstandard die Entnahme von Blutkulturen weiterhin empfohlen, da diese eine wichtige Rolle bei der Therapiesteuerung und zur Aufdeckung potenzieller extrapulmonaler Infektionsquellen spielen (4). Um eine Kontamination und Fehlinterpretation der Blutkulturbefunde zu vermeiden, ist auf eine Leitlinien-gerechte Blutkulturentnahme und Bearbeitung zu achten. Die Kontaminationsrate bei Leitlinien-korrektur Blutkulturentnahme liegt dabei bei < 3 % (23, 24).

Im Rahmen der Verarbeitung der Proben wird zur Validierung zunächst eine Gramfärbung durchgeführt und das Material anschließend auf unterschiedlichen Kulturmedien, die ein Wachstum der zu erwartenden Erreger zulassen, ausgestrichen. Nach erfolgreicher Anzucht und erfolgreicher Vereinzlung des Erregers erfolgt im Allgemeinen über eine in vitro-Resistenztestung die Bestimmung, ob ein Erreger empfindlich oder resistent gegenüber verschiedenen Antiinfektiva ist. Die Befundung erfolgt durch die Erstellung eines Antibiogramms (1). Die Ergebnisse der Sensibilitätstestung können im Antibiogramm entweder in qualitativer oder quantitativer Form erfolgen. Bei der qualitativen Bestimmung wird angezeigt, ob bei dem jeweiligen Antibiotikum auf Basis der in vitro-Testung davon auszugehen ist, die Infektion mit dem getesteten Erreger in vivo erfolgreich zu behandeln. Die Ausgabe erfolgt in diesem Fall in den Kategorien S (sensibel bei Standarddosierungsschema), I (sensibel bei erhöhter Exposition) und R (resistent) (25). Ausschlaggebend für die Kategorisierung ist der individuelle klinische Grenzwert, der für das Antibiotikum gegen die jeweilige Erregerspezies als empfindlich gilt. Diese sogenannten Clinical Breakpoints werden für Europa von dem European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) auf Basis von epidemiologischen Erregereigenschaften und Pharmakokinetik/Pharmakodynamik-Daten aus klinischen Studien für das jeweilige Antibiotikum festgelegt (26). Für die Bewertung der klinischen Wirksamkeit erfolgt in vitro die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK), also die Konzentration, bei der die Vermehrung des Erregers gerade noch inhibiert wird. Liegt die MHK unterhalb des Breakpoints, ist die in vivo-Wirksamkeit des Antibiotikums zur Therapie der Infektion wahrscheinlich. Wenn die MHK dagegen oberhalb des Grenzwertes liegt, wird der jeweilige Erreger als resistent gegenüber dem jeweiligen Antibiotikum gewertet. Für einige Antibiotika, für die bspw. unterschiedliche Dosierungsregime existieren, ist zusätzlich ein I-Bereich definiert. Der mit „I“ kategorisierte Erreger hat eine verringerte Sensibilität gegenüber dem Antibiotikum, sodass eine erfolgreiche

Behandlung nur bei einer erhöhten Exposition, bspw. einer Erhöhung der Dosisstärke oder einer Verkürzung des Dosisintervalls, erwartet werden kann.

Die rein qualitative Ausgabe der Kategorien S, I und R kann im Antibiogramm durch die Angabe der MHK ergänzt sein. Diese quantitative Angabe kann Experten zusätzlich bei der Auswahl der adäquaten Behandlungsoption unterstützen (27-29).

Aufgrund des Zeitbedarfs der Erregerdiagnostik wird in der frühen Behandlungsphase initial eine kalkulierte antimikrobielle Therapie mit einem Standardantibiotikum (ohne Reservestatus) ohne Kenntnis des Erregers ausgewählt. Dabei wird versucht das angenommene Erregerspektrum bestmöglich abzudecken (4). Der Einsatz eines Reserveantibiotikums kommt in diesem Fall nicht in Betracht und erfolgt grundsätzlich nur gemäß qualitätsgesicherter Anwendung nach Vorlage eines bestätigten Antibiogramms (siehe Abschnitt 3.4.5) (22).

Multiresistente Erreger

Infektionen durch MRE stellen eine weltweite, große Herausforderung dar. Insbesondere bei Gram-negativen Erregern konnte innerhalb der letzten 20 Jahre ein deutlicher Anstieg der Resistenzraten gegenüber den wichtigsten Antibiotika-Klassen, wie Kombinationen von Penicillinen mit Beta-Laktamase-Inhibitoren (BLI), Cephalosporinen, Carbapenemen und Fluorchinolonen beobachtet werden.

Der Stellenwert dieser Antibiotika-Klassen für das deutsche Versorgungssystem wird u. a. anhand der in der Studie Surveillance der Antibiotika-Anwendung und bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen (SARI) untersuchten Verbrauchszahlen deutlich, wenngleich pädiatrische Intensivstationen in dieser Studie ausgeschlossen wurden. Penicillin/BLI-Kombinationen, Cephalosporine, Carbapeneme und Fluorchinolone machen mehr als die Hälfte (54 %) des gesamten parenteralen Antibiotika-Verbrauchs auf Intensivstationen aus (30).

Eine im Jahr 2012 weltweit angelegte Punktprävalenzstudie speziell zur Untersuchung der Verbrauchszahlen von Antibiotika bei pädiatrischen Patient:innen (Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children, ARPEC), an der u. a. 174 europäische Kliniken inkl. neun deutsche Kliniken beteiligt waren, zeigte, dass auch bei Kindern unter einem Monat Penicillin/BLI-Kombinationen und 3. Generations-Cephalosporine zu den Top 3 der eingesetzten Antibiotika gehören. Bei Kindern > 3 Monate kommen insbesondere Aminoglykoside, Penicilline und Glykopeptide zum Einsatz (31).

Erreger mit Resistenzen gegenüber diesen vier zentralen Antibiotika-Klassen, Penicillin und BLI, Cephalosporine, Carbapeneme und Fluorchinolone, stellen nicht nur hinsichtlich der eingeschränkten Therapieoptionen, sondern auch wegen der potenziellen Übertragbarkeit auf weitere Patient:innen, eine Herausforderung für die Infektionskontrolle dar, bspw. durch Isolationsmaßnahmen. Besondere Bedeutung haben hierbei sogenannte Plasmid-kodierte Resistenzen, da diese nicht nur innerhalb einer Spezies weitergegeben werden, sondern sich horizontal zwischen unterschiedlichen Gram-negativen Erregern ausbreiten können (32).

Dieser zweifachen Herausforderung versucht die Klassifikation für multiresistente Gram-negative Erreger (MRGN) gerecht zu werden, die von der zum Robert Koch-Institut (RKI) gehörenden Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) entwickelt wurde. Auch anhand dieser Klassifikation wird die Bedeutung der vier oben genannten Antibiotika-Klassen deutlich. Zur Definition der Multiresistenz nach der MRGN-Klassifikation wurden Leitsubstanzen aus den vier genannten Antibiotika-Klassen definiert (Piperacillin, Cefotaxim/Ceftazidim/Cefepim, Imipenem/Meropenem, Ciprofloxacin) (33).

Bei pädiatrischen Patient:innen liegt zusätzlich eine Sonderkonstellation vor, aufgrund dessen die KRINKO eine weitere Klassifikation speziell für neonatologische und pädiatrische Patient:innen entwickelt hat (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Klassifizierung multiresistenter Gram-negativer Erreger auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften bei Anwendung des EUCAST-Systems (NeoPäd)

Antibiotika-Gruppe	Leitsubstanz	Enterobacterales/ Acinetobacter baumannii			Pseudomonas aeruginosa		
		2MRGN NeoPäd	3MRGN	4MRGN	2MRGN NeoPäd	3MRGN	4MRGN
Acylureido-penicilline	Piperacillin	R ^a	R	R	R ^a	Nur eine der vier Antibiotika-Gruppen sensibel	R
Cephalosporine der Gruppe 3/4	Cefotaxim oder Ceftazidim und/oder Cefepim ^b	R	R	R	R		R
Carbapeneme	Imipenem oder Meropenem	S	S	R	S		R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	S	R	R	S		R

a: Auch als „intermediär“ sensibel ausgewiesene Isolate sind wie resistente Isolate („R“) zu bewerten.
b: Neben Cefotaxim als Leitsubstanz für Pseudomonas aeruginosa

2MRGN NeoPäd: Multiresistente Gram-negative Erreger von neonatologischen oder pädiatrischen Patient:innen mit Resistenz gegen zwei der vier Antibiotika-Gruppen; 3MRGN: Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegen drei der vier Antibiotika-Gruppen; 4MRGN: Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotika-Gruppen; EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; R: Resistent oder intermediär empfindlich; S: Sensibel

Quellen: adaptiert nach (33, 34)

Bedingt durch die potenziell toxischen Nebenwirkungen auf den unreifen Gelenkknorpel und der damit verbundenen eingeschränkten Zulassung im Bereich Pädiatrie ist der Einsatz von Fluorchinolonen bei pädiatrischen Patient:innen nur sehr limitiert möglich (35). Diese begrenzte Verwendungsmöglichkeit führt dazu, dass bereits bei einem 2MRGN die Notwendigkeit bestehen kann, auf ein Carbapenem zurückzugreifen. So liegt bei einer Resistenz gegenüber Piperacillin und 3./4. Generations-Cephalosporinen - aufgrund mangelnder Therapieoptionen - bereits eine besondere Keimsituation mit 2MRGN NeoPäd vor

(34). Der 2MRGN NeoPäd ist der in der stationären Pädiatrie und Neonatologie am häufigsten nachgewiesene Gram-negative Erreger (36).

Diese rein phänotypische Klassifikation der Erreger lässt allerdings keinen Rückschluss auf den jeweiligen Resistenzmechanismus zu und es lassen sich daher auch vor dem Hintergrund der Vielzahl an Resistenzmechanismen nur eingeschränkt Therapieoptionen aus der MRGN-Klassifikation ableiten.

Da 3MRGN-Enterobacterales und -Acinetobacter gegenüber drei der vier wichtigsten Leitsubstanzen der Antibiotika-Klassen resistent sind, während sie gegenüber den Carbapenemen sensibel sind, kann man bei Infektionen durch Enterobacterales und Acinetobacter mit dem 3MRGN-Phänotyp eine Carbapenem-Pflicht ableiten. Eine Therapie dieser Erreger mit Piperacillin/Tazobactam wird kontrovers diskutiert und kommt laut Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. (PEG) in Frage, wenn der Erreger in der in vitro-Testung sensibel getestet wird (28, 33).

Während Carbapenem-resistente Enterobacterales immer als 4MRGN definiert sind, ist dies für *P. aeruginosa* sowohl durch die Variabilität seiner Resistenzmechanismen als auch durch die durch diese Erreger relativ leicht zu erwerbende Carbapenem-Resistenz nicht der Fall. Die 3MRGN-Klassifikation bedeutet für Pseudomonaden daher, dass eine der vier Leitsubstanzen noch wirksam ist, während 4MRGN-Pseudomonaden mindestens gegen diese vier Leitsubstanzen resistent sind. Möglicherweise ebenfalls vorhandene Resistenzen, bspw. gegenüber Aminoglykosiden, werden durch die 4MRGN-Klassifikation nicht berücksichtigt (33, 37). Während sich für Enterobacterales aus der MRGN-Klassifikation die Wirksamkeit einer Therapie mit Carbapenemen ableiten lässt, ist die jeweilige therapeutische Entscheidung bei multiresistenten *P. aeruginosa* immer abhängig vom individuellen Phänotyp des Isolates.

Die Resistenzen und die eingeschränkte Zulassung einiger Medikamente im Bereich der besonders vulnerablen Population der pädiatrischen Patient:innen verdeutlichen nochmal eindrücklich die Notwendigkeit zur Entwicklung und Zulassung neuer Antibiotika mit gutem Sicherheitsprofil.

Überblick über Resistenzmechanismen Gram-negativer Keime

Zumeist sind Resistenzen Gram-negativer Erreger bedingt durch die Aktivität von Beta-Laktamasen, Effluxpumpen, den Verlust oder die Mutation von Porinproteinen, sowie Veränderungen der Zielstruktur (siehe Abbildung 1) (38, 39).

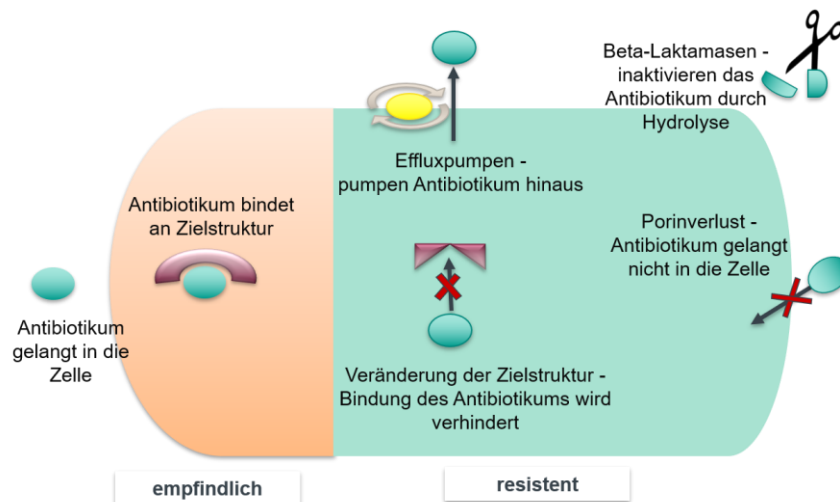


Abbildung 1: Resistenzmechanismen von Antibiotika bei Gram-negativen Bakterien

Quelle: Abbildung modifiziert von MSD nach (38)

Resistenzmechanismen bei Enterobacterales (Escherichia coli/Klebsiella pneumoniae)

Bei den Erregern der Spezies *E. coli* und *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) handelt es sich in Deutschland bei den nachgewiesenen Beta-Laktamasen meist um Extended-Spectrum-Beta-Laktamasen (ESBL) vom Typ Cefotaxim (CTX)-M. Seltener werden Plasmid-kodierte oder überexprimierte chromosomal kodierte Beta-Laktamasen der Ambler-Klasse C (AmpC)-Enzyme) gefunden. Letztere sind bei anderen Vertretern der Enterobacterales, die auch zu typischen Erregern der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie zählen, wie *S. marcescens* oder *Enterobacter* spp, deutlich häufiger. Teilweise sind ESBL-produzierende Erreger nach Ergebnis der in vitro-Testung noch sensibel gegenüber Piperacillin/Tazobactam. Eine prospektive, randomisierte Studie untersuchte den Stellenwert von Piperacillin/Tazobactam vs. Meropenem bei Patient:innen mit Blutstrominfektionen durch Erreger mit ESBL-Phänotyp (Ceftriaxon-Resistenz). Diese Studie konnte die Nichtunterlegenheit bezüglich des primären Studienendpunktes (30-Tage Letalität) von Piperacillin/Tazobactam vs. Meropenem nicht belegen. Dies unterstreicht den Stellenwert der Carbapeneme in der Therapie von Infektionen durch diese Erreger (40).

Treten ESBL- oder AmpC-Enzyme in Kombination mit einem Porinverlust auf, kann dies durch die verringerten Antibiotika-Konzentrationen auch zu einer Resistenz des Erregers gegen Carbapeneme führen. Außerdem können besonders potente Beta-Laktamasen, sogenannte Carbapenemasen, auch Carbapeneme hydrolysieren und diese so inaktivieren. Carbapenemase-bildende Enterobacterales tragen häufig zusätzlich auch Gene für ESBL- oder AmpC-Enzyme. Unabhängig von den zugrundeliegenden Resistenzmechanismen werden diese Carbapenem-resistenten Enterobacterales nach KRINKO-Klassifikation als 4MRGN bezeichnet. Oftmals beschränkt sich die Resistenz dieser Erreger hierbei nicht auf die vier Klassen der Leitantibiotika, sodass unter den 4MRGN auch sogenannte panresistente Keime zu finden sind (33, 41-43). Carbapenem-resistente Enterobacterales sind in Deutschland mit 0,1 bis 1,5 % der Isolate eine absolute Rarität (44).

Resistenzmechanismen von Pseudomonas aeruginosa

Erreger der Spezies *P. aeruginosa* sind intrinsisch gegen eine Vielzahl von Antibiotika resistent (43, 45). Häufig gibt es eine Kombination mehrerer Resistenzmechanismen, z. B. die erhöhte Expression von Effluxpumpen (MexAB-OprM, MexXY und MexCD-OprJ) und die Überexpression chromosomaler AmpC. Verstärkte Expression dieser Resistenzmechanismen, die auch unter Therapie auftreten können, sind häufig auch Basis für zusätzliche Resistenzen gegenüber Antibiotika, gegen die *P. aeruginosa* natürlicherweise sensibel ist. Des Weiteren können bereits Punktmutationen in den Porinproteinen (insbesondere Porinproteine vom Typ D [OprD]), die bspw. die bevorzugte Eintrittspforte für Carbapeneme darstellen, zu Resistenzen führen (43, 45). Carbapenemase-bildende Isolate sind mit ca. 30 % unter den Carbapenem-resistenten *P. aeruginosa* vergleichsweise selten, jedoch ist auch hier eine leichte Zunahme zu beobachten (46).

Prävalenz von Carbapenemasen in Deutschland

Die umfangreichsten deutschen Daten zur Verteilung von Carbapenemase-produzierenden Bakterien als Ursache für jene Resistenz liefert das NRZ für Gram-negative Krankenhauserreger. Dieses bietet zur Abklärung des Verdachts auf Carbapenemasen bei Enterobacterales, *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) und *Pseudomonas* eine Detektion von Carbapenemasen an. Allerdings sind keine Daten speziell für die pädiatrische Population verfügbar.

Die häufigsten Spezies – nach Abzug der Duplikate – unter den Einsendungen im Jahr 2024 waren *K. pneumoniae* (n = 2.637), *P. aeruginosa* (n = 1.957), *E. coli* (n = 1.592), *Enterobacter hormaechei* (n = 573), *Klebsiella aerogenes* (*K. aerogenes*) (n = 436), *Citrobacter freundii* (*C. freundii*) (n = 406), *A. baumannii* (n = 403) sowie weitere Spezies des *E. cloacae*-Komplexes (n = 194). Unter den Einsendungen war der Anteil der Carbapenemase-Produzenten mit 95 % bei *A. baumannii* am höchsten, bei *P. aeruginosa* lag der Anteil bei 29,8 %. Bei den meisten Enterobacterales Spezies (mit Ausnahme von *K. aerogenes* [6,7 %]) lag der Anteil der Carbapenemase-Produzenten zwischen 51-88 %. Die Daten des NRZ zeigen hierbei ein für Deutschland vielfältiges Bild unterschiedlicher Carbapenemasen. Insgesamt konnten bei den untersuchten Enterobacterales im Jahr 2024 mehr als 43 unterschiedliche Carbapenemasen bzw. Carbapenemase-Kombinationen nachgewiesen werden. Die häufigste unter den Enterobacterales nachgewiesene Carbapenemase war vom Typ Oxacillin-hydrolysierende Beta-Laktamase (OXA)-48, gefolgt von der Metallo-Beta-Laktamase vom Typ Neu-Delhi-Metallo-Beta-Laktamase (NDM)-1 und 5 und der *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC)-2 (siehe Abbildung 2) (46).

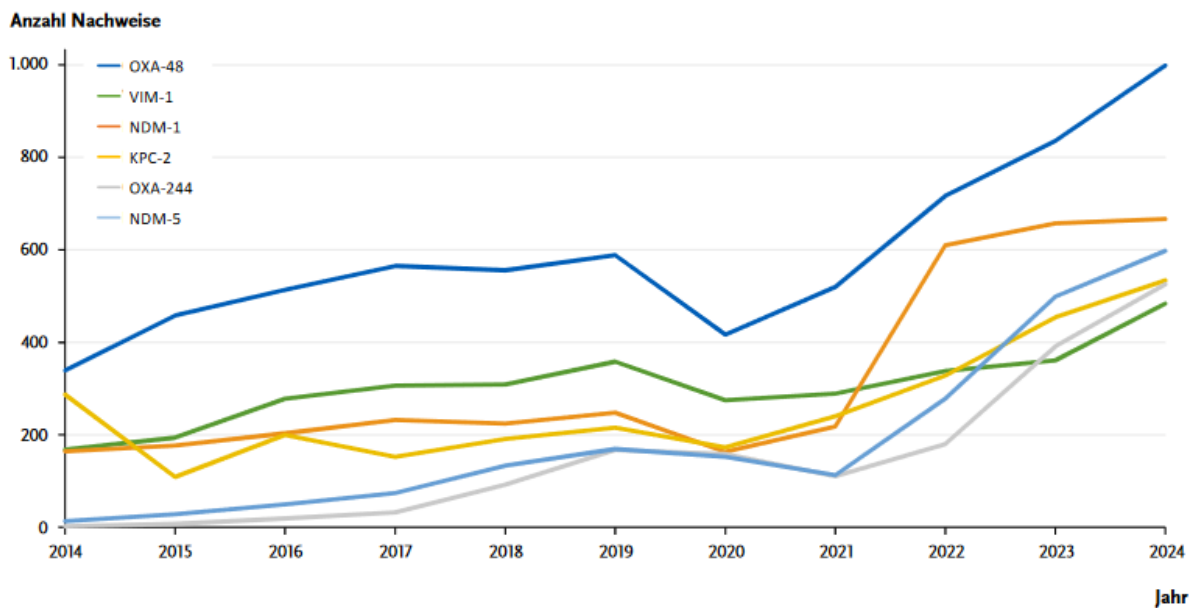


Abbildung 2: Carbapenemasen bei Enterobacterales im zeitlichen Verlauf 2014 bis 2024

KPC: *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase; NDM: Neu-Delhi-Metallo-Beta-Laktamase; OXA: Oxacillin-hydrolysierende Beta-Laktamase; VIM: Verona-Integron-Metallo-Beta-Laktamase

Quelle: (46)

Die Anzahl der KPC-2-Nachweise in den letzten Jahren ist steigend (173 im Jahr 2020, 534 im Jahr 2024 (46, 47)). Enzyme vom Typ KPC-3 wurden 2024 in 255 Isolaten nachgewiesen. Zumeist ließen sich die KPC-Enzyme in Vertretern der Spezies *K. pneumoniae* finden. Allerdings wurden auch in Isolaten von *E. coli*, *C. freundii* und anderen Enterobacterales KPC-2- und KPC-3-Enzyme nachgewiesen. Bei den Pseudomonaden waren Carbapenemasen unter den eingesendeten Isolaten mit verringerter Carbapenem-Empfindlichkeit zwar selten, wenn sie nachgewiesen werden konnten, handelte es sich aber fast immer um Metallo-Beta-Laktamasen, zumeist vom Typ Verona-Integron-Metallo-Beta-Laktamase (VIM)-2 ($n = 326$) (46). Bei Pseudomonaden führen häufig andere Resistenzmechanismen, wie eine verminderte Permeabilität für Antibiotika, Effluxpumpen, sowie AmpC-Beta-Laktamasen und Kombinationen dieser Mechanismen zu einer verringerten Sensibilität bzw. Resistenz gegenüber Carbapenemen (41). Bei den eingesendeten Isolaten von *A. baumannii* wurden zumeist OXA-23 ($n = 247$), sowie OXA-72 ($n = 101$), NDM-1 ($n = 37$) und OXA-58 ($n = 12$) nachgewiesen (46).

Antibiotika-Auswahl und Therapie in der klinischen Praxis

Generell muss bei der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie zwischen kalkulierter und gezielter antibiotischer Therapie unterschieden werden. Unter einer kalkulierten Antibiotika-Therapie versteht man die Behandlung mit einem Standardantibiotikum (ohne Reservestatus), bevor bzw. ohne dass ein Antibiogramm vorliegt. Hierbei wird versucht, das angenommene Erregerspektrum bestmöglich abzudecken (4). Dabei sollten sowohl patientenbezogene als auch krankenhausspezifische Faktoren berücksichtigt werden (7). Ein Reserveantibiotikum wie Imipenem/Cilastatin/Relebactam wird gemäß der qualitätsgesicherten Anwendung in der Regel

nicht als Teil der kalkulierten Therapie angewendet und kommt nur in besonderen Ausnahmefällen zum Einsatz (22). Reserveantibiotika werden im Rahmen einer gezielten Therapie und erst nach Bestätigung des Antibiotogramms eingesetzt (mindestens 24 Stunden nach Entnahme einer Probe). Vor der Anwendung ist grundsätzlich der ursächliche Erreger sowie eine Erregersensibilität über eine mikrobiologische Diagnostik von geeignetem klinischem Material nachzuweisen (22).

Aufgrund der Komplexität der Entscheidung soll dem behandelnden medizinischen Fachpersonal ein Expertenteam für die rationale Antibiotika-Therapie, das sogenannte Antibiotic Stewardship (ABS)-Team, unterstützend zur Verfügung stehen. Die Entscheidung, welche kalkulierte Therapie bzw. im Falle einer Re-Evaluation welche gezielte Therapie, angemessen ist und welches Antibiotikum mit welcher Dosierung und Therapiedauer eingesetzt werden soll, sollte laut S3-Leitlinie zum rationalen Antibiotika-Einsatz auf einer gemeinschaftlichen Einschätzung des behandelnden medizinischen Fachpersonals und des ABS-Teams basieren (48, 49). Genauere Angaben zu den Aufgaben des ABS-Teams und der Zusammenarbeit innerhalb der Kliniken sind dem Abschnitt 3.4.5 zu entnehmen.

Kalkulierte Antibiotika-Therapie

Ein rechtzeitiger Beginn einer kalkulierten Therapie ist entscheidend, um Morbidität und Mortalität zu verringern (50). Die Verzögerung der Verabreichung einer antimikrobiellen Therapie bei Patient:innen mit Verdacht auf eine Infektion erhöht die Wahrscheinlichkeit eines septischen Schocks (51). Die Behandlung sollte die wahrscheinlichsten Erreger abdecken.

Eine spezifische Leitlinie für die Behandlung von im Krankenhaus erworbenen Pneumonien bei Kindern und Jugendlichen ist aktuell nicht verfügbar. Die nachfolgenden Empfehlungen beruhen deshalb auf den Angaben der S3-Leitlinie zur Therapie erwachsener Patient:innen mit HAP, der S2k-Leitlinie für eine kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen sowie der S2k-Leitlinie zum Management ambulant erworbener Pneumonien bei Kindern und Jugendlichen (4, 13, 28). Ergänzt werden die Angaben mit weiterführender Literatur.

Häufig wird bei der Behandlung von sowohl erwachsenen als auch pädiatrischen Patient:innen mit einer im Krankenhaus erworbenen Pneumonie initial eine Kombination aus einem Aminopenicillin + BLI oder Cephalosporine gewählt, um eine möglichst breite Abdeckung gegen Gram-positive, Gram-negative und anaerobe Erreger zu gewährleisten (13). Patient:innen mit einem erhöhtem Risiko für resistente Erreger sollen Piperacillin/Tazobactam, Cefepim oder Meropenem erhalten. Kombinationspartner sind Pseudomonas-wirksame Fluorchinolone, Fosfomycin oder Aminoglykoside, wobei Fluorchinolone für die Behandlung von pädiatrischen Patient:innen nur eingeschränkt empfohlen werden (4, 35).

Die Tabelle 3-3 fasst die aktuellen Empfehlungen zu einer kalkulierten Therapie von im Krankenhaus erworbenen Pneumonien bei Erwachsenen zusammen. Für Kinder und Jugendliche stehen, aufgrund der begrenzten Zulassung einiger Wirkstoffe, grundsätzlich weniger Therapieoptionen zur Verfügung.

Tabelle 3-3: Empfehlungen zu einer kalkulierten Therapie bei im Krankenhaus erworbenen Pneumonien bei erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen

Patient:innen OHNE septischem Schock	
OHNE erhöhtem Risiko für MRE	MIT erhöhtem Risiko für MRE
Aminopenicillin/BLI	Pseudomonas-wirksames Beta-Laktam
Ampicillin/Sulbactam	Piperacillin/Tazobactam ^a
Amoxicillin/Clavulansäure	ODER
ODER	Cefepim
Cephalosporin Gr. 3a	ODER
Ceftriaxon	Meropenem ^b
Cefotaxim	
ODER	
Fluorchinolon	
Moxifloxacin ^c	
Levofloxacin ^c	
Patient:innen MIT septischem Schock	
OHNE weiterem Risikofaktor für MRE	MIT weiterem Risikofaktor für MRE
Monotherapie	Kombinationstherapie
Carbapenem	Pseudomonas-wirksames Beta-Laktam
Meropenem ^b	PLUS
	Pseudomonas-wirksames Fluorchinolon
	Ciprofloxacin
	Levofloxacin ^c
	ODER
	Aminoglykosid
	Tobramycin
	ODER
Fosfomycin	

Bei MRSA-Verdacht PLUS
Glykopeptid
Vancomycin
ODER
Oxazolidinon
Linezolid ^c
Hinweis: Sofern nicht abweichend angegeben, sind alle aufgeführten Wirkstoffe sowohl für pädiatrische als auch erwachsene Patient:innen zugelassen. a: Zugelassen für Kinder ab 2 Jahren b: Zugelassen für Kinder ab 3 Monate c: Nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen zugelassen BLI: Beta-Laktamase-Inhibitor; MRE: Multiresistente Erreger; MRSA: Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus Quelle: Tabelle nach (4)

Gezielte Antibiotika-Therapie

Eine gezielte antibiotische Therapie soll begonnen werden, sobald ein spezifischer Erreger identifiziert ist. Im Rahmen der gezielten Therapie können bei fehlenden Therapiealternativen auch Reserveantibiotika wie Imipenem/Relebactam/Cilastatin eingesetzt werden. Zur gezielten Therapie werden nachfolgend erregerspezifische Therapieempfehlungen gegeben:

ESBL-Stämme: Carbapeneme gelten als wirksam und stellen die erste Wahl der Behandlung dar (4, 28, 52). Eine Behandlung mit Imipenem ist für Kinder und Jugendliche ≥ 1 Jahr zugelassen, eine Behandlung mit Meropenem für Patient:innen ab 3 Monaten (53, 54).

Pseudomonas aeruginosa: Hier stellen Ceftazidim, Cefepim, Piperacillin, Imipenem, Meropenem und Ciprofloxacin wirksame Therapieoptionen dar. Liegt eine Resistenz gegen alle diese Optionen vor, war bislang Colistin Mittel der Wahl. Neue Studien und Meta-Analysen belegen allerdings, dass neue Beta-Laktame bzw. Beta-Laktam/Beta-Laktamase-Inhibitoren (Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim/Avibactam, Cefiderocol, Imipenem/Cilastatin/Relebactam) einer Behandlung mit Colistin hinsichtlich Nephrotoxizität und Therapieversagen vorzuziehen sind (4). Auch in der aktuellen Infectious Diseases Society of America (IDSA)-Leitlinie werden die neuen Beta-Laktame in Abhängigkeit von der Resistenztestung gegenüber Colistin favorisiert (52). Im Einzelfall (schwere Infektion) kann eine Kombinationstherapie von einem Pseudomonas-wirksamen Beta-Laktam-Antibiotikum mit einem Aminoglykosid (Gentamicin, Tobramycin, Amikacin) oder einem Fluorchinolon wie Ciprofloxacin in Erwägung gezogen werden. Eine Überlegenheit gegenüber einer Monotherapie konnte bislang allerdings noch nicht sicher belegt werden (4, 28).

CRE-Stämme: Bei Carbapenem-resistenten Enterobacterales (CRE) kommen verstärkt neue Beta-Laktam-Antibiotika (Meropenem/Vaborbactam, Ceftazidim/Avibactam, Imipenem/Cilastatin/Relebactam, Cefiderocol) zum Einsatz (4, 52). Diese wirken jedoch nur gegen bestimmte Resistenzmechanismen und meist nicht gegen Metallo-Beta-Laktamasen (z. B. VIM, NDM) – mit Ausnahme von Cefiderocol, welches allerdings nicht für die

Behandlung von pädiatrischen Patient:innen zugelassen ist (55). Sie gelten als Reserveantibiotika und dürfen nur gezielt nach Antibiogramm und Rücksprache mit Expert:innen eingesetzt werden. Leitlinien empfehlen ihren Einsatz je nach Erregermechanismus und bevorzugen sie gegenüber Colistin wegen geringerer Nephrotoxizität. Studien zeigen zudem bessere Ergebnisse mit Meropenem/Vaborbactam im Vergleich zu Colistin-basierten Therapien (4).

Acinetobacter baumannii: Aufgrund der sehr unterschiedlichen Resistenzmuster sollte die Behandlung entsprechend dem Antibiogramm erfolgen. Häufig sind die Isolate gegen Ampicillin/Sulbactam, Carbapeneme oder Tigecyclin sensibel. Tigecyclin ist allerdings erst für Kinder ab 8 Jahren zugelassen (56). Bei einer Resistenz gegenüber Carbapenem sollte Colistin eingesetzt werden, wobei die Entscheidung, ob als Monotherapie oder in Kombination mit einem weiteren wirksamen Antibiotika, auf Basis der aktuellen Studienlage nicht abschließend geklärt ist (4).

Fazit

Die Behandlung einer im Krankenhaus erworbenen Pneumonie erfordert eine differenzierte und strukturierte Herangehensweise, wobei zwischen kalkulierter und gezielter Antibiotika-Therapie unterschieden werden muss. Eine kalkulierte Therapie muss frühzeitig und unter Berücksichtigung krankenhausspezifischer und patientenbezogener Faktoren erfolgen, um das vermutete Erregerspektrum effektiv abzudecken und das Risiko für schwere Verläufe wie septischen Schock zu minimieren (4, 57). Der Einsatz von Reserveantibiotika ist in diesem Fall nicht vorgesehen und erfolgt ausschließlich im Rahmen gezielter Therapien, die erst nach Nachweis eines Erregers und Vorliegen eines Antibiogramms eingeleitet werden.

Die gezielte Therapie orientiert sich an erregerspezifischen Resistenzmustern und erfordert eine enge interdisziplinäre Abstimmung, idealerweise im Rahmen eines ABS-Teams. Die Wahl des geeigneten Antibiotikums sowie Dosierung und Therapiedauer sollte anhand des Antibiogramms gemeinsam vom behandelnden Fachpersonal und dem ABS-Team getroffen werden. Neue Beta-Laktam/-Inhibitor-Kombinationen gewinnen insbesondere bei MRE wie *P. aeruginosa* oder CRE zunehmend an Bedeutung. In pädiatrischen Fällen bestehen allerdings Einschränkungen hinsichtlich zugelassener Substanzen, was die Therapie zusätzlich erschwert.

Insgesamt ist ein individualisiertes, leitliniengestütztes und interprofessionell abgestimmtes Vorgehen essenziell für eine wirksame und verantwortungsvolle antibiotische Behandlung bei im Krankenhaus erworbenen Pneumonien.

Zielpopulation von Imipenem/Cilastatin/Relebactam

Imipenem/Cilastatin/Relebactam 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 Fachinformation Abschnitte 4.4 und 5.1) (58).

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

- *Escherichia coli*
- *Haemophilus influenzae*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens* (58).

Gemäß der nicht abschließenden Liste von Carbapenem-resistenten (CR) multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern zur Einordnung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz (Abs.) 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V des RKI ist der Einsatz von Imipenem/Cilastatin/Relebactam für die folgenden Erreger relevant (59):

- *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.

Die geringe Anzahl an in vitro-Isolaten von *E. coli*, CR und *Klebsiella* spp., CR in der Zulassungsstudie spiegelt dabei die Situation der insgesamt in Deutschland nur sehr selten vorkommenden Carbapenemasen - wie KPC - als Ursache für eine Carbapenem-Resistenz wider. Hier wird auf die vorausgegangene ausführliche Beschreibung der epidemiologischen Zahlen aus dem RKI-Bericht von 2024 verwiesen (46). Getrennte Angaben für die pädiatrische Population liegen nicht vor. Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass die epidemiologische Situation in dieser Population abweicht.

Trotz der geringen Anzahl an Isolaten wird Imipenem/Cilastatin/Relebactam in internationalen Therapieempfehlungen als Option beim Nachweis von KPC-positiven Isolaten empfohlen, aufgrund seiner in vitro-Aktivität gegenüber CRE, der klinischen Erfahrung mit Imipenem-Cilastatin, und der Stabilität von Relebactam als BLI (52).

Ein Einsatz von Imipenem/Cilastatin/Relebactam soll nur - im Sinne eines Reserveantibiotikums - unter strenger Indikationsstellung unter Berücksichtigung des ABS erfolgen. ABS-Maßnahmen sorgen für eine lokale Implementierung von Leitlinien und somit für eine restriktive Anwendung von Reservesubstanzen. Details für eine qualitätsgesicherte Anwendung sind dem Abschnitt 3.4.5 sowie dem Abschnitt 4.1. der Fachinformation und den offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika zu entnehmen (48, 58).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 z. B. 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 (60). 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. Ergänzt wird „DART 2030“ durch einen Aktionsplan, der die zur Erreichung der Ziele zunächst erforderlichen Schritte in den einzelnen Handlungsfeldern beschreibt, regelmäßig überprüft und ggf. angepasst wird (61).

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 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) (62), so zeigt sich bereits in internationalen Studien bei pädiatrischen Patient:innen sowie den Daten des RKI zur Gesamtbevölkerung ein Trend zur Zunahme von MRE (44, 63).

Nur wenn eine breite Auswahl an Antibiotika zur Verfügung steht, lässt sich unter Berücksichtigung der Kriterien des ABS das richtige Antibiotikum für den jeweiligen Erreger individuell auswählen. Eine inadäquate kalkulierte Initialtherapie kann zu einer erhöhten Letalität führen (64). Zudem haben Patient:innen mit einer Infektion aufgrund Gram-negativer Pathogene ein höheres Risiko, eine inadäquate Therapie zu erhalten, was wiederum zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko führt. In einer adjudizierten Meta-Analyse wurde der Effekt einer angemessenen vs. einer nicht angemessenen initialen Therapie bei hospitalisierten

Patient:innen mit einer Gram-negativen Infektion quantifiziert. So betrug das Odds Ratio (OR) bzgl. adjudizierter Gesamtsterblichkeit 0,43 (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [0,23; 0,83]) (65). Die hohe Rate an inadäquater Therapie ist wiederum assoziiert mit einer höheren Rate an Therapieversagen und einer längeren Krankenhausverweildauer. Eine unzureichende Therapie ist zudem mit einem gesteigerten Selektionsdruck und somit einer Ausbreitung von Resistenzen verbunden, weshalb es einen hohen medizinischen Bedarf für die Entwicklung neuer Strategien in diesem Bereich gibt (66).

Beta-Laktam-Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme und Monobactame) 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 neueren Antibiotika-Generationen, einschließlich den klinisch wertvollen Carbapenemen, wirkungslos machen.

Problematisch erweist sich in der Pädiatrie die Tatsache, dass viele Medikamente - darunter auch Reserveantibiotika - nicht für pädiatrische Patient:innen zugelassen sind. Es fehlen häufig Studien zur sicheren und wirksamen Anwendung über alle Altersklassen hinweg. Dies führt dazu, dass Medikamente als „off-Label Use“ oder ohne Zulassung eingesetzt werden. Eine deutsche Studie mit 140 Kindern zur Verordnung von Medikamenten in der Pädiatrie ergab bei einer gemeinsamen Betrachtung der Anteile von Medikamenten, die mittels „off-Label Use“ oder ohne Zulassung eingesetzt wurden, einen Anteil von 5 % auf infektiologischen Normalstationen, sowie einen Anteil von 79 % auf Intensivstationen (67).

Hier kommt bei pädiatrischen Patient:innen erschwerend hinzu, dass bestimmte Medikamente ein Nebenwirkungsprofil aufzeigen, das die Anwendung zusätzlich limitiert.

Es besteht also ein hoher ungedeckter Bedarf an neuen und wirksamen antimikrobiellen Medikamenten, deren Einsatz sogar möglich ist, wenn Resistenzen gegenüber Carbapenemen vorliegen. Dabei werden folgende Erreger vom RKI in der Erregerliste zur Einordnung eines Medikaments als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 SGB V aufgeführt. Auch für die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) haben diese Erreger die höchste Priorität für die Erforschung und Entwicklung neuer Antibiotika (59, 68):

- *Pseudomonas aeruginosa*, CR
- *Klebsiella pneumoniae*, CR
- *Escherichia coli*, CR

In Deutschland sind Resistenzen gegen Carbapeneme bei den typischen Erregern der HAP/VAP, mit Ausnahme von *P. aeruginosa*, eine absolute Rarität. Laut RKI Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) für 2024 betrug die Carbapenem-Resistenz für *E. coli* 0,1 % sowohl bei Meropenem als auch bei Imipenem, für *K. pneumoniae* 0,9 % bei Meropenem und 1,3 % bei Imipenem, die Meropenem-Resistenz für den *A. baumannii*-Komplex 4,5 % und die Imipenem-Resistenz 4,9 % sowie die Imipenem-Resistenz für *P. aeruginosa* 13,8 % und die Meropenem-Resistenz 5,4 % (44).

Um diese Carbapenem-Resistenz zu überwinden, können BLI mit bestehenden Beta-Laktam-Antibiotika der neueren Generation kombiniert werden. BLI schützen Beta-Laktam-Antibiotika vor Hydrolyse durch die Beta-Laktamasen. Beta-Laktamasen lassen sich in vier Ambler Klassen (A, B, C und D) einteilen, welche die funktionellen Eigenschaften der Enzyme widerspiegeln. Diese Unterschiede zwischen den Klassen bestimmen auch die Aktivität der Inhibitoren gegen das jeweilige Enzym.

Die Kombination von Beta-Laktamen, inkl. der wichtigen Carbapeneme, mit neuartigen BLI ermöglicht, die Wirksamkeit etablierter Wirkstoffe mit bekanntem Sicherheitsprofil auch gegen hochresistente Gram-negative Bakterien wiederherzustellen und bietet somit einen vielversprechenden Ansatz zur Eliminierung dieser Erreger.

Imipenem/Cilastatin/Relebactam zur Deckung des therapeutischen Bedarfs

Imipenem/Cilastatin/Relebactam (IMI/REL) ist die Kombination aus dem niedermolekularen BLI Relebactam und dem Carbapenem Imipenem zusammen mit dem Dehydropeptidase-I-Inhibitor Cilastatin (IMI).

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

- AmpC-produzierende *P. aeruginosa* und Enterobacterales sowie
- 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 sollte entsprechend der Kriterien des ABS zur Behandlung von Infektionen mit Carbapenem-resistenten aeroben Gram-negativen Erregern eingesetzt werden (Abschnitt 5.1. der Fachinformation) (58). Hier stellt Imipenem/Cilastatin/Relebactam eine wertvolle Behandlungsoption dar. Gerade bei Hochrisiko-Patient:innen mit hohem Letalitätsrisiko, wie es bei VAP- und v. a. vHAP-Patient:innen vorliegt, hängt das Überleben u. a. stark von der Verfügbarkeit einer sicheren Therapieoption ab (69).

Fazit

Imipenem/Cilastatin/Relebactam kann durch die Kombination aus Imipenem/Cilastatin und dem BLI Relebactam den bestehenden, hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf zur Behandlung der HAP, einschließlich VAP, bei pädiatrischen Patient:innen 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 Imipenem/Cilastatin/Relebactam als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 SGB V entscheidend sind (59).

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 (70).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

In der Literatur sind für Deutschland nur limitiert Daten zur Prävalenz und Inzidenz der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie, verfügbar, insbesondere in der Population der pädiatrischen Patient:innen. In Deutschland ist die HAP keine meldepflichtige Erkrankung und es existiert bisher kein nationales Register für die Registrierung der HAP. Es stehen daher keine geeigneten publizierten Daten für eine valide und gesicherte Herleitung der Zielpopulation von Imipenem/Cilastatin/Relebactam zur Verfügung. Um aktuelle, erregerspezifische und dem deutschen Versorgungskontext entsprechende Patientendaten darzustellen, wird im Folgenden auf Krankenkassenroutinedaten der Deutschen Forschungsdatenbank und auf Daten aus dem Datenportal des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) zurückgegriffen.

Im vorliegenden Modul wird dabei die Zielpopulation für pädiatrische Patient:innen mit HAP, einschließlich VAP; ohne bakteriämischen Verlauf hergeleitet. Der G-BA hat bei Pneumonie-Patient:innen mit und ohne Bakteriämie eine separate Darstellung zur Beantwortung der Fragestellung als notwendig erachtet (71). Die nachfolgende Herleitung beruht auf der Annahme, dass 14,6 % aller im Krankenhaus erworbenen Pneumonien bakteriämisch verlaufen (72). Pädiatrische Patient:innen mit Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP oder VAP besteht oder vermutet wird, werden in Modul 3B betrachtet.

Krankenkassenroutinedaten der Deutschen Forschungsdatenbank

Die Krankenkassenroutinedaten werden aus der Deutschen Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) der Gesundheitsforen entnommen. Die Datenbank beinhaltet Daten von insgesamt 16 Krankenkassen und umschließt aktuell ca. 4,4 Millionen Versicherte der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) im Zeitraum 2013 bis 2023. Die DADB erfasst sektorenübergreifend die Versicherten-Stammdaten, die Leistungsausgaben sowie Angaben zur Medikamentenversorgung, stationären Versorgung und ambulanten Versorgung. Die in der Stichprobe der Datenbank erfasste Population ist repräsentativ für die Versicherten in der GKV bezüglich der Morbidität im ambulanten und stationären Bereich (73). Somit bildet die DADB grundsätzlich eine geeignete Grundlage für Analysen und dementsprechend für die Herleitung der Inzidenz bzw. Prävalenz für Imipenem/Cilastatin/Relebactam im Anwendungsgebiet der pädiatrischen Patient:innen mit HAP einschließlich VAP.

In der von MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden MSD genannt) angeforderten Analyse wurden vollversicherte, minderjährige (<18 Jahre) Patient:innen eingeschlossen, die eine stationäre Entlassungshauptdiagnose oder -nebendiagnose gemäß ICD-Codes für die entsprechenden Anwendungsgebiete und erregerspezifische Verschlüsselungen gemäß ICD-Codes für 4MRGN aufwiesen. Um Entwicklungen der letzten Jahre für die Prävalenz bzw. Inzidenz aufzuzeigen, wurden die Daten für die Kalenderjahre 2017 bis 2023 angefragt.

Die antibiotisch behandelten Infektionen im jeweiligen Anwendungsgebiet sind meist durch eine kurze Erkrankungsdauer bzw. Behandlungsdauer charakterisiert, sodass die Inzidenz der Fallzahlen direkt als Schätzer für die Prävalenz verwendet werden kann. Genaugenommen stellt das Ergebnis der Analyse damit nicht eine Schätzung der Inzidenz als Anzahl der im jeweiligen Anwendungsgebiet erkrankten Patient:innen im jeweiligen Jahr dar, sondern vielmehr die Anzahl der in einem Jahr aufgetretenen Fälle. Angaben von < 5 Fällen können aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht ausgegeben werden. Die Anzahl der Fälle in der Stichprobe wurde abschließend mithilfe eines geschlechts- sowie altersbasierten Hochrechnungsfaktors auf die deutsche GKV-Population hochgerechnet. Der jeweilige Hochrechnungsfaktor entspricht dem Quotienten aus der Anzahl der pädiatrischen GKV-Versicherten und der Anzahl der pädiatrischen Vollversicherten des Datensatzes der DADB in der jeweiligen Kategorie im jeweiligen Jahr. Um Unsicherheiten in Bezug auf den Hochrechnungsfaktor zu adressieren, wurden zudem die oberen bzw. unteren Grenzen eines 95 % Poisson KI in der Auswertung ergänzt.

Die Analyse untersuchte wie häufig bakterielle Pneumonien als Haupt- oder Nebendiagnose in der Population der pädiatrischen Patient:innen auftraten. Der zugehörige ICD-10 Code ist U69.0! (Anderenorts klassifizierte, im Krankenhaus erworbene Pneumonie), wobei abhängig von den Berichtsjahren die ICD-10 Codes U69.01, U69.02 und U69.03 (2019-2022) bzw. U69.01 und U69.04 (2023-2024) verwendet wurden. Definitionsgemäß handelt es sich bei dem Code um Pneumonien, welche frühestens 48 Stunden nach Aufnahme oder, gemäß Kodierung bis 2022, binnen 28 Tagen nach Entlassung auftreten. Durch die Umstellung der Diagnosecodes im Jahr 2023 werden zurückliegende Hospitalisierungen (früher U69.02 und U69.03) nicht

mehr berücksichtigt und es kann eine Differenzierung zwischen einer im aufnehmenden Krankenhaus erworbenen Pneumonie und einer mitgebrachten Pneumonie (ambulant oder mit nosokomialen Erregern vorbestehend) erfolgen.

In der DADB der Gesundheitsforen wurden in der pädiatrischen Population nur wenige Fälle im Krankenhaus erworbener Pneumonien erfasst (siehe Tabelle 3-4). Aufgrund der dokumentierten geringen Fallzahlen bestehen Unsicherheiten bezüglich der ermittelten Patientenzahlen in der GKV.

Tabelle 3-4: Anzahl der Fälle der im Krankenhaus erworbenen Pneumonien - DADB

	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Anzahl pädiatrische GKV-Versicherte	3.186.002	3.215.933	3.207.566	2.852.333	2.956.247	3.109.311	3.257.636
Anzahl pädiatrische Patient:innen (DADB-Stichprobe)	141.314	142.525	141.450	123.167	125.836	129.448	136.572
Anzahl Fälle HAP/VAP in pädiatrischen Patient:innen (DADB-Stichprobe) ^a	< 5	0	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
Hochrechnung: Anzahl Fälle HAP/VAP in pädiatrischen GKV-Patient:innen ^b 95 % KI	< 120 [1; 128]	0 [0; 87]	< 120 [14; 202]	< 120 [6; 176]	< 120 [1; 134]	< 120 [1; 144]	< 120 [1; 143]
<p>a: Eine weitere Einschränkung der Fälle auf pädiatrische Patient:innen mit HAP/VAP ohne Bakteriämie (85,4 % der HAP/VAP Fälle in der GKV) ist aufgrund der geringen Fallzahlen in der Stichprobe der DADB und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten hinsichtlich der auf die GKV-Population hochgerechneten Fallzahlen (inkl. des Konfidenzintervalls) nicht möglich.</p> <p>b: Die Ermittlung der Anzahl der GKV-Patient:innen erfolgt basierend auf Hochrechnungsfaktoren, die Alter und Geschlecht der betroffenen Patient:innen berücksichtigen.</p> <p>DADB: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; KI: Konfidenzintervall; VAP: Beatmungsassozierte Pneumonie</p> <p>Hinweis: Angaben für das Jahr 2024 liegen derzeit noch nicht vor.</p>							

DatenBrowser des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus

Des Weiteren werden die Daten des InEK für die Herleitung der Patientenzahlen herangezogen. Das InEK ist eine zentrale Einrichtung im deutschen Gesundheitswesen. Seine Hauptaufgabe ist die Entwicklung und Pflege des pauschalierenden Entgeltsystems für Krankenhäuser in Deutschland, insbesondere des DRG-Systems (Diagnosis Related Groups). Der DatenBrowser

ist ein Online-Tool, das vom InEK bereitgestellt wird. Es ermöglicht die Einsicht in umfassende Leistungs- und Abrechnungsdaten deutscher Krankenhäuser, die auf den jährlich gelieferten Abrechnungsdaten basieren (74).

Die Anfrage im DatenBrowser erfolgt für die Jahre 2019-2024, wobei jeweils die gruppierten Datenlieferungen des Vorjahres herangezogen wurden. Für die Jahre 2017 und 2018 können keine Abrechnungsdaten im InEK-DatenBrowser abgerufen werden. Die Anzahl der erfassten Fälle mit HAP wird im InEK-Datenportal über die Nebendiagnosen mit den ICD-10 Codes U69.01, U69.02 und U69.03 (2019-2022) bzw. U69.01 und U69.04 (2023-2024) entnommen. Mit Hilfe der Altersgruppierungen wurden die betrachteten Fälle auf Patient:innen ≥ 18 Jahre beschränkt.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet werden HAP-Fälle ohne Bakteriämie betrachtet. Basierend auf der Publikation von Magret et al. wird angenommen, dass 14,6 % aller im Krankenhaus erworbenen Pneumonien bakteriämisch verlaufen (72). In dieser Erhebung wurden nur erwachsene Patient:innen betrachtet, getrennte Zahlen für pädiatrische und erwachsene Patient:innen liegen nicht vor. Im Folgenden wird dennoch davon ausgegangen, dass der Anteil von 14,6 % an bakteriämisch verlaufenden im Krankenhaus erworbenen Pneumonien auf die pädiatrische Population übertragbar ist.

In Übereinstimmung mit den Daten der DADB der Gesundheitsforen wurden auch an das InEK bundesweit nur wenige Fälle von im Krankenhaus erworbenen Pneumonien in der pädiatrischen Population berichtet (siehe Tabelle 3-5). Die deutlich höhere Fallzahl im Jahr 2024 ist auf die 2023 in Kraft getretene Änderung der relevanten ICD-10 Kodierung zurückzuführen, die erst 2024 flächendeckend angewendet wurde. Da durch den ICD-10 Code nun auch ambulante erworbene Pneumonie inkludiert sind, liegt die Fallzahl für 2024 deutlich über denen der vorherigen Jahren.

Tabelle 3-5: Anzahl der Fälle der im Krankenhaus erworbenen Pneumonien - InEK

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Anzahl Fälle HAP/VAP in pädiatrischen Patient:innen ^a	156 ^b	32 ^b	20 ^b	24 ^b	99 ^c	689 ^{c,d}
Anzahl Fälle HAP/VAP ohne Bakteriämie in pädiatrischen Patient:innen ^e	133	27	17	20	85	588

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Anzahl Fälle HAP/VAP ohne Bakteriämie in pädiatrischen GKV-Patient:innen ^f	117	24	15	18	75	524
a: Altersgruppen < 28 Tage, 28 Tage-< 1 Jahr, 1-2 Jahre, 3-5 Jahre, 6-9 Jahre, 10-15 Jahre, 16-17 Jahre b: Nebendiagnose U69.01, U69.02, U69.03 c: Nebendiagnose U69.01, U69.04 d: Die erhöhte Fallzahl im Jahr ist auf die Anpassung der ICD-10 Codes im Jahr 2023 zurückzuführen. e: Berechnung unter der Annahme, dass 14,6 % der Pneumonien bakteriämisch verlaufen (72). f: Die Herleitung der GKV-Population erfolgte basierend auf den Angaben zur Bevölkerungszahl sowie zu der Anzahl der GKV-Versicherten für das jeweilige Jahr (75-81). GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; InEK: Institut für das Entgeltssystem im Krankenhaus; VAP: Beatmungsassozierte Pneumonie						

Die Abweichungen der beiden verwendeten Quellen sind auf verschiedene Gründe zurückzuführen. Die Angaben der DADB beruhen auf einer Stichprobe von derzeit ca. 4,4 Millionen GKV-Versicherten mit ungefähr 135.000 pädiatrischen Versicherten. Da in dieser Stichprobe nur wenige Fälle von im Krankenhaus erworbenen Pneumonien in der pädiatrischen Population berichtet wurden, ist die Repräsentativität dieser Analysen für die entsprechende pädiatrische GKV-Population mit Unsicherheiten verbunden. Die Angaben des InEK umfassen alle gemeldeten Fälle der deutschen Krankenhäuser, allerdings kann es zu Mehrfachnennungen kommen, wenn Patient:innen mehrfach hospitalisiert werden oder die Behandlung in mehr als einem Krankenhaus oder ggf. unterschiedlichen Stationen erfolgte. Insofern ist bei den Angaben der DADB von einer möglichen Unterschätzung und bei den Angaben des InEK von einer möglichen Überschätzung der Fälle von im Krankenhaus erworbener Pneumonie in pädiatrischen GKV-Patient:innen auszugehen. Direkte Vergleiche zwischen den beiden verwendeten Datenquellen sind deswegen nur sehr eingeschränkt möglich.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Imipenem/Cilastatin/Relebactam (Recarbrio®)	0 - <5 ^a	0 - <5 ^a
<p>a: Es ist davon auszugehen, dass in der Zielpopulation des Anwendungsgebiets C ebenfalls pädiatrische Patient:innen mit HAP/VAP ohne Bakteriämie enthalten sind und sich die Populationen überschneiden.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; VAP: Beatmungsassoziierte Pneumonie</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Die Berechnung der Zielpopulation von Imipenem/Cilastatin/Relebactam für im Krankenhaus erworbene Pneumonie bei pädiatrischen Patient:innen erfolgte in vier wesentlichen Schritten, die in Abbildung 3 dargestellt sind.



Abbildung 3: Übersicht Herleitung der Zielpopulation für im Krankenhaus erworbene Pneumonien bei pädiatrischen Patient:innen

a: Eingrenzung gemäß selektiert nach klinischer Wirksamkeit anhand der Fachinformation und der nicht abschließenden Liste multiresistenter bakterieller Krankheitserreger und Kriterien zur Einstufung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 SGB V

4MRGN: Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotika-Gruppen; SGB: Sozialgesetzbuch

Quelle: Eigene Darstellung von MSD

Schritt 1: Anzahl der Fälle der im Krankenhaus erworbenen Pneumonien ohne Bakteriämie

Für Schritt 1 werden die in Abschnitt 3.2.3 anhand der DADB und des InEK ermittelten Fallzahlen in der pädiatrischen Population herangezogen.

Tabelle 3-7: Anzahl der Fälle der im Krankenhaus erworbenen Pneumonien in pädiatrischen GKV-Patient:innen

	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Anzahl Fälle HAP/VAP ^a in der GKV gemäß DADB (siehe Tabelle 3-4)	< 120 [1; 128]	0 [0; 87]	< 120 [14; 202]	< 120 [6; 176]	< 120 [1; 134]	< 120 [1; 144]	< 120 [1; 143]	- ^b

	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Anzahl Fälle HAP/VAP ohne Bakteriämie ^c in der GKV gemäß InEK (siehe Tabelle 3-5)	- ^d	- ^d	117	24	15	18	75	524
<p>a: Eine weitere Einschränkung der Fälle auf pädiatrische Patient:innen mit HAP/VAP ohne Bakteriämie (85,4 % der HAP/VAP Fälle in der GKV) ist aufgrund der geringen Fallzahlen in der Stichprobe der DADB und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten hinsichtlich der auf die GKV-Population hochgerechneten Fallzahlen (inkl. des Konfidenzintervalls) nicht möglich.</p> <p>b: Angaben für das Jahr 2024 liegen derzeit noch nicht vor.</p> <p>c: Berechnung unter der Annahme, dass 14,6 % der Pneumonien bakteriämisch verlaufen (72).</p> <p>d: Für die Jahre 2017 und 2018 können keine Abrechnungsdaten im InEK-DatenBrowser abgerufen werden.</p> <p>DADB: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; InEK: Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus; VAP: Beatmungsassoziierte Pneumonie</p>								

Mögliche Gründe für die Diskrepanzen zwischen den beiden Quellen wurden bereits in Abschnitt 3.2.3 aufgeführt.

Schritt 2: Eingrenzung 4MRGN Erreger selektiert nach klinischer Wirksamkeit von Imipenem/Cilastatin/Relebactam gemäß Fachinformation und der nicht abschließenden Liste multiresistenter bakterieller Krankheitserreger und Kriterien zur Einstufung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 SGB V

In einem 2. Schritt werden die dokumentierten Fälle von im Krankenhaus erworbenen Pneumonien auf die relevanten Erreger eingegrenzt. Bei Imipenem/Cilastatin/Relebactam handelt es sich um ein Reserveantibiotikum, das erst zum Einsatz kommt, wenn die Therapiealternativen begrenzt sind. Die Eingrenzung erfolgt entsprechend der Zielpopulation (siehe Abschnitt 3.2.1) auf die Erreger *E. coli* (U81.40), *K. pneumoniae* (U81.41) und *P. aeruginosa* (U81.50), gegen die für Imipenem/Cilastatin/Relebactam gemäß Fachinformation eine klinische Wirksamkeit nachgewiesen wurde, und welche Teil der nicht abschließenden Liste multiresistenter Krankheitserreger des RKI zur Einstufung eines Reserveantibiotikums nach § 35a Abs. 1 SGB V sind (58, 59). Eine Eingrenzung auf ausschließlich 4MRGN Erreger erfolgt dabei, da für 3MRGN Erreger Therapiealternativen zur Verfügung stehen.

Für die Ermittlung der Fallzahlen wurden die ICD-10 Codes zur Diagnose einer im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (U69.01, U69.02 und U69.03 [2019-2022] bzw. U69.01 und U69.04 [2023-2024]) mit den ICD-10 Codes der relevanten Erreger (U81.40: *Escherichia coli* mit Multiresistenz 4MRGN, U81.41: *Klebsiella pneumoniae* mit Multiresistenz 4MRGN und U81.50: *Pseudomonas aeruginosa* mit Multiresistenz 4MRGN) kombiniert. In der Stichprobe der DADB konnten keine Fälle für die Jahre 2017-2023 ermittelt werden. Auf eine Darstellung der Hochrechnung auf die GKV-Population wird deshalb verzichtet. Auch die Anfrage im InEK-Datenportal zeigte nur vereinzelte Fälle für die Jahre 2020, 2022 und 2024,

die gemäß den Datenschutzbestimmungen des InEK nicht genau beziffert werden (siehe Tabelle 3-8). Auf eine weitere Eingrenzung der Fälle auf Pneumonien ohne Bakteriämien wird aufgrund der geringen Fallzahlen an dieser Stelle verzichtet.

Tabelle 3-8: Anzahl der Fälle der im Krankenhaus erworbenen Pneumonien in pädiatrischen Patient:innen durch Infektionen mit multiresistenten Erregern, gegen die Imipenem/Cilastatin/Relebactam eingesetzt wird

	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Anzahl Fälle HAP/VAP und mindestens E. coli, K. pneumoniae oder P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN gemäß DADB-Stichprobe ^{a,b}	0	0	0	0	0	0	0	- ^c
Anzahl Fälle HAP/VAP mit E. coli, K. pneumoniae oder P. aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN gemäß InEK ^{b,d,e}	- ^f	- ^f	0 ^g	< 5 ^g	0 ^g	< 5 ^g	0 ^h	< 5 ^h

a: Gesamtzahl der Fälle der ICD-10 Codes U69.0-in Kombination mit den ICD-10 Codes U81.40 (Escherichia coli mit Multiresistenz 4MRGN), U81.41 (Klebsiella pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN) oder U81.50 (Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN)

b: Eine weitere Einschränkung der Fälle auf pädiatrische Patient:innen mit HAP/VAP ohne Bakteriämie (85,4 % der HAP/VAP Fälle) ist aufgrund der geringen Fallzahlen nicht möglich.

c: Angaben für das Jahr 2024 liegen derzeit noch nicht vor.

d: Altersgruppen < 28 Tage, 28 Tage-< 1 Jahr, 1-2 Jahre, 3-5 Jahre, 6-9 Jahre, 10-15 Jahre, 16-17 Jahre

e: Weitere Nebendiagnose U81.40, U81.41, U81.50

f: Für die Jahre 2017 und 2018 können keine Abrechnungsdaten im InEK-DatenBrowser abgerufen werden.

g: Nebendiagnose U69.01, U69.02, U69.03

h: Nebendiagnose U69.01, U69.04

4MRGN: Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotika-Gruppen; DADB: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; E. coli: Escherichia coli; HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10; InEK: Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus; K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae; P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa; VAP: Beatmungsassoziierte Pneumonie

Schritt 3: Ermittlung der Fallzahlen für die Jahre 2025 bis 2026

Anhand der Angaben der DADB und des InEK ist davon auszugehen, dass grundsätzlich nur sehr wenige Fälle von im Krankenhaus erworbenen Pneumonien in der pädiatrischen Population diagnostiziert werden. Fälle, in denen eine HAP/VAP durch eine Infektion mit MRE entsteht, gegen die Imipenem/Cilastatin/Relebactam wirksam ist, traten in den zur Herleitung herangezogenen Berichtsjahren nur in Einzelfällen auf. Es ist davon auszugehen, dass auch in den Jahren 2025 und 2026 nur 0 - <5 Fälle von im Krankenhaus erworbenen Pneumonien mit den für Imipenem/Cilastatin/Relebactam relevanten MRE aufgetreten sind oder auftreten werden.

Schritt 4: Eingrenzung auf 4MRGN-Erreger, deren Resistenzmechanismen durch Imipenem/Cilastatin/Relebactam abgedeckt werden

Aufgrund der in Schritt 3 ermittelten geringen Fallzahlen von pädiatrischen Patient:innen mit im Krankenhaus erworbenen Pneumonien durch Infektionen mit MRE wird auf eine weitere Eingrenzung auf 4MRGN Erreger, deren Resistenzmechanismen durch Imipenem/Cilastatin/Relebactam abgedeckt werden, verzichtet. Es ist jedoch zu beachten, dass Imipenem/Cilastatin/Relebactam vorwiegend bei *E. coli* bzw. *K. pneumoniae* mit KPC (KPC-2 und KPC-3) sowie bei Infektionen mit nicht Carbapenemase-produzierenden Carbapenem-resistenten *E. coli* bzw. *K. pneumoniae* und AmpC-produzierenden *P. aeruginosa* eingesetzt wird (siehe Modul 2 und Abschnitt 3.2.1).

Einordnung der Patientenzahlen in Hinsicht auf frühere Nutzenbewertungen

Allgemein ist ein Vergleich von Verfahren zu Reserveantibiotika aufgrund der unterschiedlichen Wirkspektren der Substanzen nur bedingt anwendbar, da nicht jede Substanz in der Lage ist, alle 4MRGN unabhängig vom Resistenzmechanismus zu behandeln. Ein Einsatz eines Reserveantibiotikums im Sinne des § 35a Abs. 1c Satz 1 SGB V erfolgt nur nach qualitätsgesicherter Anwendung (22), einem leitliniengerechten Einsatz in Bezug auf Einhaltung von ABS-Maßnahmen (48), sowie dem grundsätzlichen Einsatz eines Reserveantibiotikums nach Antibiogramm und Rücksprache mit einem infektiologisch versierten Arzt oder einer Ärztin (22). So wird z. B. Imipenem/Cilastatin/Relebactam primär bei Erregern mit Nachweis von KPC eingesetzt. Bei Erregern mit Nachweis von Oxa-48, der aktuell häufigsten nachgewiesenen Carbapenemase in Deutschland, wird Imipenem/Cilastatin/Relebactam dagegen nicht verabreicht.

Zudem liegt eine Nutzenbewertung für im Krankenhaus erworbene Pneumonien, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien in der pädiatrischen Population aktuell nur für den Wirkstoff Ceftazidim/Avibactam vor. In dem Verfahren 2022-05-01-D-816 wurde die Population der erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen ab einem Alter von 3 Monaten betrachtet. Der pharmazeutische Unternehmer zieht zur Herleitung der Patientenzahlen verschiedene Quellen heran: Diagnosedaten aus dem Abrechnungssystem der gesetzlichen Krankenkassen mit den Krankenhäusern (German Diagnosis Related Groups [G-DRG]) des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS), Angaben der DADB sowie der Krankenhaus-Benchmarking-Datenbank (BM-DB) der INMED GmbH. Fallzahlen für die pädiatrische Population sind nicht durchgängig dargestellt, die Ableitung erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation (82). Die Herleitung der Patientenzahlen ist somit nicht mit dem Vorgehen im vorliegenden Modul vergleichbar. In dem Verfahren 2024-11-15-D-1130, ebenfalls für den Wirkstoff Ceftazidim/Avibactam, wird die Population der Patient:innen ab Geburt bis zu einem Alter von < 3 Monaten betrachtet. Der pharmazeutische Unternehmer zieht zur Herleitung der Patientenzahlen die Daten des InEK heran (83). Da die betrachtete Population nur eine Teilpopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes von Imipenem/Cilastatin/Relebactam darstellt, sind auch diese Angaben der Patientenzahlen nicht mit den in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 beschriebenen Vorgehen vergleichbar.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Auch für die nächsten Jahre werden nur vereinzelt Fälle von im Krankenhaus erworbenen Pneumonien durch Infektionen mit MRE, deren Resistenzmechanismen durch Imipenem/Cilastatin/Relebactam abgedeckt werden, in der pädiatrischen Population erwartet.

Tabelle 3-9: Erwartete Fallzahlen in der pädiatrischen Population von im Krankenhaus erworbenen Pneumonien durch Infektionen mit multiresistenten Erregern deren Resistenzmechanismen durch Imipenem/Cilastatin/Relebactam abgedeckt werden, für die Jahre 2027 bis 2031

	2027	2028	2029	2030	2031
Anzahl Fälle HAP/VAP mit Multiresistenz 4MRGN ^a	0 - < 5	0 - < 5	0 - < 5	0 - < 5	0 - < 5
a: Auf eine weitere Einschränkung der Fälle auf pädiatrische Patient:innen mit HAP/VAP ohne Bakteriämie bzw. auf eine Herleitung der Fallzahl in der GKV-Population wurde aufgrund der geringen Fallzahlen verzichtet. 4MRGN: Multiresistente Gram-negative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotika-Gruppen; HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; VAP: Beatmungsassoziierte Pneumonie					

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Imipenem/Cilastatin/Relebactam (Recarbrio®)	Pädiatrische Patienten ab der Geburt mit im Krankenhaus erworbener 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.	0 - < 5 ^a
<p>a: Es ist davon auszugehen, dass in der Zielpopulation des Anwendungsgebiets C ebenfalls pädiatrische Patient:innen mit HAP/VAP ohne 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; VerfO: Verfahrensordnung</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Mit dem Beschluss vom 20.01.2022 hat der G-BA die Einstufung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam als Reserveantibiotikum bestätigt (84). Somit gilt der Zusatznutzen für alle Patient:innen in der Zielpopulation als belegt.

Hinsichtlich der ermittelten Anzahl der Patient:innen in der GKV ist anzumerken, dass in der Zielpopulation des Anwendungsgebiets C ebenfalls pädiatrische Patient:innen mit HAP/VAP ohne Bakteriämie enthalten sind und sich die Populationen überschneiden.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2

Die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs erfolgte anhand aktueller Leitlinien, Fachinformationen, Bücher sowie relevanter Publikationen aus Fachzeitschriften.

Die Charakterisierung und Definition der Zielpopulation erfolgte auf Grundlage der Angaben in der Fachinformation von Imipenem/Cilastatin/Relebactam sowie der nicht abschließenden Liste multiresistenter Krankheitserreger des RKI zur Einstufung eines Reserveantibiotikums nach § 35a Abs. 1 SGB V (58, 59).

Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5

Die Bestimmung der Fallzahlen in Deutschland sowie die Bestimmung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation erfolgte durch eine Analyse von Krankenkassendaten der DADB der Gesundheitsforen sowie auf Basis der Angaben des DatenBrowsers des InEK.

Alle für die Bestimmung der Fallzahlen notwendigen Berechnungen wurden mithilfe von Microsoft Excel durchgeführt. Das verwendete Excel-Modell ist dem Dossier zur besseren Nachvollziehbarkeit der Berechnungen beigelegt (85).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Ewig S, Philipou S. Kapitel 3: Pathologie der nosokomialen Pneumonie. Nosokomiale Pneumonie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2017. S. 15-21.
2. Ewig S, Kolditz M, Pletz M, Altiner A, Albrich W, Droemann D, et al. Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention - Update 2021. 2021. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-020>. [Zugriff am: 04.11.2025]
3. Ewig S, Welte T, Chastre J, Torres A. Rethinking the concepts of community-acquired and health-care-associated pneumonia. *The Lancet Infectious diseases*. 2010;10(4):279-87.
4. Rademacher J, Ewig S, Grabein B, Nachtigall I, Pletz M, Abele-Horn M, et al. Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie. 2024. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-0131_S3_Epidemiologie-Diagnostik-Therapie-erwachsener-Patienten-nosokomiale-Pneumonie_2024-03.pdf. [Zugriff am: 17.10.2025]
5. Aghdassi SJS, Hansen S, Pena Diaz LA, Gropmann A, Saydan S, Geffers C, et al. Healthcare-Associated Infections and the Use of Antibiotics in German Hospitals- Results of the Point Prevalence Survey of 2022 and Comparison With Earlier Findings. *Dtsch Arztebl Int*. 2024;121(9):277-83.
6. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2022-2023. 2024. Verfügbar unter: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/healthcare-associated-point-prevalence-survey-acute-care-hospitals-2022-2023.pdf>. [Zugriff am: 17.10.2025]
7. Zar HJ, Cotton MF. Nosocomial pneumonia in pediatric patients: practical problems and rational solutions. *Paediatr Drugs*. 2002;4(2):73-83.
8. Raymond J, Aujard Y. Nosocomial Infections in Pediatric Patients A European, Multicenter Prospective Study. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2000;21(4):260-3.

9. Simon A, Tutdibi E, von Müller L, Gortner L. Beatmungsassoziierte Pneumonie bei Kindern. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2011;159(3):224-32.
10. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;63(5):e61-e111.
11. Martin A, Fahrbach K, Zhao Q, Lodise T. Association Between Carbapenem Resistance and Mortality Among Adult, Hospitalized Patients With Serious Infections Due to Enterobacteriaceae: Results of a Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Open Forum Infectious Diseases*. 2018;5(7).
12. Ebeledike C, Ahmad T. Pediatric Pneumonia 2023. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536940/#>.
13. Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI). Management der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen (paediatric community-acquired pneumonia, pCAP) - Aktualisierte Version 2.0 vom 25.01.2024. 2024. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/048-013>. [Zugriff am: 17.10.2025]
14. Ostapchuk M, Roberts DM, Haddy R. Community-acquired pneumonia in infants and children. *Am Fam Physician*. 2004;70(5):899-908.
15. Deutsche Sepsis-Gesellschaft (DSG), Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). S3-Leitlinie: Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge – Update 2025; Langfassung, Version 4.0; AWMF-Register-Nr.: 079-001. 2025. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/079-001>. [Zugriff am: 17.10.2025]
16. Bosk A, Groll A, Hufnagel M, Lehrnbecher T, Pöschl J, Simon A, et al. S2k-Leitlinie 024-025 - Sepsis bei Kindern jenseits der Neonatalperiode. 2015. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/024-025>. [Zugriff am: 17.10.2025]
17. Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Fábregas N, Hernández C, González J, et al. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(1):188-98.
18. Adeolu M, Alnajjar S, Naushad S, S Gupta R. Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales'. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*. 2016;66(12):5575-99.
19. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ). Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung - 2022 - Abschlussbericht. 2023. Verfügbar unter: https://www.nrz-hygiene.de/files/Projekte/PPS%202022/PPS_2022_Abschlussbericht_Final_Upload.pdf. [Zugriff am: 17.10.2025]
20. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e V. (PEG). GERMAP 2015 - Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch: Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. 2016. Verfügbar unter: <https://www.p-e-g.org/files/content/Ueber%20uns/GERMAP/GERMAP-2015deutsch.pdf>. [Zugriff am: 29.10.2025]

21. Ericson JE, McGuire J, Michaels MG, Schwarz A, Frenck R, Deville JG, et al. Hospital-acquired Pneumonia and Ventilator-associated Pneumonia in Children: A Prospective Natural History and Case-Control Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(8):658-64.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Imipenem/Cilastatin/Relebactam (Bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5699/2022-11-03_AM-RL-XII_Imipenem-Cilastatin-Relebactam_D-814_BAnz.pdf. [Zugriff am: 17.10.2025]
23. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Bardutzky J, Dempfle CE, Forst H, et al. Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). *German medical science : GMS e-journal.* 2010;8:Doc14.
24. Hagel S, Pletz M, Brunkhorst F, Seifert H, Kern W. Bakteriämie und Sepsis. *Der Internist.* 2013;54(4):399-407.
25. European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). New definitions of S, I and R from 2019 2021 [29.10.2025]; Verfügbar unter: <https://www.eucast.org/newsiandr/>.
26. Bywater R, Silley P, Simjee S. Antimicrobial breakpoints-definitions and conflicting requirements. *Vet Microbiol.* 2006;118(1-2):158-9.
27. Andrews JM. Determination of minimum inhibitory concentrations. *J Antimicrob Chemother.* 2001;48 Suppl 1:5-16.
28. Bodmann K-F, Grabein B, Kresken M, Derendorf H, Stahlmann R, Ott SR, et al. S2k-Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei erwachsenen Patienten - Update 2018. 2. aktualisierte Version, erstellt am 25. Juli 2019. 2019. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/082-006>. [Zugriff am: 29.10.2025]
29. Stock I. Kapitel 2: Allgemeine Infektiologie. Bakterien, Viren, Wirkstoffe [Mikrobiologie für Pharmazeuten und Mediziner]. Eschborn: Govi-Verlag; 2009.
30. 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.
31. Versporten A, Bielicki J, Drapier N, Sharland M, Goossens H, on behalf of the Apg, et al. The Worldwide Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) point prevalence survey: developing hospital-quality indicators of antibiotic prescribing for children. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2016;71(4):1106-17.
32. Helsinki DR, Toukdarian AE, Novick RP. Replication control and other stable maintenance mechanisms of plasmids. In: Neidhardt FC, Curtiss R, Ingraham J, Lin ECC, Brooks Low K, Magasanik B, et al. (Hrsg.). *Escherichia coli and Salmonella, Cellular and molecular biology.* American Society of Microbiology 1996.
33. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (KRINKO). Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* 2012;55:1311-54.

34. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin Nr. 42 - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. 2013. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2013/42_13.pdf?__blob=publicationFile&v=1. [Zugriff am: 17.10.2025]
35. Berner R. Kapitel 7: Antibiotika und antibakterielle Chemotherapeutika. In: Berner R, Bialek R, Forster J, Härtel C, Heininger U, Huppertz H-I, et al. (Hrsg.). DGPI Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. 7. vollständig überarbeitete Auflage: Thieme; 2018.
36. Zweigner J, Simon A. Multiresistente gramnegative Erreger in der Pädiatrie. Pädiatrie up2date: Thieme; 2017. S. 123-37.
37. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin Nr. 9 - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. 2019. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2019/09_19.pdf?__blob=publicationFile&v=3. [Zugriff am: 17.10.2025]
38. Mulvey MR, Simor AE. Antimicrobial resistance in hospitals: how concerned should we be? CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2009;180(4):408-15.
39. Seifert H, Körber-Irrgang B, Kresken M, Göbel U, Swidsinski S, Rath PM, et al. In-vitro activity of ceftolozane/tazobactam against Pseudomonas aeruginosa and Enterobacteriaceae isolates recovered from hospitalized patients in Germany. International Journal of Antimicrobial Agents. 2018;51(2):227-34.
40. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M, et al. Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With E coli or Klebsiella pneumoniae Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. Journal of the American Medical Association. 2018;320(10):984-94.
41. Mischnik A, Kaase M, Lübbert C, Seifert H, Kern WV. Carbapenem-Resistenz bei Enterobakterien, Pseudomonas aeruginosa und Acinetobacter baumannii. Deutsche medizinische Wochenschrift. 2015;140(03):172-6.
42. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. Microbiology Spectrum. 2016;4(2):1-37.
43. Moradali MF, Ghods S, Rehm BHA. Pseudomonas aeruginosa Lifestyle - A Paradigm for Adaptation, Survival, and Persistence. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2017;7(Article 39):1-29.
44. Robert Koch-Institut (RKI). Antibiotika Resistenz Surveillance - Datenstand 14.10.2025. 2025 [14.10.2025]; Verfügbar unter: <https://amr.rki.de/Content/Datenbank/ARS/ResistanceOverview.aspx>.
45. Curran CS, Bolig T, Torabi-Parizi P. Mechanisms and Targeted Therapies for Pseudomonas aeruginosa Lung Infection. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2018;197(6):708-27.
46. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin Nr. 20/21 - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. 2025. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2025/20-21_25.pdf?__blob=publicationFile&v=5. [Zugriff am: 17.10.2025]
47. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin Nr. 36 - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. 2021. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2021/36_21.pdf?__blob=publicationFile&v=1. [Zugriff am: 17.10.2025]

48. de With K, Wilke K, Kern WV, Strauß R, Kramme E, Friedrichs A, et al. S3-Leitlinie - Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus - Update 2018. 2019. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/092-001>. [Zugriff am: 17.10.2025]
49. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clinical Microbiology Reviews*. 2005;18(4):638-56.
50. Baughman RP, Tapson V, McIvor A. The diagnosis and treatment challenges in nosocomial pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1999;33(2):131-9.
51. Bisarya R, Song X, Salle J, Liu M, Patel A, Simpson SQ. Antibiotic Timing and Progression to Septic Shock Among Patients in the ED With Suspected Infection. *Chest*. 2022;161(1):112-20.
52. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis*. 2024.
53. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Imipenem/Cilastatin Kabi 500 mg/500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Oktober 2020.
54. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Meropenem Kabi 500 mg/1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung. Stand der Information Juli 2025.
55. SHIONOGI. Fachinformation Fetcroja 1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information Januar 2025.
56. Mylan Germany GmbH. Fachinformation Tigecyclin Mylan 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information September 2023.
57. Bodmann K-F. Komplizierte intraabdominelle Infektionen: Erreger, Resistenzen. *Der Chirurg*. 2010;81(1):38-49.
58. European Medicines Agency. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Recarbrio®. 2026.
59. Robert Koch-Institut (RKI). 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 - Version 2.1. 2025. Verfügbar unter: <https://www.rki.de/DE/Institut/Organisation/Abteilungen/Abteilung-3/FG37/Einstufung-als-Reserveantibiotikum-de.pdf?blob=publicationFile&v=2>. [Zugriff am: 17.10.2025]
60. Bundesministerium für Gesundheit (BMG), Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMLEH), Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMFTR). DART 2020: Antibiotika-Resistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier. 2015. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/D/DART_2020/BMG_DART_2020_Bericht_dt.pdf. [Zugriff am: 17.10.2025]
61. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). DART 2030 - Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie. 2023. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/A/Antibiotika-Resistenz-Strategie/DART_2030_bf.pdf. [Zugriff am: 17.10.2025]
62. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). DatenBrowser. 2025.
63. Logan LK, Gandra S, Mandal S, Klein EY, Levinson J, Weinstein RA, et al. Multidrug- and Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Children, United States, 1999–2012. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2017;6(4):352-9.

64. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Critical Care Medicine*. 2014;42(8):1749-55.
65. Raman G, Avendano E, Berger S, Menon V. Appropriate initial antibiotic therapy in hospitalized patients with gram-negative infections: systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2015;15(k.A.):395.
66. Nugent R, Back E, Beith A. The Race Against Drug Resistance. 2010. Verfügbar unter: https://www.cgdev.org/sites/default/files/1424207_file_CGD_DRWG_FINAL.pdf. [Zugriff am: 17.10.2025]
67. Knöppel C, Klinger O, Soergel M, Seyberth HW, Leonhardt A. Anwendung von Medikamenten außerhalb der Zulassung oder ohne Zulassung bei Kindern. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2000;148(10):904-8.
68. World Health Organization (WHO). WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024 - Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. 2024. Verfügbar unter: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376776/9789240093461-eng.pdf?sequence=1>. [Zugriff am: 17.10.2025]
69. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med*. 1996;22(5):387-94.
70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Imipenem-Cilastatin-Relebactam. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5238/2022-01-20_AM-RL_Imipenem-Cilastatin-Relebactam_R-004.pdf. [Zugriff am: 17.10.2025]
71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-190 - Imipenem/Cilastatin/Relebactam zur Behandlung der Bakteriämie bei im Krankenhaus erworbener Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP) bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre). 2020.
72. Magret M, Lisboa T, Martin-Loeches I, Máñez R, Nauwynck M, Wrigge H, et al. Bacteremia is an independent risk factor for mortality in nosocomial pneumonia: a prospective and observational multicenter study. *Critical care (London, England)*. 2011;15(1):R62.
73. Gesundheitsforen Leipzig GmbH. Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung, Stand Januar. 2025.
74. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). InEK DatenBrowser 2025. Verfügbar unter: <https://datenbrowser.inek.org/assets/manual/InekDatenBrowser.pdf>. [Zugriff am: 04.11.2025]
75. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2019. 2020. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis-tiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf. [Zugriff am: 20.10.2025]

76. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2020. 2021. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf. [Zugriff am: 20.10.2025]
77. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2021. 2022. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2021_K_bf.pdf. [Zugriff am: 20.10.2025]
78. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2022. 2023. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf. [Zugriff am: 20.10.2025]
79. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2023. 2024. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf. [Zugriff am: 20.10.2025]
80. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2024. 2025. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2024.pdf. [Zugriff am: 05.12.2025]
81. Destatis - Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 1970 bis 2024 in Deutschland. 2025. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/deutsche-nichtdeutsche-bevoelkerung-nach-geschlecht-deutschland-basis-2022.html>. [Zugriff am: 04.11.2025]
82. PFIZER PHARMA GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta®) - Modul 3D. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5757/2022_04_22_Modul3D_Ceftazidim_Avibactam.pdf. [Zugriff am: 17.10.2025]
83. PFIZER PHARMA GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta®) - Modul 3D. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8144/2024_11_14_Modul3D_Ceftazidim_Avibactam.pdf. [Zugriff am: 17.10.2025]
84. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Imipenem-Cilastatin-Relebactam. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8185/2022-01-20_AM-RL_Imipenem-Cilastatin-Relebactam_R-004_TrG.pdf. [Zugriff am: 17.10.2025]

85. MSD Sharp & Dohme GmbH. Herleitung der Zielpopulation - Recarbrio®. 2026.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Imipenem/ Cilastatin/ Relebactam	Pädiatrische Patienten ab der Geburt mit im Krankenhaus erworbener Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)	< 18 Jahre und ≥ 30 kg: 500 mg/500 mg/ 250 mg alle 6 Stunden Ab Geburt - < 18 Jahre und 2 kg- < 30 kg: 15 mg/kg/15 mg/kg/ 7,5 mg/kg alle 6-8 Stunden ^a	1 ^b	7-14 Tage	7-14 Tage
<p>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</p> <p>a: Patient:innen ab Geburt bis < 3 Monate erhalten alle 8 Stunden eine Infusion, Patient:innen ≥ 3 Monate bis < 18 Jahre und < 30 kg alle 6 Stunden.</p> <p>b: Es wird bei der Antibiotika-Behandlung von einem Behandlungszyklus pro Jahr ausgegangen. Die Darstellung der Prävalenz erfolgt anhand von Fallzahlen anstatt von Patientenzahlen. Die angegebenen Informationen in dieser und in den darauffolgenden Tabellen beziehen sich daher nicht auf die einzelne Patientin bzw. den einzelnen Patienten, sondern auf den einzelnen Fall.</p> <p>HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; VAP: Beatmungsassozierte Pneumonie</p> <p>Quelle: (1)</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es werden in Tabelle 3-11 und in den darauffolgenden Tabellen bei den angegebenen Informationen sowie bei den einzelnen Berechnungen nicht die einzelne Patientin bzw. der einzelne Patient, sondern der einzelne Fall berücksichtigt.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels:

Imipenem/Cilastatin/Relebactam

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-11 für Imipenem/Cilastatin/Relebactam entsprechen der Empfehlung der Fachinformation (1).

Bei im Krankenhaus erworbener Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie, erhalten pädiatrische Patient:innen mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg Imipenem/Cilastatin/Relebactam in einer Dosis von 500 mg/500 mg/250 mg alle sechs Stunden

als intravenöse Infusion über 30 Minuten. Pädiatrische Patient:innen bis zu einem Körpergewicht von < 30 kg erhalten Imipenem/Cilastatin/Relebactam in einer körperrgewichtsbasierten Dosierung von 15 mg/kg/15 mg/kg/7,5 mg/kg alle acht (Patient:innen ab Geburt bis < 3 Monate) bzw. sechs Stunden (Patient:innen \geq 3 Monate bis < 18 Jahre) als intravenöse Infusion mit einer Infusionsdauer von 60 Minuten. Die Behandlungsdauer beträgt 7-14 Tage. Bei bakteriellen Infektionen mit Antibiotika-Behandlung wird von einem Behandlungszyklus pro Jahr ausgegangen. Daher beschränkt sich die Anzahl der Behandlungen pro Fall pro Jahr auf eine Behandlung.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Imipenem/ Cilastatin/ Relebactam	Pädiatrische Patienten ab der Geburt mit im Krankenhaus erworbener Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziiierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)	7-14 Tage	Tagesdosis 90 mg/90 mg/ 45 mg^a bis 2.000 mg/ 2.000 mg/ 1.000 mg <u>0,5 g/0,5 g/0,25 g</u> <u>Pulver</u> = 1 Durchstechflasche pro Gabe = 3-4 Durchstechflaschen pro Tag	<u>0,5 g/0,5 g/0,25 g Pulver</u> 7 Tage: 21- 28 Durchstechflaschen 14 Tage: 42- 56 Durchstechflaschen Jahresdurchschnittsverbrauch: 10,5 g/10,5 g/5,25 g bis 28 g/28 g/14 g
a: Als Untergrenze wird ein Körpergewicht von 2 kg angenommen. HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; VAP: Beatmungsassoziierte Pneumonie Quelle: (1)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels:

Imipenem/Cilastatin/Relebactam

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Fall wurde gemäß der Fachinformation von Imipenem/Cilastatin/Relebactam aus den abgeleiteten Behandlungstagen pro Fall und Jahr sowie den vorgegebenen Dosierungen in Tabelle 3-12 ermittelt.

Die empfohlene Dosierung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam beträgt für pädiatrische Patient:innen ab einem Körpergewicht von ≥ 30 kg Imipenem 500 mg, Cilastatin 500 mg, Relebactam 250 mg alle sechs Stunden. Pädiatrische Patient:innen bis zu einem Körpergewicht von < 30 kg erhalten Imipenem 15 mg/kg, Cilastatin 15 mg/kg, Relebactam 7,5 mg/kg alle acht (Patient:innen ab Geburt bis < 3 Monate) bzw. sechs Stunden (Patient:innen ≥ 3 Monate bis < 18 Jahre). Aufgrund der begrenzten Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung von zwei Stunden ergibt sich für Patient:innen < 30 kg Körpergewicht ein Verwurf. Pro Gabe wird somit

eine Durchstechflasche à 0,5 g/0,5 g/0,25 g verbraucht und pro Behandlungstag werden drei bis vier Durchstechflaschen à 0,5 g/0,5 g/0,25 g benötigt. Die Behandlungsdauer beträgt 7-14 Tage (1).

Bei einer Behandlungsdauer von sieben Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 21 bis 28 Durchstechflaschen à 0,5 g/0,5 g/0,25 g pro Fall. Bei einer Behandlungsdauer von 14 Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 42 bis 56 Durchstechflaschen à 0,5 g/0,5 g/0,25 g pro Fall. Es ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 10,5 g/10,5 g/5,25 g bis 28 g/28 g/14 g Imipenem/Cilastatin/Relebactam bzw. von 21 bis 56 Durchstechflaschen à 0,5 g/0,5 g/0,25 g pro Jahr.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Imipenem/Cilastatin/Relebactam	PZN: 16836373 7.065,63 € ^a (Recarbrio® 0,5 g/0,5 g/0,25 g Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrat; 25 Stück)	7.065,63 € ^a
<p>a: Klinik-Einkaufspreis zuzüglich Mehrwertsteuer von 19 % GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer Stand der LAUER-TAXE: 01.12.2025</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels:

Imipenem/Cilastatin/Relebactam

Die Angaben in Tabelle 3-13 entstammen der LAUER-TAXE mit Datum vom 01.12.2025. Da das zu bewertende Arzneimittel in stationären Behandlungseinrichtungen Verwendung findet, wurde für die Darstellung der Kosten der Klinik-Einkaufspreis (Klinik-EK) zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer berücksichtigt. Rabatte nach § 130 und § 130a wurden nicht berücksichtigt.

Der Klinik-EK beträgt 5.937,50 € für eine Packung von Recarbrio® mit je 25 Stück 0,5 g/0,5 g/0,25 g Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats (Stand 15.10.2025). Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer für eine Packung mit je 25 Stück 0,5 g/0,5 g/0,25 g Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats ergeben sich Kosten für die GKV von 7.065,63 €.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Imipenem/Cilastatin/Relebactam	Pädiatrische Patienten ab der Geburt mit im Krankenhaus erworbener Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungs-assoziiertes Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; VAP: Beatmungsassoziierte Pneumonie Quelle: (1)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel: Imipenem/Cilastatin/Relebactam

Die Fachinformation von Imipenem/Cilastatin/Relebactam führt keine regelhaft notwendige Inanspruchnahme weiterer ärztlicher Behandlungen oder eine Verordnung sonstiger Leistungen im Zusammenhang mit der Therapie auf, die über die üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen und berücksichtigt werden müssten (1). Das Arzneimittel wird zudem für die Behandlung der HAP einschließlich VAP im stationären Bereich eingesetzt, weshalb

anfallende Kosten über eine DRG abgerechnet werden und sich daher keine Kosten für den einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) für ärztliche Leistungen ergeben. Es fallen daher keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-14 und Tabelle 3-15 werden entsprechend der Fachinformation keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen benannt (1). Entsprechend entfällt die Berechnung der Kosten.

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Imipenem/Cilastatin/Relebactam	Pädiatrische Patienten ab der Geburt mit im Krankenhaus erworbener Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungs-assoziiertes Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; VAP: Beatmungsassoziierte Pneumonie Quelle: (1)			

Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel: Imipenem/Cilastatin/Relebactam

Gemäß Fachinformation fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (1).

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Imipenem/ Cilastatin/ Relebactam	Pädiatrische Patienten ab der Geburt mit im Krankenhaus erworbener Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungs-assoziiertes Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)	5.935,13 €- 15.827,01 €	-	-	5.935,13 €- 15.827,01
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; VAP: Beatmungsassoziierte Pneumonie Quellen: (1, 2)					

Grundlage für die Berechnung der Jahrestherapiekosten stellen die in Tabelle 3-11 dargestellten Behandlungstage pro Jahr, sowie die in Tabelle 3-13 errechneten Arzneimittelkosten, dar. Der Rechenweg für die in Tabelle 3-17 dargestellten Jahrestherapiekosten wird im Folgenden genauer erläutert.

Bei allen Arzneimitteln wurden die Behandlungstage pro Jahr der Behandlungsdauer pro Behandlung gleichgesetzt, da bei einer Antibiotika-Behandlung von einem Behandlungszyklus ausgegangen wird.

Angaben zu Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel: Imipenem/Cilastatin/Relebactam

Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer gewichtsabhängigen Tagesdosis von 90 mg/90 mg/45 mg für Patient:innen ab Geburt bis < 3 Monate und einem Mindestgewicht von 2 kg (Infusion alle acht Stunden) über sieben Behandlungstage beträgt 0,84 Packungen der 0,5 g/0,5 g/0,25 g Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 7.065,63 € pro Packung der 0,5 g/0,5 g/0,25 g Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 0,84 Packungen ergeben sich Kosten von 5.935,13 € pro Fall pro Jahr.

Der durchschnittliche Jahresverbrauch bei einer gewichtsunabhängigen Tagesdosis von 2.000 mg/2.000 mg/1.000 mg für Patient:innen bis < 18 Jahre und einem Gewicht \geq 30 kg (Infusion alle sechs Stunden) über 14 Behandlungstage beträgt 2,24 Packungen der 0,5 g/0,5 g/0,25 g Wirkstärke pro Fall. Bei einem GKV-relevanten Preis von 7.065,63 € pro Packung der 0,5 g/0,5 g/0,25 g Wirkstärke und einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 2,24 Packungen ergeben sich Kosten von 15.827,01 € pro Fall pro Jahr.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungskontext

Mit dem Beschluss vom 20.01.2022 hat der G-BA die Einstufung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam als Reserveantibiotikum bestätigt (3).

Als Reserveantibiotikum wird Imipenem/Cilastatin/Relebactam nur in Ausnahmefällen bei potenziell schwerwiegenden Infektionen angewendet und kommt daher ausschließlich im stationären Bereich zum Einsatz, wenn aufgrund von Resistenzen die Therapiealternativen begrenzt sind. Unter Berücksichtigung der nachgewiesenen klinischen Wirksamkeit von Imipenem/Cilastatin/Relebactam trifft dies auf Infektionen mit den folgenden Erregern, wie in Abschnitt 3.2.3 dargestellt, zu:

- Escherichia coli, CR
- Klebsiella pneumoniae, CR
- Pseudomonas aeruginosa, CR

Neben den genannten Erregern ist auch die nachgewiesene Carbapenemase vor dem gezielten Einsatz von Imipenem/Cilastatin/Relebactam zu beachten. Wie bereits in Abschnitt 3.2.4 beschrieben, ist zu erwarten, dass Imipenem/Cilastatin/Relebactam aufgrund des Wirkspektrums primär bei Erregern mit Nachweis von KPC eingesetzt wird (4). Da Imipenem/Cilastatin/Relebactam gegen die gemäß RKI-Bericht auch 2024 am häufigsten vorkommende Carbapenemase Oxa-48 (n=999) keine Wirksamkeit zeigt, werden nach Nachweis von Oxa-48 andere Reserveantibiotika wie Ceftazidim/Avibactam in der gezielten Therapie bevorzugt werden. Ceftazidim/Avibactam ist zudem auch gegen Erreger mit KPC wirksam und ebenfalls in der pädiatrischen Population zugelassen und somit eine Therapiealternative zu Imipenem/Cilastatin/Relebactam (4, 5). Verschiedene

Therapiealternativen sind auch bei dem Einsatz von Reserveantibiotika von Bedeutung, um die Entstehung weiterer Resistenzen zu vermeiden. Die Beachtung der Erregersensibilität anhand des Antibiogramms ist deshalb vor dem Einsatz von Reserveantibiotika wie Imipenem/Cilastatin/Relebactam essentiell.

Angaben des InEK bestätigen die seltene Anwendung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam aufgrund der hohen Anforderungen für den gezielten Einsatz von Reserveantibiotika gemäß der qualitätsgesicherten Anwendung. Anhand der Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Codes 6-00g.5! kann mit dem DatenBrowser des InEK ermittelt werden, dass Imipenem/Cilastatin/Relebactam im Jahr 2024 lediglich in 30 Fällen angewendet wurde (6). Es wird davon ausgegangen, dass diese hohen Anforderungen auch bei der Anwendung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam in der pädiatrischen Population beachtet werden.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist Imipenem/Cilastatin/Relebactam bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile oder bei Überempfindlichkeit gegen andere Carbapenem-Antibiotika und bei schwerer Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen jegliche andere Beta-Laktam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Cephalosporine oder Monobaktame) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) kontraindiziert. Aufgrund dieser Kontraindikationen ist jedoch nicht von einem wesentlichen Einfluss auf die Versorgungsanteile auszugehen.

Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen

Zu den Therapieabbrüchen und Patientenpräferenzen in der pädiatrischen Population liegen keine konkreten Angaben vor. Da die Anwendung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam zur Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie beschränkt ist auf Patient:innen, für die keine oder nur wenige Therapiealternativen zur Verfügung stehen, ist davon auszugehen, dass nur wenige Patient:innen die Therapie abbrechen werden oder sich bewusst gegen eine Therapie mit Imipenem/Cilastatin/Relebactam entscheiden.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es werden keine Änderungen der in Abschnitt 3.3.5 angegebenen Jahrestherapiekosten erwartet.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise

Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Behandlungsdauer, den Therapiemodalitäten und zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der gültigen Fachinformation von Imipenem/Cilastatin/Relebactam entnommen (Stand Januar 2026) (1).

Die Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel beruht auf den Preisangaben der LAUER-TAXE mit Stand 01.12.2025.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Recarbrio®. 2026.
2. MSD Sharp & Dohme GmbH. Kostendarstellung Recarbrio®. 2026.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Imipenem-Cilastatin-Relebactam. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8185/2022-01-20_AM-RL_Imipenem-Cilastatin-Relebactam_R-004_TrG.pdf. [Zugriff am: 17.10.2025]

4. Feros S, Anastassopoulou C, Pitiriga V, Vrioni G, Tsakris A. Antimicrobial and Diagnostic Stewardship of the Novel β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitors for Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacterales Species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotics*. 2024;13(3).
5. Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company. Fachinformation Zavicefta® 2 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information Mai 2025.
6. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). DatenBrowser. 2025.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Informationen sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels bzw. der Produktinformation von Recarbrio® (Stand: Januar 2026) entnommen worden (https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/recarbrio-epar-product-information_de.pdf).

Anforderung an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals und die Infrastruktur

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

Anforderung an die Behandlung und Behandlungsdauer bzw. Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Dosierung

Tabelle 3-18 stellt die empfohlene intravenöse Dosis für erwachsene Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) ≥ 90 ml/min dar und Tabelle 3-19 zeigt die empfohlene intravenöse Dosis für pädiatrische Patienten (ab Geburt bis < 18 Jahre) mit normaler Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Tabelle 3-18: Empfohlene Dosen für erwachsene Patienten mit einer CrCl ≥ 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
<p>a: Gemäß Cockcroft-Gault-Formel.</p> <p>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 der Fachinformation).</p> <p>c: Einschließlich der Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP oder VAP, besteht oder vermutet wird.</p>				

Tabelle 3-19: 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. Siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

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 3-20 angegeben. Imipenem/Cilastatin/Relebactam wird bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von weniger als 30 kg und Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen.

Tabelle 3-20: 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 3-18 und Tabelle 3-19 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).

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.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

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. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

Für Anweisungen zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Anforderungen an die Anwendung mit dem Arzneimittel

Dauer der Haltbarkeit (gemäß Abschnitt 6.3 der Fachinformation)

Trockenes Pulver

30 Monate.

Nach Rekonstitution und Verdünnung

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung (gemäß Abschnitt 6.4 der Fachinformation)

Für dieses Arzneimittel sind hinsichtlich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Die Durchstechflaschen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung (gemäß Abschnitt 6.6 der Fachinformation)

Recarbrio ist als trockenes Pulver in Durchstechflaschen als Einzeldosis erhältlich und muss vor der intravenösen Anwendung unter Einhaltung aseptischer Bedingungen, wie unten beschrieben, rekonstituiert und verdünnt werden:

Erwachsene Patienten

Zur Zubereitung der Infusionslösung ist der Inhalt der Durchstechflasche in 100 ml eines geeigneten Lösungsmittels in einen Infusionsbeutel zu überführen (siehe Abschnitte 6.2 und 6.3): 9 mg/ml (0,9 %-ige) Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke. In Ausnahmefällen, wenn die 9 mg/ml (0,9 %-ige) Natriumchlorid-Lösung aus medizinischen Gründen nicht geeignet ist, kann stattdessen 50 mg/ml (5 %-ige) Glucose-Lösung für Injektionszwecke angewendet werden. **Bitte beachten Sie, dass vorgefüllte Infusionsbeutel überfüllt sind und, um eine korrekte Konzentration zu erhalten, es wichtig ist, sicherzustellen, dass genau 100 ml des Verdünnungsmittels in diesem Schritt verwendet werden, wenn ein Teil des Inhalts des Infusionsbeutels angewendet wird (z. B. im Fall einer gewichtsabhängigen Dosierung bei Kindern).**

- Es sind 20 ml (2×10 ml) Lösungsmittel aus dem geeigneten Infusionsbeutel zu entnehmen und der Inhalt der Durchstechflasche mit 10 ml des Lösungsmittels zu rekonstituieren. Die rekonstituierte Suspension darf nicht direkt als intravenöse Infusion angewendet werden.
- Die Durchstechflasche nach der Rekonstitution gut schütteln und die hierdurch entstandene Suspension zu den übrigen 80 ml im Infusionsbeutel hinzugeben.
- Weitere 10 ml des Lösungsmittels in die Durchstechflasche geben und diese gut schütteln, um sicherzustellen, dass der gesamte Inhalt der Durchstechflasche überführt wird; die hierdurch entstandene Suspension erneut in die Infusionslösung im Infusionsbeutel überführen, bevor diese angewendet wird. Die entstandene Mischung ist so lange zu schütteln, bis die Lösung klar ist.

Erwachsene Patienten mit Nierenfunktionsstörung und pädiatrische Patienten mit einem Gewicht von mindestens 30 kg mit Nierenfunktionsstörung

Eine reduzierte Dosis von Recarbrio wird entsprechend der CrCl oder eGFR des Patienten angewendet, wie in Tabelle 3-21 angegeben.

- Hierfür sind 100 ml Infusionslösung, wie oben beschrieben, für erwachsene Patienten zuzubereiten.
- Es ist das erforderliche Volumen (ml) der vorbereiteten Infusionslösung für die jeweils geeignete Dosis von Recarbrio, wie in Tabelle 3-21 beschrieben, auszuwählen.

Pädiatrische Patienten mit einem Gewicht von 2 kg bis unter 30 kg und normaler Nierenfunktion

- 100 ml Infusionslösung gemäß den obigen Anweisungen für erwachsene Patienten vorbereiten.
- Das Volumen der endgültigen Infusionslösung (mit einer Konzentration von 12,5 mg/ml), das angewendet werden soll, wird basierend auf dem Patientengewicht wie folgt berechnet:
 - Infusionsvolumen (ml) = (Gewicht (kg) x 37,5 mg/kg) / 12,5 mg/ml
 - Hinweis: Das gesamte Volumen im Infusionsbeutel (100 ml) nicht benötigt.
- Übertragen Sie das berechnete Infusionsvolumen aus der vorbereiteten 100-ml-Lösung in einen ausreichend großen Infusionsbeutel oder eine Infusionsspritze.
- Das Infusionsvolumen wird über 60 Minuten mittels Infusion oder Infusionsspritzenpumpe angewendet.

Tabelle 3-21: Zubereitung der Lösung von Recarbrio zur intravenösen Anwendung bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten (mit einem Gewicht von mindestens 30 kg)

Geschätzte Nierenfunktion (CrCl [ml/min]^a oder eGFR [ml/min/1,73 m²]^b)	Dosis von Recarbrio (Imipenem/Cilastatin/Relebactam) (mg)	Volumen (ml) der zubereiteten Lösung, das zu entnehmen und zu verwerfen ist	Volumen (ml) der Infusionslösung, das final für die Dosis benötigt wird
≥ 90	500/500/250	n. z.	100
< 90 bis ≥ 60	400/400/200	20	80
< 60 bis ≥ 30	300/300/150	40	60
< 30 bis ≥ 15 oder bei dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz (ESRD)	200/200/100	60	40

a: CrCl, berechnet mit der Cockcroft-Gault-Formel für erwachsene Patienten
 b: eGFR, berechnet mit der Bedside Schwartz-Formel für pädiatrische Patienten mit einem Gewicht von ≥ 30 kg

Die Farbe der rekonstituierten Recarbrio-Lösungen reicht von farblos bis gelb. Farbabweichungen innerhalb dieses Bereichs beeinträchtigen nicht die Wirksamkeit des Produkts. 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.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Kompatible Arzneimittel

Das Arzneimittel darf außer mit den unten aufgeführten nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Die physikalische Kompatibilität von Recarbrio mit ausgewählten injizierbaren Arzneimitteln wurde für zwei häufig erhältliche Lösungsmittel bei einem Y-Infusionsbesteck untersucht. Die kompatiblen Arzneimittel sind zusammen mit dem zugehörigen kompatiblen Lösungsmittel (d. h. 5 %-ige Glucose-Lösung für Injektionszwecke oder 0,9 %-ige Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke) unten aufgelistet. Recarbrio ist nicht zusammen mit anderen als den unten aufgelisteten Arzneimitteln über denselben Infusionsschlauch (oder dieselbe Kanüle) anzuwenden, da keine Kompatibilitätsdaten zur Verfügung stehen. Zur Bestätigung der Kompatibilität der zeitgleichen gemeinsamen Anwendung beachten Sie bitte die jeweilige Fachinformation des/der zusammen angewendeten Arzneimittel(s). Dieses Arzneimittel darf nur mit den unten genannten Arzneimitteln kombiniert werden.

Liste der kompatiblen injizierbaren Arzneimittel zur Anwendung mit 5 %-iger Glucose-Lösung für Injektionszwecke oder mit 0,9 %-iger Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke als Lösungsmittel

- Dexmedetomidin
- Dopamin
- Adrenalin (Epinephrin)
- Fentanyl
- Heparin
- Midazolam
- Noradrenalin (Norepinephrin)
- Phenylephrin

Kompatible Infusionsbeutel und kompatible Infusionsbesteckmaterialien

Recarbrio ist kompatibel mit den folgenden Infusionsbeuteln und Infusionsbesteckmaterialien. Infusionsbeutel oder Infusionsbesteckmaterialien, die nicht unten aufgelistet sind, sind nicht zu verwenden.

Infusionsbeutelmaterialien

Polyvinylchlorid (PVC) und Polyolefin (Polypropylen und Polyethylen)

Infusionsbesteckmaterialien (samt Schläuchen)

PVC + Bis(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) und polyethylenbeschichtetes (PE-beschichtetes) PVC

Inkompatible Arzneimittel

Recarbrio Infusionslösung ist physikalisch nicht kompatibel mit Propofol in 5 %-iger Dextrose- bzw. Glucose- oder 0,9 %-iger Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke.

Anforderung an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwerwiegende und mitunter tödlich verlaufende (anaphylaktische) Überempfindlichkeitsreaktionen sind bei Patienten unter Therapie mit Beta-Laktam-Antibiotika beschrieben worden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8 der Fachinformation).

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 Recarbrio sofort abgebrochen werden. Bei schwerwiegenden anaphylaktischen Reaktionen müssen sofort geeignete Notfallmaßnahmen ergriffen werden.

Leberfunktion

Die Leberfunktion sollte während der Behandlung mit Imipenem/Cilastatin/Relebactam aufgrund des Risikos einer Lebertoxizität (wie Erhöhung der Transaminasen, Leberversagen und fulminante Hepatitis) engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Anwendung bei Patienten mit Lebererkrankung: Bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung sollte während der Behandlung mit Imipenem/Cilastatin/Relebactam die Leberfunktion überwacht werden. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Zentralnervensystem (ZNS)

Über zentralnervöse Nebenwirkungen wie Krampfanfälle, Verwirrtheitszustände 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.

Erhöhtes Krampfanfall-Potenzial aufgrund der Wechselwirkungen mit Valproinsäure

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 diesem Arzneimittel erforderlich ist, sollte eine zusätzliche Behandlung mit Antikonvulsiva in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Clostridioides-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD)

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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Eine sorgfältige Anamnese ist erforderlich, da ein Auftreten der CDAD mehr als zwei Monate nach der Anwendung von Antibiotika berichtet wurde.

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.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Derzeit liegen keine ausreichenden Daten vor, um die Anwendung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam bei peritonealdialyse-pflichtigen Patienten zu empfehlen.

Einschränkungen der klinischen Daten

Immungeschwächte Patienten, einschließlich derer mit Neutropenie, waren von den klinischen Studien ausgeschlossen.

Im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie

In einer Einzelstudie zur im Krankenhaus erworbenen Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie, hatten 6,2 % (33/535) der Patienten zu Beginn eine Bakteriämie.

Einschränkungen des antibakteriellen Wirkspektrums

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.

Das Inhibitionsspektrum von Relebactam umfasst die Klasse A-beta-Laktamasen (wie z. B. extended-spectrum-beta-lactamases (ESBLs), und Klebsiella pneumoniae-Carbapenemase (KPC,) und Klasse C-beta-Laktamasen, einschließlich Pseudomonas induzierte (derived) Cephalosporinase (PDC)). Relebactam hemmt nicht Klasse D-Carbapenemasen wie Oxacillinase-48 (OXA-48) oder Klasse B-Metallo-beta-Laktamasen wie z. B. New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM) und Verona integron encoded metallo-beta-lactamase (VIM) (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Nicht-empfindliche Erreger

Die Anwendung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam führt möglicherweise zur Überwucherung nicht-empfindlicher Bakterien, was eine Unterbrechung der Behandlung oder andere geeignete Maßnahmen erfordern kann.

Antiglobulintest (Coombs-Test)-Serokonversion

Während der Behandlung mit Imipenem/Cilastatin/Relebactam kann ein direkter oder indirekter Antiglobulintest (Coombs-Test) positiv ausfallen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 37,5 mg Natrium (1,6 mmol) pro Durchstechflasche, entsprechend 1,9 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät.

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

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.

Anforderung an die Beachtung von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen andere Carbapenem-Antibiotika.

Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen jegliche andere Beta-Laktam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Cephalosporine oder Monobaktame) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

Ganciclovir

Generalisierte Krampfanfälle sind bei Patienten berichtet worden, die Ganciclovir zeitgleich mit Imipenem/Cilastatin, erhalten haben. Ganciclovir sollte nicht gleichzeitig mit Imipenem/Cilastatin/Relebactam angewendet werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen überwiegt die damit verbundenen Risiken.

Valproinsäure

Fallberichte aus der Literatur haben gezeigt, dass die gleichzeitige Anwendung von Carbapenemen einschließlich Imipenem/Cilastatin, bei Patienten unter Valproinsäure oder Divalproex-Natrium zu einer Verminderung der Valproinsäurekonzentration führt. Die Valproinsäurekonzentration kann infolge dieser Wechselwirkung unter den therapeutischen Bereich fallen, wodurch sich das Risiko für Krampfanfälle erhöht. Zwar ist der Mechanismus dieser Wechselwirkung unbekannt, jedoch deuten Daten aus In-vitro-Studien und Tier-Studien darauf hin, dass Carbapeneme die Hydrolyse des Valproinsäure-Glukuronidmetaboliten (VPA-g) zurück zu Valproinsäure hemmen und so die Valproinsäure-Serumkonzentration verringern. Die gleichzeitige Anwendung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam und Valproinsäure/Divalproex-Natrium wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Orale Antikoagulanzen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Antibiotika mit Warfarin kann dessen blutgerinnungshemmende Wirkung verstärkt werden. Es wird empfohlen, dass die International Normalised Ratio (INR) während und kurz nach der gemeinsamen Anwendung von Antibiotika mit oralen Antikoagulanzen entsprechend überwacht werden soll.

Klinische Arzneimittelwechselwirkungsstudien

Eine klinische Studie zur Untersuchung der Arzneimittelwechselwirkungen zeigte, dass die Expositionen von Imipenem und Relebactam bei zeitgleicher Anwendung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam mit dem prototypischen OAT-Inhibitor Probenecid nicht klinisch signifikant erhöht waren. Dies deutet darauf hin, dass es keine klinisch bedeutsamen OAT-vermittelten Arzneimittelwechselwirkungen gibt. Die gleichzeitige Anwendung von Imipenem/Cilastatin und Probenecid führte zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels und der Halbwertszeit von Cilastatin, jedoch in keinem klinisch relevanten Ausmaß. Somit kann dieses Arzneimittel gemeinsam mit OAT-Inhibitoren angewendet werden.

Weitere Einschränkungen der Anwendung

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Schwangerschaft

Es liegen keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von Imipenem, Cilastatin oder Relebactam bei schwangeren Frauen vor.

Tierexperimentelle Studien zu Imipenem/Cilastatin haben eine Reproduktionstoxizität bei Affen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Tierexperimentelle Studien zu Relebactam ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Recarbrio sollte nur während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Stillzeit

Imipenem und Cilastatin werden in kleinen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden.

Es ist nicht bekannt, ob Relebactam in die Muttermilch bei Menschen übergeht. Verfügbare Daten in Tierexperimenten haben gezeigt, dass Relebactam bei Ratten in die Milch ausgeschieden wird (für Details siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder die Behandlung mit Recarbrio zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es sind keine Daten bei Menschen zu den potenziellen Auswirkungen von Imipenem/Cilastatin oder Relebactam Behandlungen auf die weibliche oder männliche Fertilität verfügbar. Tierexperimentelle Studien zeigen keine gesundheitsschädlichen Wirkungen von Imipenem/Cilastatin oder Relebactam auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

Recarbrio hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Zentralnervöse Nebenwirkungen, wie z. B. Krämpfe, Verwirrheitszustände und myoklonische Aktivität, wurden während der Behandlung mit Imipenem/Cilastatin berichtet; besonders wenn die empfohlenen Dosen von Imipenem überschritten wurden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Daher ist beim Fahren oder Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des EPAR des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die nachfolgende Information ist dem **Anhang II Abschnitt B** der Produktinformation von Recarbrio[®] entnommen worden (https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/recarbrio-epar-product-information_de.pdf).

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

Die nachfolgende Information ist dem **Anhang II Abschnitt C** der Produktinformation von Recarbrio[®] entnommen worden.

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (PSURs)

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des

Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die nachfolgende Information ist dem **Anhang II Abschnitt D** der Produktinformation von Recarbrio® entnommen worden.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Die nachfolgende Information ist dem Europäische Union (EU) RMP, freigegeben am 13. März 2025, Version 2.1 von Imipenem/Cilastatin/Relebactam entnommen worden.

Dieser RMP ist nicht mit einer zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahme (Additional Risk Minimisation Measure, ARMM) verbunden. Um die wichtigsten Sicherheitsbedenken hinsichtlich des Arzneimittels auszuräumen, sind routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen, wie in Teil V.1 des EU RMPs beschrieben, ausreichend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Hinweise zur Anwendung

Recarbrio® ist seit dem 19.01.2026 von der Europäischen Kommission zur Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP) bei pädiatrischen Patienten zugelassen.

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen, siehe Abschnitt 3.4.1.

Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Recarbrio® (Wirkstoffe: Imipenem/Cilastatin/Relebactam) unter folgenden Link zur Verfügung: (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/recarbrio>).

Gemäß § 35a Abs. 1c SGB V und 5. Kapitel § 15a der Verfahrensordnung (VerfO) wurde Recarbrio® mit dem Beschluss des G-BA vom 20.01.2022 der Status als Reserveantibiotikum bescheinigt (1). Über die in Abschnitt 3.4.1 aufgeführten Vorgaben der Fachinformation 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 wurden im November 2022 für die Erwachsenenpopulation von Imipenem/Cilastatin/Relebactam durch den G-BA

festgelegt und im aktuellen Beschluss von Ceftazidim/Avibactam im Mai 2025 auch für pädiatrische Patient:innen bestätigt (2, 3).

Anforderungen im Rahmen des klinischen Einsatzes von Reserveantibiotika zur zielgerichteten, möglichst erregerspezifischen Antibiotika-Therapie

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 krankenhausversorgende Apotheken abgegeben. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass dies in den maßgeblichen Datenbanken, insbesondere der LAUER-TAXE, entsprechend ausgewiesen ist. Dort findet sich ausschließlich ein Klinikeinkaufspreis und kein Apothekeneinkaufs- oder -verkaufspreis. Die Abgabe im ambulanten Sektor wird nicht beworben oder gefördert, wodurch ein rein stationärer Einsatz unter Berücksichtigung der folgenden qualitätsgesicherten Maßnahmen sichergestellt werden soll.

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 Imipenem/Cilastatin/Relebactam über einen jeweiligen Zeitraum von 30 - 60 Minuten, je nach Körpergewicht und Alter der Patient:innen, kaum eine ambulante Anwendung (4). Das Risiko, mit einem MRE kolonisiert zu sein, ist bei multimorbiden Patient:innen mit Vorerkrankungen, antimikrobiellen Vortherapien sowie vorausgegangen Krankenhausaufenthalten meist erhöht (5). Sollte es zu einer bakteriellen Infektion mit einem MRE kommen, so ist eine Versorgung der Patient:innen mit Risikofaktoren für eine Kolonisation mit einem MRE häufig - aufgrund des oft primär eingeschränkten Gesundheitszustands - im Krankenhaus angezeigt.

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 den aktuellen 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 (6).

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 (4).

Recarbrio® darf nur zur Behandlung von Infektionen angewendet werden, wenn bekannt ist, dass diese von Imipenem/Cilastatin/Relebactam sensiblen Bakterien 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 Imipenem/Cilastatin/Relebactam sensiblen Bakterien verursacht werden, sein. Sobald die Ergebnisse einer mikrobiologischen Kultur und Informationen zur Sensibilität des Erregers verfügbar sind, ist die kalkulierte Therapie max. 72 Stunden nach Behandlungsbeginn anzupassen, falls notwendig (2).

Anforderungen an die mikrobiologische Diagnostik

Voraussetzungen für die mikrobiologische Diagnostik vor Therapiebeginn oder bei einer möglichen Anpassung/Wechsel (Re-Evaluation) der Therapie beim Vorliegen eines Antibiogramms werden in Abschnitt 3.2.1 genannt.

Anforderung an die Qualifikation der behandelnden Ärzt:innen und des ABS-Teams zur mikrobiologischen Beratung

Der Einsatz von Recarbrio® darf nur erfolgen, wenn vor Therapiebeginn mit Fachärzt:innen 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 Fachärzt:innen, die Erfahrungen auf dem Gebiet der MRE haben, vorab diskutiert werden (2).

Die enge Kooperation zwischen den Facharztgruppen dient als Grundlage für ein effektives hausinternes „Antibiotic Stewardship“ (ABS). Die Aufgaben des ABS-Teams umfassen v. a. konsiliarische Tätigkeiten, bspw. gemeinsame Visiten, die Erstellung lokaler Antibiotika-Leitlinien und Regelungen zur Freigabe von Reserveantibiotika. Zudem übernimmt das ABS-Team die regelmäßige Erhebung des Erreger- und Resistenzauftretens, sowie die Erhebung der Antibiotika-Verbrauchsdaten der jeweiligen Klinik. Somit nimmt das ABS-Team eine zentrale Rolle für die Antibiotika-Auswahl in der klinischen Praxis ein (6).

Dem ABS-Team sollen in Anlehnung an die aktuelle europäische und internationale Literatur mindestens ein:e Infektiologe:Infektiologin, ein:eine in Infektiologie weitergebildete:r und/oder ABS-fortgebildete:r klinisch tätige:r Apotheker:in angehören. Idealerweise ist der:die für die mikrobiologische Diagnostik und klinisch mikrobiologische Beratung zuständige Facharzt:Fachärztin und der:die für die Krankenhaushygiene lokal verantwortliche Person Teil des ABS-Teams (6).

Teilnahme von Behandlungseinrichtungen an Surveillance-Systemen

Vor dem Hintergrund eines gesteigerten Bewusstseins für die Problematik zunehmender Antibiotikaresistenzen und einem drohenden Verlust geeigneter Therapieoptionen für 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 (2, 7).

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 (<https://www.icd-code.de/ops/code/6-00g.html>). Mittels des OPS-Codes kann der Einsatz von verschiedenen Reserveantibiotika, gemäß der Definition einer offiziellen Liste, nachverfolgt werden. Somit kann der Einsatz besser dokumentiert werden und gewährleistet werden, dass die Verwendung eines Reserveantibiotikums an das Vorhandensein von Antibiotikaresistenzen geknüpft ist.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Angaben für Abschnitte 3.4.1, 3.4.2, 3.4.3 und 3.4.4 wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) bzw. den Anhängen I und II der Produktinformation zur Zeit der Erstellung des Dossiers von Recarbrio® entnommen. Zusätzlich wurde für die Erstellung des Abschnittes 3.4.4 die Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plan sowie der EPAR verwendet.

Bei der Erstellung des Abschnitts 3.4.5 wurden Angaben zu einer qualitätsgesicherten Anwendung aus den offiziellen Leitlinien entnommen. Zudem wurden Empfehlungen aus offiziellen Richtlinien, Gesetzgebungen und Datenbank-Systemen ergänzt.

Eine systematische Literaturrecherche war zur Informationsbeschaffung nicht erforderlich.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Imipenem-Cilastatin-Relebactam. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5238/2022-01-20_AM-RL_Imipenem-Cilastatin-Relebactam_R-004.pdf. [Zugriff am: 17.10.2025]
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Imipenem/Cilastatin/Relebactam (Bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5699/2022-11-03_AM-RL-XII_Imipenem-Cilastatin-Relebactam_D-814_BAnz.pdf. [Zugriff am: 17.10.2025]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Ceftazidim/Avibactam (neues Anwendungsgebiet: Bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete, ab Geburt bis < 3 Monate). 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7203/2025-05-15_AM-RL-XII_Ceftazidim_Avibactam_D-1130_BAnz.pdf. [Zugriff am: 30.01.2026]
4. European Medicines Agency. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Recarbrio®. 2026.
5. Bodmann K-F, Grabein B, Kresken M, Derendorf H, Stahlmann R, Ott SR, et al. S2k-Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei erwachsenen Patienten - Update 2018. 2. aktualisierte Version, erstellt am 25. Juli 2019. 2019. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/082-006>. [Zugriff am: 29.10.2025]
6. de With K, Wilke K, Kern WV, Strauß R, Kramme E, Friedrichs A, et al. S3-Leitlinie - Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus - Update 2018. 2019. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/092-001>. [Zugriff am: 17.10.2025]
7. Abele-Horn M, de With K, Seifert J, Eckmanns T, Schmidt N, Fellhauer M, et al. Strukturelle und personelle Voraussetzungen für die Sicherung einer rationalen Antiinfektivverordnung in Krankenhäusern. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2020;63(6):749-60.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-22 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Nicht zutreffend.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die aktuelle Fachinformation von Imipenem/Cilastatin/Relebactam mit Stand von Januar 2026 führt keine notwendige weiteren ärztlichen Leistungen im Zusammenhang mit der Therapie auf (1). Das Arzneimittel wird zudem für die Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie, nur im stationären Bereich eingesetzt, weshalb anfallende Kosten über eine DRG abgerechnet werden und sich daher keine Kosten für den EBM ergeben.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-22, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen

Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-22 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

EBM Stand 04/2025 (2)

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. European Medicines Agency. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Recarbrio®. 2026.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Online-Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs. Stand: Q4/2025 2025 [29.10.2025]; Verfügbar unter: <https://ebm.kbv.de/>.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den

Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstellung.

Tabelle 3-23: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellungen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellungen
Nicht zutreffend								
Gesamt								
In Prozent (%)								
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.