



IQWiG-Berichte – Nr. 1400

**Imipenem/Cilastatin/
Relebactam
(bakterielle Infektionen,
mehrere Anwendungsgebiete) –
Bewertung gemäß § 35a Abs. 1c SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G22-17
Version: 1.0
Stand: 11.08.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Imipenem/Cilastatin/Relebactam (bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete) –
Bewertung gemäß § 35a Abs. 1c SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

02.05.2022

Interne Auftragsnummer

G22-17

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Stefan Kobza
- Christiane Balg
- Katharina Frangen
- Dominik Schierbaum
- Anja Schwalm

Schlagwörter

Imipenem, Cilastatin, Relebactam, Nosokomiale Pneumonie, Bakteriämie, Gramnegative bakterielle Infektionen, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Imipenem, Cilastatin, Relebactam, Healthcare-Associated Pneumonia, Bacteremia, Gram-Negative Bacterial Infections, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Reserveantibiotika	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet A: HAP, einschließlich VAP	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	10
3.2.1 Behandlungsdauer	10
3.2.2 Verbrauch	11
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	11
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	11
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	11
3.2.6 Versorgungsanteile	11
4 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet B: Bakteriämie bei HAP / VAP	12
4.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	12
4.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
4.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	12
4.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	13
5 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet C: Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger	14
5.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)	14
5.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
5.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	14

5.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)	20
5.2.1	Behandlungsdauer	20
5.2.2	Verbrauch	20
5.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	21
5.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	21
5.2.5	Jahrestherapiekosten.....	21
5.2.6	Versorgungsanteile	21
6	Zusammenfassung der Dossierbewertung	22
6.1	Zugelassene Anwendungsgebiete	22
6.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	22
6.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	23
6.4	Kosten der Therapie für die GKV	25
6.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26
7	Literatur	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiete A, B und C).....	23
Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Fall (Anwendungsgebiete A, B und C) bezogen auf 1 Jahr.....	25

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet A)	5
Abbildung 2: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet C)	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
4MRGN	multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019
CRE	carbapenemresistente Enterobacterales
DADB	Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HAP	nosokomiale Pneumonie
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KPC	Klebsiella-pneumoniae-Carbapenemase
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
spp.	species pluralis
VAP	beatmungsassoziierte Pneumonie
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

1 Hintergrund

Imipenem/Cilastatin/Relebactam ist ein Arzneimittel zur Behandlung der nosokomialen Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP) (Anwendungsgebiet A), der Bakteriämie bei HAP / VAP (Anwendungsgebiet B) sowie von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger (Anwendungsgebiet C). Imipenem/Cilastatin/Relebactam ist ein Reserveantibiotikum im Sinne des § 35a Abs. 1c Satz 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V [1]. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) wurde daher von der Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V freigestellt [1].

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1c SGB V, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

Im Folgenden werden die Bewertungen für das jeweilige Anwendungsgebiet getrennt dargestellt.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Reserveantibiotika

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Reserveantibiotika. Sie wird u. a. auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1c SGB V gilt der Zusatznutzen eines Reserveantibiotikums, für das der G-BA eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beschlossen hat, als belegt. Daher ist die Nutzenbewertung nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet A: HAP, einschließlich VAP

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die HAP, einschließlich VAP, stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

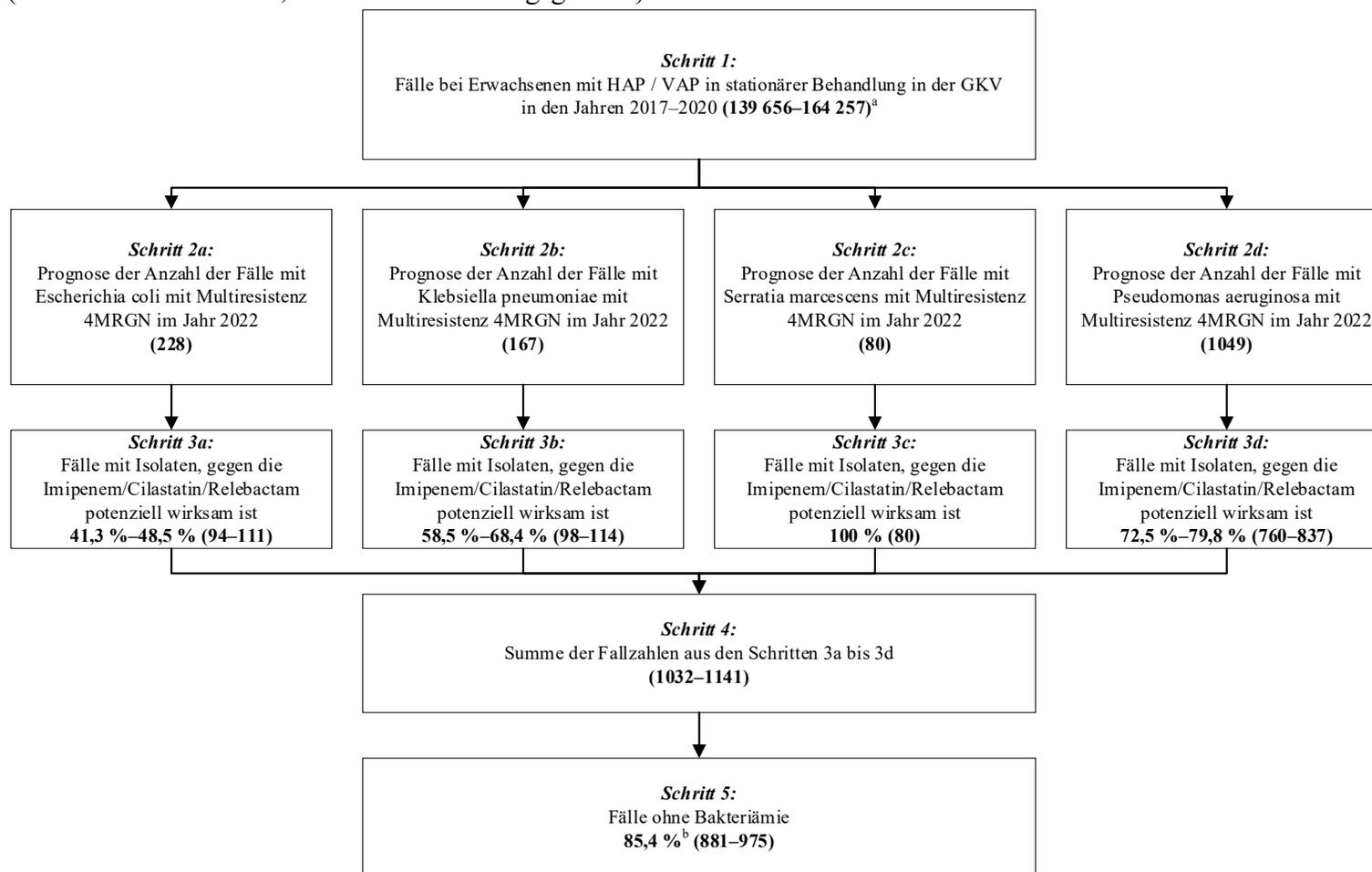
Die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht gemäß Fachinformation aus Erwachsenen, die eine HAP, einschließlich VAP, aufweisen. Dabei sind „die offiziellen Leitlinien“ zur angemessenen Anwendung von Antibiotika zu berücksichtigen [3] (siehe hierzu auch Abschnitt 3.1.2, Bewertung des Vorgehens des pU, dort letzter Absatz). In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass Imipenem/Cilastatin/Relebactam als Reserveantibiotikum eingeordnet wurde [4]. Der pU schränkt die Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit Krankheitserregern ein, für die der Fachinformation zufolge eine Empfindlichkeit gegen Imipenem und Relebactam in klinischen Studien nachgewiesen wurde [3] und für die in einer Erregerliste des Robert Koch-Instituts (RKI) [5] die Behandelbarkeit nicht als ausreichend angegeben wurde bzw. von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) die höchste Priorität und ein dringender Bedarf nach neuen Behandlungen angegeben ist [6]. Diese Charakterisierung ist weitgehend nachvollziehbar und wird vor dem Hintergrund des Vorgehens des pU zur Herleitung der Patientenzahlen in Abschnitt 3.1.2 näher adressiert und bewertet.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Imipenem/Cilastatin/Relebactam
(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022



Angabe der Anzahl an Fällen für den jeweiligen Schritt in Klammern; rechnerische Abweichungen können rundungsbedingt sein

a. Die untere Grenze bezieht sich auf das Jahr 2017. Die obere Grenze bezieht sich auf das Jahr 2019.

b. eigene Berechnung auf Basis der Annahme des pU, dass 14,6 % der Pneumonien bakteriämisch verlaufen

4MRGN: multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAP: nosokomiale Pneumonie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet A)

Die Herleitung der Fallzahlen basiert in den Schritten 1 bis 2d auf Ergebnissen aus der Deutschen Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) der Gesundheitsforen Leipzig [7]. Darin stehen ambulante und stationäre Abrechnungsdaten von 2 377 982 (Jahr 2017) bzw. 2 444 488 (Jahr 2018) bzw. 2 470 018 (Jahr 2019) bzw. 2 450 275 (Jahr 2020) erwachsenen Versicherten aus 16 Krankenkassen zur Verfügung, wobei in der vorliegenden Herleitung ausschließlich stationäre Fälle berücksichtigt wurden. Dem pU zufolge ist die in der Stichprobe der DADB erfasste Population vergleichbar mit der gesamtdeutschen GKV-Population. Die Alters- und Geschlechtsverteilung, die Sterberate nach Altersgruppen und die Häufigkeiten der Morbiditätsgruppen seien zwischen der Stichprobe und Daten des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs nur geringfügig abweichend bzw. sehr ähnlich. In die Analyse wurden laut pU vollversicherte Patientinnen und Patienten des Kalenderjahres 2020 eingeschlossen. Die Hochrechnung der Anzahl der Fälle in der Stichprobe auf die gesamte GKV erfolgte mithilfe eines geschlechts- sowie altersbasierten Hochrechnungsfaktors für das jeweilige Jahr.

Schritt 1: Fälle bei Erwachsenen mit HAP / VAP in stationärer Behandlung in der GKV in den Jahren 2017 bis 2020

In diesem Schritt wurden Fälle bei Erwachsenen mit dem Code U69.0-! (Anderenorts klassifizierte, im Krankenhaus erworbene Pneumonie) gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM), als Haupt- oder Nebendiagnose erfasst. Der oben genannte ICD-10-GM-Code besteht aus den folgenden spezifischeren ICD-10-GM-Codes:

- U69.01! (Anderenorts klassifizierte, im Krankenhaus erworbene Pneumonie, die mehr als 48 Stunden nach Aufnahme auftritt)
- U69.02! (Anderenorts klassifizierte, im Krankenhaus erworbene Pneumonie, die entweder bei Aufnahme besteht oder innerhalb von 48 Stunden nach Aufnahme auftritt, bei bekannter, bis zu 28 Tage zurückliegender Hospitalisierung)
- U69.03! (Anderenorts klassifizierte, im Krankenhaus erworbene Pneumonie, die entweder bei Aufnahme besteht oder innerhalb von 48 Stunden nach Aufnahme auftritt, bei bekannter, 29 bis zu 90 Tage zurückliegender Hospitalisierung)

Hochgerechnet auf die gesamte GKV gibt der pU die folgenden Fallzahlen bei Erwachsenen an, die über die oben genannten ICD-10-GM-Codes erfasst wurden:

- Jahr 2017: 139 656
- Jahr 2018: 144 954
- Jahr 2019: 164 257
- Jahr 2020: 155 393

Schritte 2a bis 2d: Prognose der Anzahl der Fälle mit spezifischen Erregern mit 4MRGN

Wegen der vom pU vorgenommenen Einschränkung auf bestimmte nachgewiesene Erreger wurde – mittels Operationalisierung einer nicht ausreichenden Behandelbarkeit (siehe Abschnitt 3.1.1) über Multiresistente-gramnegative-Stäbchen-mit-Resistenz-gegen-4-der-4-Antibiotikagruppen(4MRGN)-Erreger – in diesen Schritten zunächst auf Fälle mit den folgenden zusätzlichen ICD-10-GM-Codes eingeschränkt:

- Schritt 2a: U81.40! (Escherichia coli mit Multiresistenz 4MRGN)
- Schritt 2b: U81.41! (Klebsiella pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN)
- Schritt 2c: U81.46! (Serratia marcescens mit Multiresistenz 4MRGN)
- Schritt 2d: U81.50! (Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN)

In den Schritten 2a, 2b und 2d zieht der pU zunächst jeweils die auf die gesamte GKV hochgerechneten Fallzahlen für die Jahre 2017 und 2019 heran. Anhand dieser Fallzahlen berechnet der pU dann die jährliche prozentuale Änderung. Die Ergebnisse für die Änderungsraten (7,07 % für Schritt 2a, -13,68 % für Schritt 2b, 4,50 % für Schritt 2d) wendet der pU auf die zugehörigen Fallzahlen des Jahres 2020 an, um die Fallzahl für das Jahr 2021 und darauf basierend für das Jahr 2022 zu prognostizieren.

Zu Schritt 2c stellt der pU die Fallzahlen für die Jahre 2019 (80) und 2020 (132) dar. Letztlich zieht er jedoch ausschließlich die Fallzahl des Jahres 2019 heran und schreibt sie bis zum Jahr 2022 fort, da wegen der Coronavirus-Krankheit-2019(COVID-19)-Pandemie eine Verzerrung der Fallzahl im Jahr 2020 nicht ausgeschlossen werden könne. Für die Jahre 2017 und 2018 liegen nach Angaben des pU keine Angaben vor.

Die Fallzahlen für die Schritte 2a bis 2d sind Abbildung 1 zu entnehmen.

Schritte 3a bis 3d: Fälle mit Isolaten, gegen die Imipenem/Cilastatin/Relebactam potenziell wirksam ist

Der pU geht davon aus, dass Imipenem/Cilastatin/Relebactam vorwiegend bei carbapenem-resistenten Erregern eingesetzt wird, die entweder keine Carbapenemase produzieren oder die Klebsiella-pneumoniae-Carbapenemase(KPC)-2 oder KPC-3 produzieren.

In den Schritten 3a, 3b und 3d zieht der pU für die jeweiligen Erreger aus den Schritten 2a, 2b und 2d zugehörige Angaben aus Epidemiologischen Bulletins des RKI zu den Jahren 2017 [8], 2018 [9] und 2020 [10] heran. Die Angaben beziehen sich auf Isolate zur Abklärung einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen. Dabei subtrahiert der pU jeweils von der Anzahl der getesteten Isolate die Anzahl der carbapenemaseproduzierenden Isolate und addiert die Anzahl der Isolate mit KPC-2 sowie die Anzahl der Isolate mit KPC-3. Das Ergebnis teilt der pU durch die Anzahl der getesteten Isolate. Von den so je Jahr ermittelten Anteilswerten multipliziert der pU jeweils den niedrigsten und den höchsten Anteilswert mit dem

Imipenem/Cilastatin/Relebactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

Ergebnis aus Schritt 2a bzw. 2b bzw. 2d. Ergebnisse zum Jahr 2019 berücksichtigt der pU nicht und begründet dies damit, dass dem zugehörigen Epidemiologischen Bulletin [11] für die jeweiligen Erreger keine Angaben für KPC-3 zu entnehmen sind.

Im Schritt 3c geht der pU davon aus, dass Imipenem/Cilastatin/Relebactam gegen alle Isolate von *Serratia marcescens* mit 4MRGN potenziell wirksam ist. Er begründet dies damit, dass für diesen Erreger keine Angaben zum Anteil der carbapenemaseproduzierenden Isolate vorliegen.

Die Anteilswerte und Fallzahlen für die Schritte 3a bis 3d sind Abbildung 1 zu entnehmen.

Schritt 4: Summe der Fallzahlen aus den Schritten 3a bis 3d

Der pU bildet separat Summen der unteren und der oberen Grenzen aus den Schritten 3a bis 3d. Die Fallzahlen sind Abbildung 1 zu entnehmen.

Schritt 5: Fälle ohne Bakteriämie

Der pU gibt an, der G-BA habe bei Patientinnen und Patienten mit und ohne Bakteriämie eine separate Darstellung zur Beantwortung der Fragestellung als notwendig erachtet [12]. Vor diesem Hintergrund schließt der pU für das vorliegende Anwendungsgebiet Fälle mit Bakteriämie aus, die Gegenstand von Modul 3 B sind.

Um die Anzahl der Fälle ohne Bakteriämie zu ermitteln, stützt sich der pU auf eine Publikation von Magret et al. [13]. Darin sind Ergebnisse zur multinationalen, prospektiven Umfrage EU-VAP/CAP [14] dargestellt, die im Jahr 2006 in 27 Intensivstationen in 9 europäischen Ländern durchgeführt wurde. Von 2436 ausgewerteten intubierten Patientinnen und Patienten wiesen 689 eine HAP / VAP auf. Für 479 von ihnen lagen Blutproben vor. Bei 70 (14,6 %) dieser Patientinnen und Patienten wurde eine bakteriämische HAP / VAP diagnostiziert. Der pU multipliziert den entsprechenden Anteil ohne bakteriämische HAP / VAP (85,4 %; eigene Berechnung) mit dem Ergebnis aus Schritt 4.

Das Vorgehen des pU ergibt somit eine Spanne von 881 bis 975 Fällen, die er mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation gleichsetzt.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch und methodisch zu einem großen Teil nachvollziehbar. Wegen der Einordnung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam als Reserveantibiotikum [4] und aufgrund der Angaben in der Fachinformation zur Wirksamkeit gegen spezifische Pathogene [3] erfolgt die Bewertung unter der Annahme, dass die Zielpopulation hauptsächlich Fälle mit Infektionen durch Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen – operationalisiert über das Vorliegen von spezifischen 4MRGN-Erregern – umfasst. Für diese Operationalisierung sind die vom pU angegebenen Patientenzahlen aus den unten angegebenen maßgeblichen Gründen tendenziell unterschätzt. Sofern weitere Erreger berücksichtigt werden (siehe Bewertung zu Schritten 2a bis 2d), ist von einer höheren Patientenzahl auszugehen.

Zu Schritten 2a bis 2d: Einschränkung auf bestimmte Erreger und Prognosen für das Jahr 2022

Der pU schränkt die GKV-Zielpopulation auf bestimmte nachgewiesene 4MRGN-Erreger (siehe Abschnitt 3.1.1) ein. Zwar kann dadurch ein großer Teil der zu berücksichtigenden Fälle erfasst sein. Es ist jedoch aus den folgenden Gründen unklar, wie viele darüber hinausgehende Fälle für die GKV-Zielpopulation zu berücksichtigen sind:

- Der pU schließt Erreger aus, gegen die zwar nicht in klinischen Studien eine Wirksamkeit nachgewiesen wurde, zu denen jedoch In-vitro-Studien gemäß Fachinformation [3] auf eine Empfindlichkeit gegenüber Imipenem und Relebactam hindeuten, sofern keine erworbenen Resistenzmechanismen vorliegen. Zu diesen Erregern könnten auch der *Acinetobacter-calcoaceticus-baumannii*-Komplex, *Enterobacter species pluralis* (spp.), *Klebsiella oxytoca* sowie *Klebsiella aerogenes* zählen, für die in einer Erregerliste des RKI [5] die Behandelbarkeit bei Vorliegen einer Carbapenemresistenz als fehlend angegeben wurde.
- Reserveantibiotika können darüber hinaus in begründeten Ausnahmefällen ohne (initialen) Nachweis spezifischer 4MRGN-Erreger eingesetzt werden [15,16].

Den Ausschluss der Fallzahlen aus dem Jahr 2020 für die Berechnungen der jährlichen Änderungen begründet der pU zwar mit möglicher Verzerrung infolge der COVID-19-Pandemie. Es ist vor diesem Hintergrund jedoch unklar, weshalb er dann – mit Ausnahme von Schritt 2c – für die Prognosen von den Fallzahlen des Jahres 2020 ausgeht, die für die Schritte 2a (199) und 2d (961) niedriger liegen als im Jahr 2019 (307 bzw. 1175). Für Schritt 2b bleibt durch die Berechnung der jährlichen prozentualen Änderung auf Basis der Jahre 2017 (155) und 2019 (116) unberücksichtigt, dass die Fallzahl im Jahr 2018 deutlich höher lag (397).

Zu Schritten 3a bis 3d: Fälle mit Isolaten, gegen die Imipenem/Cilastatin/Relebactam potenziell wirksam ist

Die vom pU vorgenommene Einschränkung auf Erreger, die entweder keine Carbapenemase produzieren oder die KPC-2 oder KPC-3 produzieren, entspricht zwar dem in der Fachinformation [3] angegebenen Wirkmechanismus von Relebactam. Jedoch ist der Fachinformation nicht explizit zu entnehmen, dass Imipenem/Cilastatin/Relebactam ausschließlich für diese Fälle infrage kommt. Es ist möglich, dass die Entscheidung für die Gabe von Imipenem/Cilastatin/Relebactam zu einem Zeitpunkt getroffen werden muss, zu dem (noch) nicht bekannt ist, ob der Erreger entweder keine Carbapenemase oder KPC-2 oder KPC-3 produziert.

Zu Schritt 5: Fälle ohne Bakteriämie

Zwar ist die Bildung von Teilpopulationen mit bzw. ohne Bakteriämie für die Beantwortung von Fragestellungen im Falle einer Nutzenbewertung nachvollziehbar. Aus der Gesamtpopulation des vorliegenden Anwendungsgebiets ist die Teilpopulation mit Bakteriämie jedoch nicht explizit ausgeschlossen. Daher ist Schritt 5 für die Gesamtpopulation des vorliegenden

Anwendungsgebiets nicht anzuwenden. Entsprechend bezieht sich die Angabe des pU zu Schritt 4 (1032 bis 1141 Fälle in der GKV) auf die Zielpopulation unter Einschluss von Patientinnen und Patienten mit Bakteriämie.

Gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation sind „die offiziellen Leitlinien“ zur angemessenen Anwendung von Antibiotika zu berücksichtigen [3]. Vor dem Hintergrund von Leitlinienhinweisen [17,18], der Verfügbarkeit weiterer Reserveantibiotika [19-21] und möglichen weitergehenden Festlegungen an die Anforderungen einer qualitätsgesicherten Anwendung [4] kann sich in der realen Versorgung eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.

Berücksichtigung der Patienten- bzw. Fallzahlen in parallelen Verfahren

In parallel laufenden Verfahren wurden Patienten- bzw. Fallzahlen zu Reserveantibiotika in einem formal gleichen Anwendungsgebiet (Ceftolozan/Tazobactam bei Erwachsenen mit HAP, einschließlich VAP [21]) bzw. ähnlichen Anwendungsgebiet (Ceftazidim/Avibactam bei Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit HAP, einschließlich VAP [20]) vorgelegt. In den Herleitungen der Patienten- bzw. Fallzahlen wurde angenommen, dass sich – über das formale Anwendungsgebiet hinausgehend – das Wirkspektrum von Ceftolozan/Tazobactam sowie von Ceftazidim/Avibactam von dem von Imipenem/Cilastatin/Relebactam unterscheidet (siehe Schritte 2a bis 2d) und die Wirkstoffe daher bei für sie spezifischen und unterschiedlichen 4MRGN-Erregern eingesetzt werden [22,23]. Wegen dieser Unterschiede, die auf Annahmen zur Wirksamkeit des jeweiligen Reserveantibiotikums beruhen, ist es nicht sinnvoll, für die vorliegende Bewertung die Patienten- bzw. Fallzahlen aus den Dossiers der beiden anderen genannten Reserveantibiotika heranzuziehen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU berechnet auf Basis der Daten aus der DADB aus den Jahren 2017 und 2019 und der von ihm veranschlagten jährlichen Änderungen bzw. Fortschreibung (siehe Schritte 2a bis 2d) für das Jahr 2023 eine Anzahl von 905 bis 1000 Fällen und für das Jahr 2027 eine Anzahl von 1029 bis 1137 Fällen in der GKV-Zielpopulation (jeweils unter Ausschluss von Fällen mit Bakteriämie, siehe auch Bewertung zu Schritt 5).

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Imipenem/Cilastatin/Relebactam entsprechen der Fachinformation [3]. Der pU geht von 1 Behandlungszyklus über einen Zeitraum von 7 bis 14 Tagen pro Fall und Jahr aus.

3.2.2 Verbrauch

Der pU legt die Dosierungsempfehlungen für eine geschätzte Kreatinin-Clearance ≥ 90 ml/min und ≤ 250 ml/min zugrunde [3]. Vor diesem Hintergrund ist der vom pU veranschlagte Verbrauch nachvollziehbar.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

In Übereinstimmung mit den Angaben des pU findet Imipenem/Cilastatin/Relebactam ausschließlich in stationären Behandlungseinrichtungen Verwendung. Die vom pU veranschlagten Kosten pro Packung ergeben sich aus dem in der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.03.2022 gelisteten Klinikeinkaufspreis sowie 19 % Mehrwertsteuer. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Gemäß Fachinformation [3] sollte die Leberfunktion engmaschig überwacht werden, wobei die zugehörigen Kosten über eine diagnosebezogene Fallgruppe (DRG) abgegolten werden.

Es entstehen zusätzliche Kosten aufgrund der ausschließlichen Verabreichung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam im stationären Bereich, die über eine DRG abgegolten werden.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Imipenem/Cilastatin/Relebactam Jahrestherapiekosten in Höhe von 7913,50 € bis 15 827,00 € pro Fall. Diese Angabe beinhaltet ausschließlich Arzneimittelkosten, die plausibel sind. Es entstehen zusätzliche Kosten im Rahmen der DRG-Vergütung.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass Imipenem/Cilastatin/Relebactam bei potenziell schwerwiegenden Infektionen angewendet wird und daher ausschließlich im stationären Bereich zum Einsatz kommt, wenn aufgrund von Resistenzen die Therapiealternativen begrenzt sind. Darüber hinaus erwartet er, dass Therapieoptionen wie Ceftazidim/Avibactam und Cefiderocol in der kalkulierten Therapie bevorzugt werden. Der pU geht davon aus, dass Imipenem/Cilastatin/Relebactam primär bei multiresistenten KPC-bedingten carbapenemresistenten Enterobacterales (CRE) und *Pseudomonas aeruginosa* eingesetzt werden wird. Ferner ist dem pU zufolge selbst bei Hochrisikopatientinnen und -patienten bzw. bei Verdacht auf eine Infektion mit multiresistenten Enterobacterales ein Einsatz von Imipenem/Cilastatin/Relebactam bei nicht bekanntem Resistenzmechanismus unwahrscheinlich.

Dem pU zufolge wurden 142 Zählerinheiten seit der Einführung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam im Juni 2021 bis Januar 2022 verbraucht. Der pU nimmt an, dass dies ca. 4 Fällen mit einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 9 Tagen entspricht.

Zudem geht der pU nicht von einem wesentlichen Einfluss der Kontraindikationen auf die Versorgungsanteile aus.

4 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet B: Bakteriämie bei HAP / VAP

4.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

4.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP oder VAP besteht oder vermutet wird, stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht gemäß Fachinformation aus Erwachsenen mit einer Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP oder VAP besteht oder vermutet wird. Dabei sind „die offiziellen Leitlinien“ zur angemessenen Anwendung von Antibiotika zu berücksichtigen [3] (siehe hierzu auch Abschnitt 4.1.2, Bewertung des Vorgehens des pU, dort letzter Absatz). In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass Imipenem/Cilastatin/Relebactam als Reserveantibiotikum eingeordnet wurde [4]. Der pU schränkt die Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit Krankheitserregern ein, für die der Fachinformation zufolge eine Empfindlichkeit gegen Imipenem und Relebactam in klinischen Studien nachgewiesen wurde [3] und für die in einer Erregerliste des RKI [5] die Behandelbarkeit nicht als ausreichend angegeben wurde bzw. von der WHO die höchste Priorität und ein dringender Bedarf nach neuen Behandlungen angegeben ist [6]. Diese Charakterisierung ist weitgehend nachvollziehbar und wird vor dem Hintergrund des Vorgehens des pU zur Herleitung der Patientenzahlen in Abschnitt 4.1.2 näher adressiert und bewertet.

4.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte. Diese sind nahezu identisch mit denjenigen zur Population im Anwendungsgebiet der Erwachsenen mit HAP, einschließlich VAP (siehe Abschnitt 3.1.2). Die Herleitung unterscheidet sich lediglich in Schritt 5: Darin wird für die GKV-Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht ein Anteilswert für Fälle ohne Bakteriämie (85,4 %, siehe Abschnitt 3.1.2) veranschlagt, sondern der entsprechende Anteilswert für Fälle mit Bakteriämie (14,6 %). Dieser Anteilswert basiert – wie bereits in Abschnitt 3.1.2 beschrieben – auf einer Publikation von Magret et al. [13] zu Ergebnissen der multinationalen, prospektiven Umfrage EU-VAP/CAP [14], die im Jahr 2006 in 27 Intensivstationen in 9 europäischen Ländern durchgeführt wurde. Von 2436 ausgewerteten intubierten Patientinnen und Patienten wiesen 689 eine HAP / VAP auf. Für 479 von ihnen lagen Blutproben vor. Bei 70 (14,6 %) dieser Patientinnen und Patienten wurde eine bakteriämische HAP / VAP diagnostiziert.

Das Vorgehen des pU ergibt somit eine Spanne von 151 bis 167 Fällen, die er mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation gleichsetzt.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch und methodisch zu einem großen Teil nachvollziehbar. Wegen der Einordnung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam als Reserveantibiotikum [4] und aufgrund der Angaben in der Fachinformation zur Wirksamkeit gegen spezifische Pathogene [3] erfolgt die Bewertung unter der Annahme, dass die Zielpopulation hauptsächlich Fälle mit Infektionen durch Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen – operationalisiert über das Vorliegen von spezifischen 4MRGN-Erregern – umfasst. Für diese Operationalisierung sind die vom pU angegebenen Patientenzahlen tendenziell unterschätzt. Ein Teil der maßgeblichen Gründe für diese Bewertung ist Abschnitt 3.1.2 (siehe dort Bewertung zu den Schritten 2a bis 3d) zu entnehmen. Darüber hinaus besteht zwar zu Schritt 5 (Anteilswert für Fälle mit Bakteriämie) eine Unsicherheit, insbesondere weil die vom pU herangezogenen Daten aus der Publikation von Magret et al. [13] nicht auf Fälle mit spezifischen 4MRGN-Erregern beschränkt sind und aufgrund der im Jahr 2006 durchgeführten Umfrage möglicherweise veraltet sind. Jedoch liegen keine Hinweise darauf vor, dass der Anteilswert für Fälle mit Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP oder VAP besteht oder vermutet wird, bei spezifischen 4MRGN-Erregern deutlich niedriger liegt als der vom pU veranschlagte Anteilswert von 14,6 %.

Gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation sind „die offiziellen Leitlinien“ zur angemessenen Anwendung von Antibiotika zu berücksichtigen [3]. Vor dem Hintergrund von Leitlinienhinweisen [17,18], der Verfügbarkeit weiterer Reserveantibiotika [19-21] und möglichen weitergehenden Festlegungen an die Anforderungen einer qualitätsgesicherten Anwendung [4] kann sich in der realen Versorgung eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU berechnet auf Basis der Daten aus der DADB aus den Jahren 2017 und 2019 und der von ihm veranschlagten jährlichen Änderungen bzw. Fortschreibung (siehe Abschnitt 3.1.2, Schritte 2a bis 2d) für das Jahr 2023 eine Anzahl von 155 bis 171 Fällen und für das Jahr 2027 eine Anzahl von 176 bis 194 Fällen in der GKV-Zielpopulation.

4.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Da die relevanten Angaben mit denjenigen in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers übereinstimmen, gilt der Kommentar in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 der vorliegenden Bewertung ebenso für die entsprechenden Angaben des pU in Modul 3 B (Abschnitt 3.3).

5 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet C: Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger

5.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

5.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger nachvollziehbar und plausibel dar.

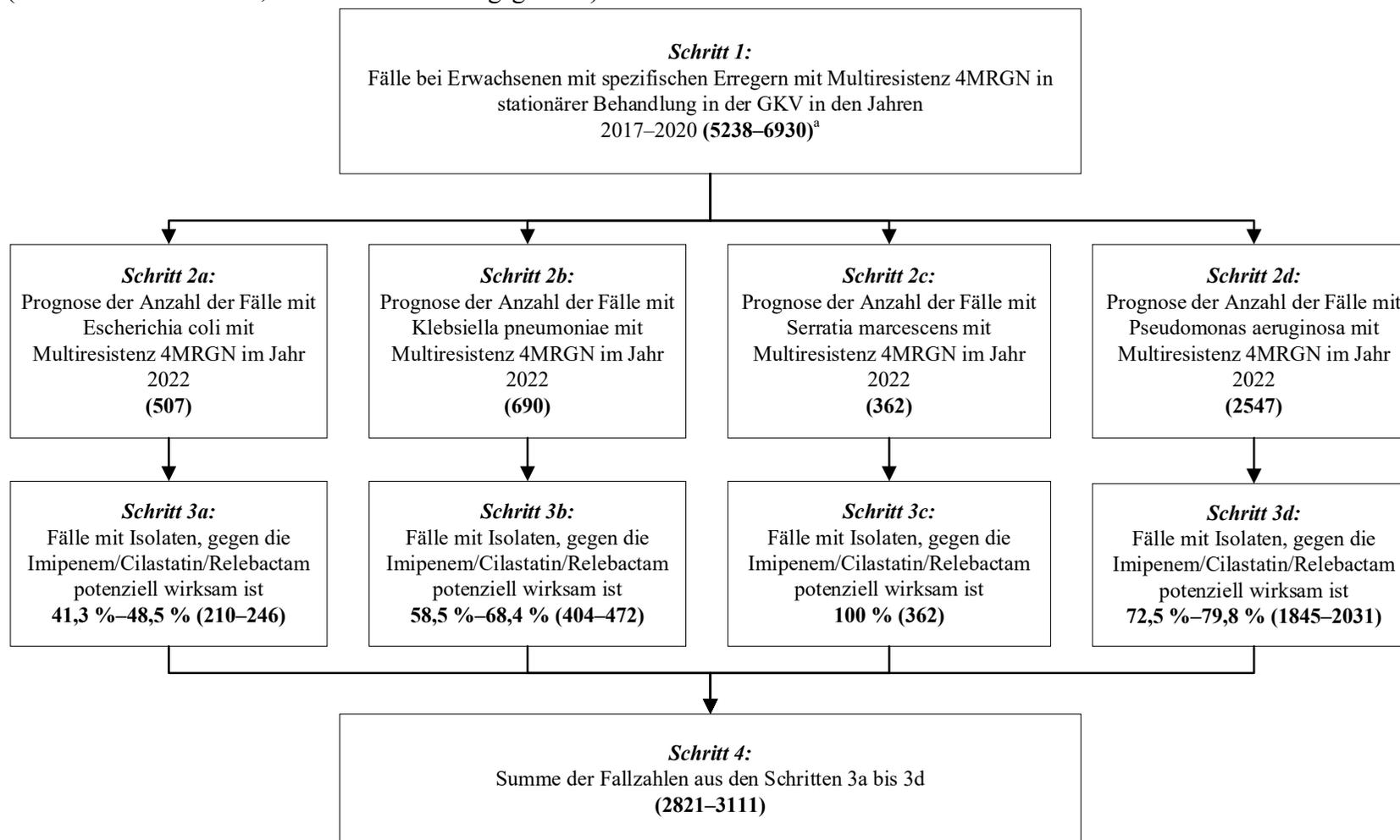
Die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht gemäß Fachinformation aus Erwachsenen mit Infektionen mit aeroben gramnegativen Erregern mit begrenzten Therapieoptionen. Dabei sind „die offiziellen Leitlinien“ zur angemessenen Anwendung von Antibiotika zu berücksichtigen [3] (siehe hierzu auch Abschnitt 5.1.2, Bewertung des Vorgehens des pU, dort letzter Absatz). In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass Imipenem/Cilastatin/Relebactam als Reserveantibiotikum eingeordnet wurde [4]. Der pU schränkt die Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit Krankheitserregern ein, für die der Fachinformation zufolge eine Empfindlichkeit gegen Imipenem und Relebactam in klinischen Studien nachgewiesen wurde [3] und für die in einer Erregerliste des RKI [5] die Behandelbarkeit nicht als ausreichend angegeben wurde bzw. von der WHO die höchste Priorität und ein dringender Bedarf nach neuen Behandlungen angegeben ist [6]. Diese Charakterisierung ist weitgehend nachvollziehbar und wird vor dem Hintergrund des Vorgehens des pU zur Herleitung der Patientenzahlen in Abschnitt 5.1.2 näher adressiert und bewertet.

5.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Abbildung 2 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Imipenem/Cilastatin/Relebactam
(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022



Angabe der Anzahl an Fällen für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. Die untere Grenze bezieht sich auf das Jahr 2020. Die obere Grenze bezieht sich auf das Jahr 2018.

4MRGN: multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 2: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet C)

Die Herleitung der Fallzahlen beruht in den Schritten 1 bis 2d auf Ergebnissen einer Datenquelle [7], welche in Abschnitt 3.1.2 näher beschrieben wird.

Schritt 1: Fälle bei Erwachsenen mit spezifischen Erregern mit Multiresistenz 4MRGN in stationärer Behandlung in der GKV in den Jahren 2017 bis 2020

Zunächst wurde die Anzahl der Fälle mit verschiedenen Erregern mit Multiresistenz 4MRGN bestimmt, da für diese Erreger dem pU zufolge nur noch begrenzte Therapieoptionen bestehen. Konkret wurden zu diesem Zweck Fälle mit den folgenden ICD-10-GM-Codes erfasst:

- U81.40! (Escherichia coli mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.41! (Klebsiella pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.42! (Klebsiella oxytoca mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.43! (Sonstige Klebsiellen mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.44! (Enterobacter-cloacae-Komplex mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.45! (Citrobacter-freundii-Komplex mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.46! (Serratia marcescens mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.47! (Proteus mirabilis mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.48! (Sonstige Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.50! (Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN)
- U81.51! (Acinetobacter-baumannii-Gruppe mit Multiresistenz 4MRGN)

Hochgerechnet auf die gesamte GKV gibt der pU die folgenden Fallzahlen bei Erwachsenen an, die über die oben genannten ICD-10-GM-Codes erfasst wurden:

- Jahr 2017: 6222
- Jahr 2018: 6930
- Jahr 2019: 6114
- Jahr 2020: 5238

Schritte 2a bis 2d: Prognose der Anzahl der Fälle mit spezifischen Erregern mit 4MRGN

Wegen der vom pU vorgenommenen Einschränkung auf bestimmte nachgewiesene Erreger (siehe Abschnitt 5.1.1) wurde in diesen Schritten zunächst auf Fälle mit den folgenden ICD-10-GM-Codes eingeschränkt:

- Schritt 2a: U81.40! (Escherichia coli mit Multiresistenz 4MRGN)
- Schritt 2b: U81.41! (Klebsiella pneumoniae mit Multiresistenz 4MRGN)

- Schritt 2c: U81.46! (Serratia marcescens mit Multiresistenz 4MRGN)
- Schritt 2d: U81.50! (Pseudomonas aeruginosa mit Multiresistenz 4MRGN)

In den Schritten 2a bis 2d zieht der pU zunächst jeweils die auf die gesamte GKV hochgerechneten Fallzahlen für die Jahre 2017 und 2019 heran. Anhand dieser Fallzahlen berechnet der pU dann die jährliche prozentuale Änderung. Die Ergebnisse (-24,87 % für Schritt 2a, 0,80 % für Schritt 2b, 14,78 % für Schritt 2c, 1,69 % für Schritt 2d) wendet der pU auf die zugehörigen Fallzahlen des Jahres 2020 an, um die Fallzahl für das Jahr 2021 und darauf basierend für das Jahr 2022 zu prognostizieren.

Die Fallzahlen für die Schritte 2a bis 2d sind Abbildung 2 zu entnehmen.

Schritte 3a bis 3d: Fälle mit Isolaten, gegen die Imipenem/Cilastatin/Relebactam potenziell wirksam ist

Der pU geht davon aus, dass Imipenem/Cilastatin/Relebactam vorwiegend bei carbapenem-resistenten Erregern eingesetzt wird, die entweder keine Carbapenemase produzieren oder die KPC-2 oder KPC-3 produzieren.

In den Schritten 3a, 3b und 3d zieht der pU für die jeweiligen Erreger aus den Schritten 2a, 2b und 2d zugehörige Angaben aus Epidemiologischen Bulletins des RKI zu den Jahren 2017 [8], 2018 [9] und 2020 [10] heran. Die Angaben beziehen sich auf Isolate zur Abklärung einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen. Dabei subtrahiert der pU jeweils von der Anzahl der getesteten Isolate die Anzahl der carbapenemaseproduzierenden Isolate und addiert die Anzahl der Isolate mit KPC-2 sowie die Anzahl der Isolate mit KPC-3. Das Ergebnis teilt der pU durch die Anzahl der getesteten Isolate. Von den so je Jahr ermittelten Anteilswerten multipliziert der pU jeweils den niedrigsten und den höchsten Anteilswert mit dem Ergebnis aus Schritt 2a bzw. 2b bzw. 2d. Ergebnisse zum Jahr 2019 berücksichtigt der pU nicht und begründet dies damit, dass dem zugehörigen Epidemiologischen Bulletin [11] für die jeweiligen Erreger keine Angaben für KPC-3 zu entnehmen sind.

Im Schritt 3c geht der pU davon aus, dass Imipenem/Cilastatin/Relebactam gegen alle Isolate von Serratia marcescens mit 4MRGN potenziell wirksam ist. Er begründet dies damit, dass für diesen Erreger keine Angaben zum Anteil der carbapenemaseproduzierenden Isolate vorliegen.

Die Anteilswerte und Fallzahlen für die Schritte 3a bis 3d sind Abbildung 2 zu entnehmen.

Schritt 4: Summe der Fallzahlen aus den Schritten 3a bis 3d

Der pU bildet separat Summen der unteren und der oberen Grenzen aus den Schritten 3a bis 3d und weist somit insgesamt eine Anzahl von 2821 bis 3111 Fällen aus, die er mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation gleichsetzt.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch zu einem großen Teil nachvollziehbar. Wegen der Einordnung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam als Reserveantibiotikum [4] und aufgrund der Angaben in der Fachinformation zur Wirksamkeit gegen spezifische Pathogene [3] erfolgt die Bewertung unter der Annahme, dass die Zielpopulation hauptsächlich Fälle mit Infektionen durch spezifische 4MRGN-Erreger umfasst, über die auch die begrenzten Behandlungsoptionen abgebildet werden. Für diese Operationalisierung sind die vom pU angegebenen Patientenzahlen insgesamt unsicher. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: Fälle bei Erwachsenen mit spezifischen Erregern mit Multiresistenz 4MRGN in stationärer Behandlung in der GKV in den Jahren 2017 bis 2020

Für diesen Schritt führen verschiedene Aspekte zu gegenläufigen Effekten: Zum einen ist unklar, ob es sich bei den vom pU ausgewiesenen Fällen auf Basis der ICD-10-Codes U81.40! bis U81.51! ausschließlich um Fälle mit Infektionen mit den jeweiligen Erregern handelt. Möglicherweise wurden über das Vorgehen des pU auch Fälle eingeschlossen, bei denen lediglich eine Kolonisation mit dem jeweiligen Erreger vorlag und die somit nicht Teil der Zielpopulation sind. Zum anderen lassen sich anhand der Datenlieferung DRG 2019 bzw. 2020 gruppiert nach 2020 bzw. 2021 des DatenBrowsers des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) [24] für die gleichen ICD-10-Codes und bei zusätzlicher Berücksichtigung eines GKV-Anteils in Höhe von ca. 88 % [25,26] höhere Fallzahlen bestimmen als vom pU angegeben.

Zu den Schritten 2a bis 2d: Einschränkung auf bestimmte Erreger und Prognosen für das Jahr 2022

Der pU schränkt die GKV-Zielpopulation auf bestimmte nachgewiesene 4MRGN (siehe Abschnitt 5.1.1) ein. Zwar kann dadurch ein großer Teil der zu berücksichtigenden Fälle erfasst sein. Es ist jedoch aus den folgenden Gründen unklar, wie viele darüber hinausgehende Fälle für die GKV-Zielpopulation zu berücksichtigen sind:

- Der pU schließt Erreger aus, gegen die zwar nicht in klinischen Studien eine Wirksamkeit nachgewiesen wurde, zu denen jedoch In-vitro-Studien gemäß Fachinformation [3] auf eine Empfindlichkeit gegenüber Imipenem und Relebactam hindeuten, sofern keine erworbenen Resistenzmechanismen vorliegen. Zu diesen Erregern könnten auch der Acinetobacter-calcoaceticus-baumannii-Komplex, Enterobacter spp., Klebsiella oxytoca sowie Klebsiella aerogenes zählen, für die in einer Erregerliste des RKI [5] die Behandelbarkeit bei Vorliegen einer Carbapenemresistenz als fehlend angegeben wurde.
- Reserveantibiotika können darüber hinaus in begründeten Ausnahmefällen ohne (initialen) Nachweis spezifischer 4MRGN eingesetzt werden [15,16].

Den Ausschluss der Fallzahlen aus dem Jahr 2020 für die Berechnungen der jährlichen Änderungen begründet der pU zwar mit möglicher Verzerrung infolge der COVID-19-Pandemie. Es ist vor diesem Hintergrund jedoch unklar, weshalb er dann für die Prognosen von den Fallzahlen des Jahres 2020 ausgeht, die in Schritt 2a (899) höher liegen als im Jahr 2019 (768) und für die Schritte 2b (680) und 2d (2463) niedriger liegen als im Jahr 2019 (704 bzw. 3067).

Ebenso ist zu berücksichtigen, dass sich auch für die 4 spezifischen Erreger mit Multiresistenz 4MRGN anhand des InEK DatenBrowsers [24] und bei zusätzlicher Berücksichtigung eines GKV-Anteils in Höhe von ca. 88 % [25,26] höhere Fallzahlen bestimmen lassen als vom pU angegeben.

Zu den Schritten 3a bis 3d: Fälle mit Isolaten, gegen die Imipenem/Cilastatin/Relebactam potenziell wirksam ist

Die vom pU vorgenommene Einschränkung auf Erreger, die entweder keine Carbapenemase produzieren oder die KPC-2 oder KPC-3 produzieren, entspricht zwar dem in der Fachinformation [3] angegebenen Wirkmechanismus von Relebactam. Jedoch ist der Fachinformation nicht explizit zu entnehmen, dass Imipenem/Cilastatin/Relebactam ausschließlich für diese Fälle infrage kommt. Es ist möglich, dass die Entscheidung für die Gabe von Imipenem/Cilastatin/Relebactam zu einem Zeitpunkt getroffen werden muss, zu dem (noch) nicht bekannt ist, ob der Erreger entweder keine Carbapenemase oder KPC-2 oder KPC-3 produziert.

Gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation sind „die offiziellen Leitlinien“ zur angemessenen Anwendung von Antibiotika zu berücksichtigen [3]. Vor dem Hintergrund von Leitlinienhinweisen [17,18], der Verfügbarkeit weiterer Reserveantibiotika [19-21] und möglichen weitergehenden Festlegungen an die Anforderungen einer qualitätsgesicherten Anwendung [4] kann sich in der realen Versorgung eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.

Berücksichtigung der Patienten- bzw. Fallzahlen in einem parallelen Verfahren sowie in einem früheren Verfahren

In einem parallelen Verfahren wurden Patienten- bzw. Fallzahlen zu einem Reserveantibiotikum in einem ähnlichen Anwendungsgebiet (Ceftazidim/Avibactam bei Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen [20]) vorgelegt. In der Herleitung der Patienten- bzw. Fallzahlen wurde angenommen, dass sich – über das formale Anwendungsgebiet hinausgehend – das Wirkspektrum von Ceftazidim/Avibactam von dem von Imipenem/Cilastatin/Relebactam unterscheidet (siehe Schritte 2a bis 2d) und die Wirkstoffe daher bei für sie spezifischen und unterschiedlichen 4MRGN-Erregern eingesetzt werden [23]. Wegen dieser Unterschiede, die auf Annahmen zur Wirksamkeit des jeweiligen Reserveantibiotikums beruhen, ist es nicht sinnvoll, für die vorliegende Bewertung die Patienten- bzw. Fallzahlen aus dem Dossier des anderen genannten Reserveantibiotikums heranzuziehen.

Zudem wurden in einem früheren Verfahren Fallzahlen zu einem weiteren Reserveantibiotikum in einem ähnlichen Anwendungsgebiet (Cefiderocol bei Erwachsenen mit Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen [19]) vorgelegt (2582 bis 6593 Fälle). Die Herleitung erfolgte dabei anhand von Daten aus Meldestatistiken bzw. Surveillance-Systemen, wobei die Untergrenze auf Schätzungen zu *Acinetobacter* spp. und *Enterobacterales* mit verminderter Carbapenemempfindlichkeit bzw. Vorliegen einer Carbapenemase-Determinante sowie *Pseudomonas aeruginosa* mit Carbapenemresistenz basierte. Für die Obergrenze wurde nicht auf spezifische 4MRGN-Erreger eingegrenzt [27]. Demnach wurde im Verfahren zu Cefiderocol für die Untergrenze trotz eines berücksichtigten breiteren Erregerspektrums und ohne Eingrenzung auf Fälle, die entweder keine Carbapenemase produzieren oder die KPC-2 oder KPC-3 produzieren, eine niedrigere Fallzahl ermittelt als im vorliegenden Verfahren. Da jedoch beide methodischen Vorgehensweisen mit verschiedenen fraglichen bzw. kaum überprüfbar Annahmen behaftet sind, kann der Unsicherheit durch Ansetzen der niedrigeren Untergrenze aus dem Verfahren zu Cefiderocol (2582 Fälle in der GKV) in höherem Maße Rechnung getragen werden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU berechnet auf Basis der Daten aus der DADB aus den Jahren 2017 und 2019 und der von ihm veranschlagten jährlichen Änderungen (siehe Schritte 2a bis 2d) für das Jahr 2023 eine Anzahl von 2857 bis 3143 Fällen und für das Jahr 2027 eine Anzahl von 3202 bis 3484 Fällen in der GKV-Zielpopulation.

5.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

5.2.1 Behandlungsdauer

Gemäß Fachinformation [3] richtet sich die Behandlungsdauer nach dem Infektionsort. Der pU geht von 1 Behandlungszyklus über einen Zeitraum von 5 bis 14 Tagen pro Fall und Jahr aus. Diese Behandlungsdauer entspricht den Empfehlungen für die in der Fachinformation [3] beispielhaft genannten Infektionen.

5.2.2 Verbrauch

Der pU legt die Dosierungsempfehlungen für eine geschätzte Kreatinin-Clearance ≥ 90 ml/min zugrunde [3]. Je nach Infektionsort ist für Patientinnen und Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 150 ml/min bzw. > 250 ml/min die empfohlene Dosis gemäß Fachinformation nicht ausreichend. Vor diesem Hintergrund ist der vom pU veranschlagte Verbrauch nachvollziehbar.

5.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

In Übereinstimmung mit den Angaben des pU findet Imipenem/Cilastatin/Relebactam ausschließlich in stationären Behandlungseinrichtungen Verwendung. Die vom pU veranschlagten Kosten pro Packung ergeben sich aus dem in der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.03.2022 gelisteten Klinikeinkaufspreis sowie 19 % Mehrwertsteuer. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

5.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Gemäß Fachinformation [3] sollte die Leberfunktion engmaschig überwacht werden, wobei die zugehörigen Kosten über eine DRG abgegolten werden.

Es entstehen zusätzliche Kosten aufgrund der ausschließlichen Verabreichung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam im stationären Bereich, die über eine DRG abgegolten werden.

5.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Imipenem/Cilastatin/Relebactam Jahrestherapiekosten in Höhe von 5652,50 € bis 15 827,00 € pro Fall. Diese Angabe beinhaltet ausschließlich Arzneimittelkosten, die für die vom pU veranschlagte Behandlungsdauer (siehe Abschnitt 5.2.1) plausibel sind. Es entstehen zusätzliche Kosten im Rahmen der DRG-Vergütung.

5.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass Imipenem/Cilastatin/Relebactam bei potenziell schwerwiegenden Infektionen angewendet wird und daher ausschließlich im stationären Bereich zum Einsatz kommt, wenn aufgrund von Resistenzen die Therapiealternativen begrenzt sind. Darüber hinaus erwartet er, dass Therapieoptionen wie Ceftazidim/Avibactam und Cefiderocol in der kalkulierten Therapie bevorzugt werden. Der pU geht davon aus, dass Imipenem/Cilastatin/Relebactam primär bei multiresistenten KPC-bedingten CRE und *Pseudomonas aeruginosa* eingesetzt werden wird. Ferner ist dem pU zufolge selbst bei Hochrisikopatientinnen und -patienten bzw. bei Verdacht auf eine Infektion mit multiresistenten Enterobacterales ein Einsatz von Imipenem/Cilastatin/Relebactam bei nicht bekanntem Resistenzmechanismus unwahrscheinlich.

Dem pU zufolge wurden 142 Zählheiten seit der Einführung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam im Juni 2021 bis Januar 2022 verbraucht. Der pU nimmt an, dass dies ca. 4 Fällen mit einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 9 Tagen entspricht.

Zudem geht der pU nicht von einem wesentlichen Einfluss der Kontraindikationen auf die Versorgungsanteile aus.

6 Zusammenfassung der Dossierbewertung

6.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet A

Imipenem/Cilastatin/Relebactam ist angezeigt zur Behandlung der HAP, einschließlich VAP, bei Erwachsenen.

Anwendungsgebiet B

Imipenem/Cilastatin/Relebactam ist angezeigt zur Behandlung der Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP oder VAP bei Erwachsenen besteht oder vermutet wird.

Anwendungsgebiet C

Imipenem/Cilastatin/Relebactam ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit aeroben gramnegativen Erregern bei Erwachsenen mit begrenzten Therapieoptionen.

6.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1c SGB V gilt der Zusatznutzen eines Reserveantibiotikums, für das der G-BA eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beschlossen hat, als belegt.

6.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiete A, B und C) (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Imipenem/ Cilastatin/ Relebactam	Erwachsene mit HAP, einschließlich VAP (Anwendungsgebiet A) ^{b, c}	881–975	<p>Die Angabe des pU ist für die Operationalisierung über spezifische 4MRGN-Erreger aus den folgenden maßgeblichen Gründen eine tendenzielle Unterschätzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausschluss von Fällen mit weiteren potenziell relevanten Erregern ▪ unzureichende Berücksichtigung von Jahren mit höheren Fallzahlen ▪ Beschränkung auf Erreger, die entweder keine Carbapenemase produzieren oder die KPC-2 oder KPC-3 produzieren ▪ Ausschluss von Fällen mit Bakteriämie <p>Wird der Schritt des pU zum Ausschluss von Fällen mit Bakteriämie nicht veranschlagt, so ergibt dies eine Anzahl von 1032 bis 1141 Fällen in der GKV-Zielpopulation, wobei diese Spanne aus den weiteren o.g. Gründen ebenfalls tendenziell unterschätzt ist.</p> <p>Es kann sich in der realen Versorgung eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.</p>
	Erwachsene mit einer Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP oder VAP besteht oder vermutet wird (Anwendungsgebiet B) ^b	151–167	<p>Die Angabe des pU ist für die Operationalisierung über spezifische 4MRGN-Erreger aus den folgenden maßgeblichen Gründen eine tendenzielle Unterschätzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausschluss von Fällen mit weiteren potenziell relevanten Erregern ▪ unzureichende Berücksichtigung von Jahren mit höheren Fallzahlen ▪ Beschränkung auf Erreger, die entweder keine Carbapenemase produzieren oder die KPC-2 oder KPC-3 produzieren <p>Es kann sich in der realen Versorgung eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.</p>

Imipenem/Cilastatin/Relebactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiete A, B und C) (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Imipenem/ Cilastatin/ Relebactam	Erwachsene mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Therapieoptionen (Anwendungsgebiet C) ^b	2821–3111	<p>Die Angabe des pU ist für die Operationalisierung über spezifische 4MRGN-Erreger aus den folgenden maßgeblichen Gründen unsicher:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ potenzieller Einschluss von Fällen, bei denen lediglich eine Kolonisation aber keine Infektion mit den spezifischen Erregern vorliegt ▪ geringere Fallzahlen im Vergleich zum InEK DatenBrowser ▪ Ausschluss von Fällen mit weiteren potenziell relevanten Erregern ▪ unzureichende Berücksichtigung der Fallzahlen des Jahres 2019 bei der Prognose der Fallzahl für das Jahr 2022 ▪ Beschränkung auf Erreger, die entweder keine Carbapenemase produzieren oder die KPC-2 oder KPC-3 produzieren <p>Es kann sich in der realen Versorgung eine geringere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.</p>
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Dabei sind „die offiziellen Leitlinien“ zur angemessenen Anwendung von Antibiotika zu berücksichtigen. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass Imipenem/Cilastatin/Relebactam als Reserveantibiotikum eingeordnet wurde.</p> <p>c. unter Ausschluss von Fällen mit Bakteriämie</p> <p>4MRGN: multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAP: nosokomiale Pneumonie; InEK: Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus; KPC: Klebsiella-pneumoniae-Carbapenemase; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie</p>			

Imipenem/Cilastatin/Relebactam
(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

6.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Fall (Anwendungsgebiete A, B und C) bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Imipenem/ Cilastatin/ Relebactam	Erwachsene mit HAP, einschließlich VAP (Anwendungsgebiet A)	7913,50– 15 827,00	0	0	7913,50– 15 827,00	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es entstehen zusätzliche Kosten im Rahmen der DRG-Vergütung.
	Erwachsene mit einer Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP oder VAP besteht oder vermutet wird (Anwendungsgebiet B)					
	Erwachsene mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Therapieoptionen (Anwendungsgebiet C)	5652,50– 15 827,00	0	0	5652,50– 15 827,00	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind für die vom pU veranschlagte Behandlungsdauer plausibel. Es entstehen zusätzliche Kosten im Rahmen der DRG-Vergütung.
<p>a. Angaben des pU DRG: diagnosebezogene Fallgruppe; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAP: nosokomiale Pneumonie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie</p>						

6.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Der Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

7 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2022 [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5238/2022-01-20_AM-RL_Imipenem-Cilastatin-Relebactam_R-004.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. MSD Sharp & Dohme. Fachinformation Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand November 2020 [online]. URL: <https://www.lauer-fischer.de>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2022 [Zugriff: 25.02.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8185/2022-01-20_AM-RL_Imipenem-Cilastatin-Relebactam_R-004_TrG.pdf.
5. Robert Koch-Institut. Freistellung von Reserveantibiotika von der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Nicht abschließende Liste von multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern und Kriterien zur Einordnung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1 SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 10.08.2021]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/Abt3/FG37/Einstufung_als_Reserveantibiotikum.pdf?__blob=publicationFile.
6. World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics [online]. 2017 [Zugriff: 02.03.2022]. URL: https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf.
7. Gesundheitsforen. Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung [online]. 2022 [Zugriff: 24.02.2022]. URL: https://www.gesundheitsforen.net/portal/media/gesundheitsforen/analytik/20220119_DADB_Vorstellung.pdf.
8. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 28 - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health [online]. 2018 [Zugriff: 03.03.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/28_18.pdf?__blob=publicationFile.

9. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 31 - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health [online]. 2019 [Zugriff: 03.03.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/31_19.pdf?__blob=publicationFile.
10. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 36 - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health [online]. 2021 [Zugriff: 03.03.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/36_21.pdf?__blob=publicationFile.
11. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 29 - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health [online]. 2020 [Zugriff: 03.03.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/29_20.pdf?__blob=publicationFile.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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.
13. Magret M, Lisboa T, Martin-Loeches I et al. Bacteremia is an independent risk factor for mortality in nosocomial pneumonia: a prospective and observational multicenter study. *Crit Care* 2011; 15(1): R62. <https://dx.doi.org/10.1186/cc10036>.
14. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36(11): 1999-2006. <https://dx.doi.org/10.1007/s10096-016-2703-z>.
15. Bodmann K-F, Grabein B, Kresken M et al. S2k-Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei erwachsenen Patienten - Update 2018. 2. aktualisierte Version [online]. 2019 [Zugriff: 17.03.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-0061_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08-verlaengert.pdf.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); Cefiderocol (Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger) [online]. 2022 [Zugriff: 18.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5415/2022-05-05_AM-RL-XII_Cefiderocol_D-741.pdf.

Imipenem/Cilastatin/Relebactam

(bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)

11.08.2022

17. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie. S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF Registernummer 092/001 – update 2018. 2018.
18. Kommission ART. Handreichung der Kommission ART für infektiologische Leitlinien; Version 2.0 [online]. 2021 [Zugriff: 23.05.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ART/Positionspapier/Handreichung_infektiologische_Leitlinien.pdf?__blob=publicationFile.
19. Shionogi. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Fetcroja 1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2020.
20. Pfizer Ireland Pharmaceuticals. Fachinformation Zavicefta 2 g/0,5 g. Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2021.
21. Merck, Sharp & Dohme. Fachinformation Zerbaxa. Stand: Oktober 2021.
22. MSD Sharp & Dohme. Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022: [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/826/#dossier>].
23. Pfizer Pharma. Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022: [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/827/#dossier>].
24. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. InEK DatenBrowser - Datenlieferung DRG 2020 gruppiert nach 2021 [online]. 2022 [Zugriff: 04.07.2022]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/DRG2020>.
25. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln; Stand Juli 2021 [online]. 2022 [Zugriff: 03.03.2022]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf.
26. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht [online]. 2022 [Zugriff: 03.03.2022]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cefiderocol (Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1c SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 16.02.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/g21-33_cefiderocol_bewertung-35a-absatz-1c-sgb-v_v1-0.pdf.