

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Meropenem/Vaborbactam (Vaborem)

Berlin-Chemie AG/Menarini

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 31.10.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	14
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-12: Empfohlene intravenöse Dosis bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) ≥ 40 ml/min ¹	22
Tabelle 1-13: Empfohlene intravenöse Dosen für Patienten mit einer CrCl ≤ 39 ml/min ¹	23

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Übersicht über die laut Fachinformation zugelassenen Anwendungsgebiete von Meropenem/Vaborbactam.	9

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3GCR	Resistenz gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation
4MRGN	Multiresistente(r) gramnegative(r) Erreger mit Resistenz gegen 4 Antibiotikagruppen
ABS	Antibiotic Stewardship
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
cIAI	Komplizierte intraabdominelle Infektion (complicated Intraabdominal Infection)
CR	Carbapenem-Resistenz
CrCl	Kreatinin-Clearance (ml/min)
CRE	Carbapenem-resistente <i>Enterobacterales</i>
cUTI	Komplizierter Harnwegsinfekt (complicated Urinary Tract Infection)
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAP	Nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia)
ICD-10	Internationale Klassifikation für Krankheiten, Revision 10 (International Classification of Diseases 10th Revision)
ICD-10-GM	Internationale Klassifikation für Krankheiten, Revision 10, deutsche Modifikation (International Classification of Diseases 10th Revision, German Modification)
NRZ	Nationales Referenzzentrum (für gramnegative Krankenhauserreger)
RKI	Robert Koch-Institut
SARI	Surveillance der Antibiotika-Anwendung und bakteriellen Resistenzen auf Intensivstation
SGB	Sozialgesetzbuch
<i>spp.</i>	Spezies
VAP	Beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator-associated Pneumonia)
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Berlin-Chemie AG/Menarini
Anschrift:	Glienicker Weg 125 12489 Berlin Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Menarini International Operations Luxembourg S.A.
Anschrift:	1, Avenue de la Gare L-1611, Luxembourg Luxembourg

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Meropenem/Vaborbactam
Handelsname:	Vaborem
ATC-Code:	J01DH52
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	27630 Meropenem-Trihydrat 43162 Vaborbactam
Pharmazentralnummer (PZN)	19360646
ICD-10-GM-Code	U81.40! (<i>Escherichia coli</i> mit Multiresistenz 4MRGN) U81.41! (<i>Klebsiella pneumoniae</i> mit Multiresistenz 4MRGN) U81.43! (Sonstige <i>Klebsiellen</i> mit Multiresistenz 4MRGN) U81.44! (<i>Enterobacter-cloacae</i> -Komplex mit Multiresistenz 4MRGN) U81.48! (Sonstige <i>Enterobacterales</i> mit Multiresistenz 4MRGN)
Alpha-ID	I120318 (<i>Escherichia coli</i> mit Multiresistenz 4MRGN) I120319 (<i>Klebsiella pneumoniae</i> mit Multiresistenz 4MRGN) I120321 (<i>Enterobacter-cloacae</i> -Komplex mit Multiresistenz 4MRGN)

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Vaborem ist zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Organismen bei Erwachsenen mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten indiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). ^b Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.	20.11.2018	A ^c
Vaborem ist zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):		
Komplizierter Harnwegsinfekt (cUTI) einschließlich Pyelonephritis	20.11.2018	B ^c
Komplizierte intraabdominelle Infektion (cIAI)	20.11.2018	C ^c
Nosokomial erworbene Pneumonie (HAP: hospital-acquired pneumonia) einschließlich Beatmungspneumonie (VAP: ventilator associated pneumonia)	20.11.2018	D ^c
Vaborem ist zur Behandlung von Erwachsenen mit Bakteriämie indiziert, die im Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird.	20.11.2018	E ^c
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: AWG A ist das übergeordnete Anwendungsgebiet von Meropenem/Vaborbactam ohne Fokussierung auf Organsysteme und Infektionsherde.</p> <p>c: Die Kodierung der Module weicht in der Reihenfolge von der in der Fachinformation genannten Abfolge der Anwendungsgebiete ab.</p> <p>cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektion (complicated Intraabdominal Infection); cUTI: komplizierter Harnwegsinfekt (complicated Urinary Tract Infection); HAP: nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia).</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Anwendungsgebiet (AWG) A ist übergeordnet zu betrachten ohne Fokussierung auf Organsysteme und Infektionsherde. Die Anwendungsgebiete B-E sind aufgrund der Vorgaben des Reservestatus, insbesondere bzgl. der strengen Indikationsstellung und einer Anwendung bei eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten als Teilgebiete der Anwendungsgebiets A einzustufen (Abbildung 1-1).

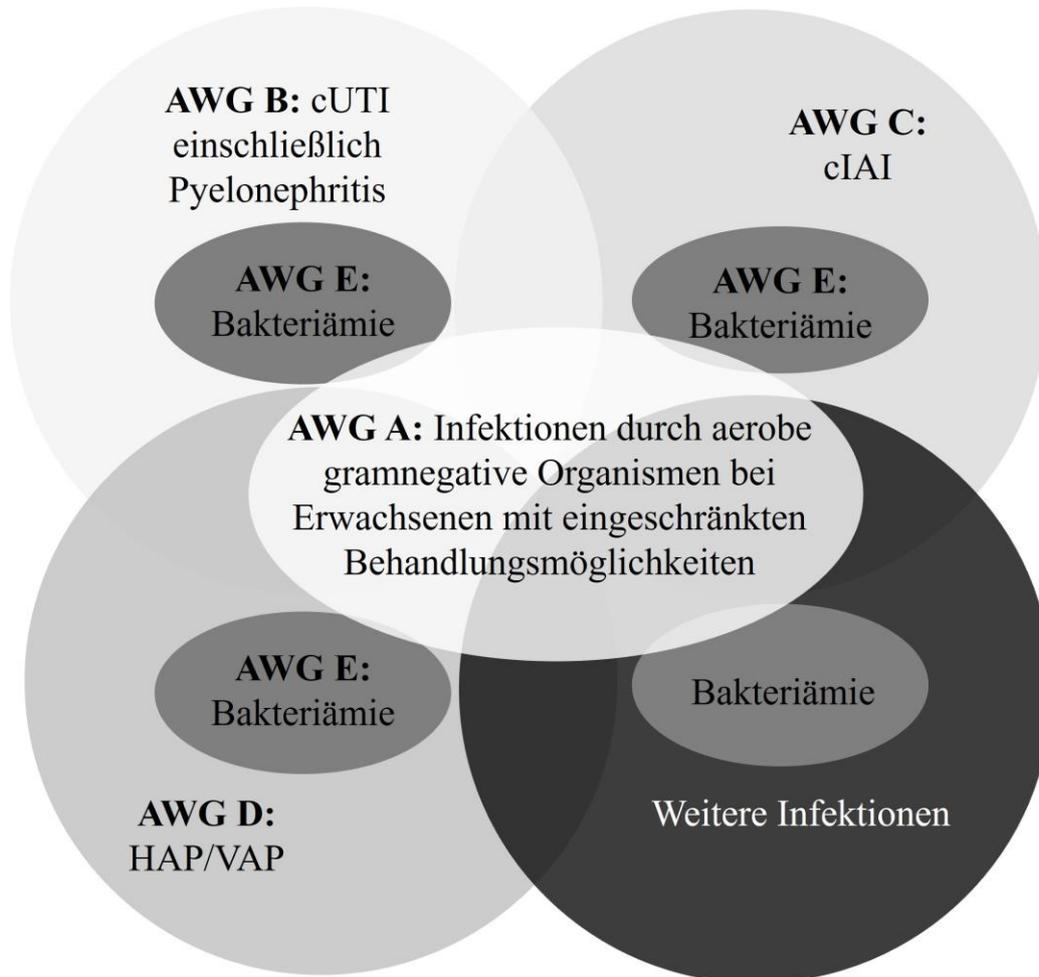


Abbildung 1-1: Übersicht über die laut Fachinformation zugelassenen Anwendungsgebiete von Meropenem/Vaborbactam.

AWG A (weiß) ist das übergeordnete Anwendungsgebiet von Meropenem/Vaborbactam ohne Fokussierung auf Organsysteme und Infektionsherde. Es überschneidet sich dabei mit den darin enthaltenen, überlappenden Anwendungsgebieten B-E (unterschiedliche Graustufen) sowie weiteren Infektionen außerhalb der Anwendungsgebiete von Meropenem/Vaborbactam (schwarz).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

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

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Organismen mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten	Entfällt, da die tatbestandlichen Voraussetzungen eines Reserveantibiotikums nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.
B	cUTI einschließlich Pyelonephritis	
C	cIAI	
D	HAP/VAP	
E	Bakteriämie im (vermuteten) Zusammenhang mit cUTI einschließlich Pyelonephritis, cIAI, HAP/VAP	
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektion (complicated Intraabdominal Infection); cUTI: komplizierter Harnwegsinfekt (complicated Urinary Tract Infection); HAP: nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia).</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Mit dem Beschluss vom 07.03.2024 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Einstufung von Meropenem/Vaborbactam als Reserveantibiotikum vorgenommen. Der Zusatznutzen gilt somit als belegt. Gemäß § 35a Abs. 1c SGB V müssen Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vorgelegt werden. Die Benennung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfällt demnach.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Mit dem Beschluss vom 07.03.2024 hat der G-BA die Einstufung von Meropenem/Vaborbactam als Reserveantibiotikum vorgenommen. Somit gilt der Zusatznutzen gemäß § 35a Absatz 1c SGB V als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind nicht zu bewerten.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Infektionen durch aerobe gramnegative Organismen mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten	Der Zusatznutzen gilt nach SGB V §35a Absatz 1c aufgrund der Einstufung von Meropenem/Vaborbactam als Reserveantibiotikum als belegt.
B	cUTI einschließlich Pyelonephritis	
C	cIAI	
D	HAP/VAP	
E	Bakteriämie im (vermuteten) Zusammenhang mit cUTI einschließlich Pyelonephritis, cIAI, HAP/VAP	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Nicht zutreffend

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Vaborem ist zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation):

- Komplizierter Harnwegsinfekt (cUTI) einschließlich Pyelonephritis
- Komplizierte intraabdominelle Infektion (cIAI)
- Nosokomial erworbene Pneumonie (HAP: hospital-acquired pneumonia) einschließlich Beatmungspneumonie (VAP: ventilator associated pneumonia).

Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, die im Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird.

Vaborem ist auch zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Organismen bei Erwachsenen mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten indiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Daraus ergeben sich fünf Anwendungsgebiete mit der unter 1.3 genannten Kodierung.

In klinischen Studien hat Vaborem eine Wirksamkeit gegen die folgenden gramnegativen pathogenen Erreger nachgewiesen:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Enterobacter cloacae species* Komplex

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Alle drei Erreger gehören der Ordnung *Enterobacterales* an. Damit ist Meropenem/Vaborbactam wirksam bei drei relevanten gramnegativen Erregern, die laut Robert Koch-Institut (RKI) bei vorliegender Resistenz gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation (3GCR) und Carbapenem-Resistenz (CR) zur Einstufung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum nach §35a Absatz 1 SGB V bedeutend sind. Sie werden als relevant für die Erteilung des Reservestatus beurteilt und sind wie folgt in der nicht abschließenden Liste multiresistenter Krankheitserreger des RKI konkretisiert:

- *Enterobacter* spp., CR
- *Enterobacter* spp., 3GCR
- *Escherichia coli*, CR
- *Escherichia coli*, 3GCR
- *Klebsiella* spp., CR
- *Klebsiella* spp., 3GCR

Vaborbactam zeichnet sich durch ein breites Wirkspektrum gegen zahlreiche bakterielle Enzyme (β -Lactamasen) aus, welche bakterielle Resistenzen gegenüber Cephalosporinen und Carbapenemen vermitteln können. Aus diesem Grund stellt das Reserveantibiotikum Meropenem/Vaborbactam eine von wenigen Therapieoptionen bei komplizierten Infektionen dar, welche durch Carbapenem-resistente Bakterien ausgelöst werden.

Die Anwendung von Meropenem/Vaborbactam unterliegt einer strengen Indikationsstellung. Dabei sind die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sowie die Maßgaben des Antibiotic Stewardship (ABS) zu berücksichtigen, die für einen restriktiven Einsatz von Reserveantibiotika sorgen. Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Meropenem/Vaborbactam im Rahmen des klinischen Einsatzes von Reserveantibiotika ist den Modulen 3 zu entnehmen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Bakterielle Antibiotikaresistenzen haben sich zu einer der größten Bedrohungen für die öffentliche Gesundheit im 21. Jahrhundert entwickelt, wodurch die Behandlung bakterieller Infektionskrankheiten zu einer immer größeren Herausforderung wird. Aufgrund von Antibiotikaresistenzen können zuvor gut behandelbare Infektionen nur noch mit wenigen Therapieoptionen behandelt werden, was zu einer großen Herausforderung im klinischen Alltag führt. Daraus resultiert ein Anstieg der Morbidität, Mortalität sowie der Behandlungskosten und

verlängerte Krankenhausaufenthalte. Insbesondere für die Therapie von Carbapenem-resistenten *Enterobacterales* (CRE) stehen nur limitierte Therapieoptionen zur Verfügung. Hier ist der Einsatz von Reserveantibiotika angezeigt. Meropenem/Vaborbactam stellt für die Behandlung von CRE-Infektionen bei Vorliegen bestimmter β -Lactamasen laut aktueller internationaler Leitlinien ein Mittel der ersten Wahl dar. Infektionen mit CRE können unter anderem in Form von cUTI, cIAI, HAP/VAP und Bakteriämien auftreten.

Anwendungsgebiet A (Infektionen durch aerobe gramnegative Organismen bei Erwachsenen mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten)

Aerobe gramnegative Erreger haben sich zu einer zunehmenden Bedrohung für die öffentliche Gesundheit entwickelt, da sie für verschiedene schwere Infektionen verantwortlich sind. Laut aktueller Erhebung des Nationalen Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) sind gramnegative Erreger mit steigender Tendenz für den Großteil von nosokomialen Infektionen in Deutschland verantwortlich. Insbesondere der Erreger *E. coli* aus der Ordnung der *Enterobacterales* trat im Jahr 2022 laut jüngstem Bericht mit 15 % am häufigsten auf. Die Auswertung der deutschen Surveillance der Antibiotika-Anwendung und bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen (SARI)-Studie hat gezeigt, dass sich die Resistenzrate und -dichte von gramnegativen multiresistenten Erregern auf den teilnehmenden Intensivstationen deutlich erhöht hat. Steigende Resistenzraten gegen die wichtigsten Antibiotikaklassen (Cephalosporine, Fluoroquinolone, Penicillin/ β -Lactamaseinhibitor-Kombinationen und Carbapeneme) wurden beobachtet. Seit 2001 hat die Resistenzbelastung in den an SARI beteiligten Intensivstationen mit 54 % erheblich zugenommen. Dies schränkt die Behandlungsmöglichkeiten deutlich ein. Dabei haben aerobe gramnegative Erreger wie CRE eine hohe klinische Relevanz. Meropenem/Vaborbactam ist eine von wenigen Möglichkeiten zur Behandlung von CRE-Infektionen.

Anwendungsgebiet B (Komplizierte Harnwegsinfekte (cUTI) einschließlich Pyelonephritis bei Erwachsenen)

cUTI umfassen eine Vielzahl von Erkrankungen, was zu einer heterogenen Patientenpopulation führt. Im stationären Bereich stellen cUTI eine häufige Infektionsart dar, die schwere gesundheitliche Folgen haben können. Sie erfordern eine umgehende bestmögliche antibiotische Initialtherapie, mikrobielle Diagnostik, gefolgt von einer Erreger-spezifischen Antibiotikatherapie. Unbehandelt können cUTI zu Urosepsis bzw. zu einem lebensbedrohlichen uroseptischen Schock führen. Gerade die Urosepsis hat mit einem Anstieg der Inzidenz um 55,1 % in den Jahren von 2007-2017 im Vergleich zu allen Sepsisentitäten deutlich zugenommen und ist mit der größten Inzidenz-Zunahme sepsisassoziierter Todesfälle assoziiert. *Enterobacterales* sind die dominierenden Erreger und sind mit *E. coli* als häufigsten Vertreter für cUTI und Pyelonephritis verantwortlich, bei welchem eine hohe und weiter zunehmende Antibiotika-Resistenzlage zu beobachten ist. Sind die Therapieoptionen im Falle einer CRE-Infektion limitiert, stellt Meropenem/Vaborbactam eine Behandlungsmöglichkeit dar.

Anwendungsgebiet C (Komplizierte intraabdominelle Infektionen (cIAI) bei Erwachsenen)

cIAI sind eine der Hauptursachen für Mortalität und Morbidität bei chirurgischen Patienten und Patienten auf Intensivstationen. Dabei stellt die Peritonitis die häufigste Ausprägungsform der cIAI dar. Allein in Deutschland sind laut einer retrospektiven Analyse klinischer Daten von 1999-2008 jährlich im Durchschnitt ca. 150.000 Patienten von einer IAI betroffen, in deren Folge es zu einem septischen Schock kommen kann und der fast 30 % aller Sepsisentitäten ausmacht. Je nach Schwere der Erkrankung und Zustand des Patienten sind bei cIAI Mortalitätsraten von über 80 % zu verzeichnen. Auch wenn das Erregerspektrum je nach Form und Lokalisation der Erkrankung unterschiedlich ausgeprägt sein kann, so sind häufig gramnegative Erreger wie *Enterobacterales* für die Infektionen verantwortlich. In den letzten Jahren hat die Inzidenz von cIAI, die durch multiresistente Erreger ausgelöst wurden, stark zugenommen. Deren inadäquate Behandlung führt immer wieder zu Therapieversagen. Die Eckpfeiler bei der cIAI-Behandlung sind eine frühzeitige Kontrolle des Infektionsherdes sowie eine adäquate Antibiotikatherapie, wobei eine Verzögerung mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist. Liegen Infektionen mit CRE vor, sind Behandlungsmöglichkeiten limitiert. Meropenem/Vaborbactam deckt diesen therapeutischen Bedarf und stellt eine von wenigen Therapieoptionen dar.

Anwendungsgebiet D (Nosokomial erworbene Pneumonien (HAP: hospital-acquired pneumonia) einschließlich Beatmungspneumonien (VAP: ventilator associated pneumonia) bei Erwachsenen)

Laut aktueller Erhebung des NRZ gehören Pneumonien in Deutschland zu den häufigsten nosokomialen Infektionen. Die Mortalität liegt je nach Gesundheitszustand des Patienten zwischen 13 % und 60 %. Insbesondere eine Ausbreitung der Infektion (z. B. in Form von Bakteriämie und Sepsis), sowie zusätzliche Komorbiditäten erhöhen das Mortalitätsrisiko deutlich. Dabei werden diese Infektionen häufig durch gramnegative Erreger der Ordnung *Enterobacterales* ausgelöst. Die Verdachtsdiagnose HAP/VAP erfordert einen unverzüglichen Beginn einer meist kalkulierten antimikrobiellen Therapie. Insgesamt wurden in den letzten Jahren zunehmende Raten von Antibiotikaresistenzen beobachtet. Nach Vorliegen der mikrobiologischen Untersuchungsergebnisse soll auf eine gezielte Behandlung in Abhängigkeit von vorhandenen Resistenzen umgestellt werden. Dabei ist laut Maßgabe der deutschen S3-Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie“ aus dem Jahr 2024 die Anwendung von neuen Reserveantibiotika, wie unter anderem Meropenem/Vaborbactam, in der gezielten Therapie indiziert, da diese einen Vorteil bzgl. eines Therapieversagens und/oder eines akutes Nierenversagen im Vergleich zu dem herkömmlichen Reserveantibiotikum Colistin gezeigt hat.

Anwendungsgebiet E (Erwachsene mit Bakteriämie im (vermuteten) Zusammenhang mit cUTI einschließlich Pyelonephritis, cIAI bzw. HAP/VAP)

Bakteriämien sind mit 100–200 Fällen pro 100.000 Einwohner/Jahr häufig und treten in über 70 % der Fälle in Verbindung mit diagnostischen bzw. therapeutischen medizinischen Maßnahmen, wie intravenöse Therapien oder intravaskuläre Medizinprodukte auf. Eine Bakteriämie stellt eine mikrobiologische Diagnose dar, die zu schweren lebensbedrohlichen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Infektionen wie Sepsis und septischem Schock führen kann. Durch die hämatogene Verteilung der Erreger ist eine Bakteriämie teilweise mit langwieriger Morbidität und Mortalitätsraten von 27 % verbunden. Dabei stellt die oft nicht eindeutige Symptomatik der Bakteriämie eine Herausforderung für die Diagnose und frühzeitige Behandlung dar. Wenn multiresistente Erreger ursächlich für die Infektion sind, kompliziert dies die Therapie, was zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt führen kann. Insbesondere durch gramnegative Erreger ausgelöste Bakteriämien nehmen in ihrer Prävalenz und Antibiotikaresistenz zu. Dabei hat sich die Rate von multiresistenten *Enterobacterales* zwischen 1997 und 2016 von 6,3 % auf 15,8 % mehr als verdoppelt, was die therapeutischen Optionen deutlich einschränkt. In diesem Fall kann Meropenem/Vaborbactam den therapeutischen Bedarf als eine von wenigen Behandlungsoptionen decken.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Infektionen durch aerobe gramnegative Organismen mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten	721 - 793
Darin enthaltene weitere, überlappende Anwendungsgebiete:		
B	cUTI einschließlich Pyelonephritis	310 - 337
C	cIAI	125 - 135
D	HAP/VAP	222 - 233
E	Bakteriämie im (vermuteten) Zusammenhang mit cUTI einschließlich Pyelonephritis, cIAI, HAP/VAP	113 - 122
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Infektionen durch aerobe gramnegative Organismen mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten	Gesamte Zielpopulation	Der Zusatznutzen gilt nach SGB V §35a Absatz 1c aufgrund der Einstufung von Meropenem/Vaborbactam als Reserveantibiotikum als belegt.	721 - 793
Darin enthaltene weitere, überlappende Anwendungsgebiete:				
B	cUTI einschließlich Pyelonephritis			310 - 337
C	cIAI			125 - 135
D	HAP/VAP			222 - 233
E	Bakteriämie im (vermuteten) Zusammenhang mit cUTI einschließlich Pyelonephritis, cIAI, HAP/VAP			113 - 122
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (inkl. MwSt.)
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Infektionen durch aerobe gramnegative Organismen mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten	2.826,25 € - 7.913,50 € ^b
Darin enthaltene weitere, überlappende Anwendungsgebiete:		
B	cUTI einschließlich Pyelonephritis	2.826,25 € - 5.652,50 € (maximal 7.913,50 €) ^c
C	cIAI	2.826,25 € - 5.652,50 € (maximal 7.913,50 €) ^c
D	HAP/VAP	3.956,75 € - 7.913,50 €
E	Bakteriämie im (vermuteten) Zusammenhang mit cUTI einschließlich Pyelonephritis, cIAI, HAP/VAP	2.826,25 € - 7.913,50 € ^b
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Therapiedauer und damit Therapiekosten abhängig von der Infektionsstelle c: Die Behandlung dauert in der Regel zwischen 5 bis 10 Tage, kann jedoch bis zu 14 Tage andauern		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Infektionen durch aerobe gramnegative Organismen mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
B	cUTI einschließlich Pyelonephritis			
C	cIAI			
D	HAP/VAP			
E	Bakteriämie im (vermuteten) Zusammenhang mit cUTI einschließlich Pyelonephritis, cIAI, HAP/VAP			
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Bei der Anwendung von Vaborem sind die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen. Detaillierte Informationen für eine qualitätsgesicherte Anwendung sind sich in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5. ausgeführt.

Dosierung und Art der Anwendung

Zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Organismen bei erwachsenen Patienten mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten sollte Vaborem nur nach Rücksprache mit einem Arzt mit entsprechender Erfahrung im Umgang mit Infektionskrankheiten angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Dosierung

Vaborem ist für die intravenöse Anwendung für vorgesehen. Die intravenöse Dosis, das Dosierintervall und die Behandlungsdauer sind abhängig vom zugrundeliegenden Infektionstyp (Tabelle 1-12). Tabelle 1-12 zeigt die empfohlene intravenöse Dosis für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) ≥ 40 ml/min (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Tabelle 1-12: Empfohlene intravenöse Dosis bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) ≥ 40 ml/min¹

Infektionstyp	Vaborem-Dosis (Meropenem/Vaborbactam)²	Häufigkeit	Infusionszeit	Behandlungsdauer
Komplizierter Harnwegsinfekt (cUTI) einschließlich Pyelonephritis	2 g/2 g	Alle 8 Stunden	3 Stunden	5 bis 10 Tage ²
cIAI	2 g/2 g	Alle 8 Stunden	3 Stunden	5 bis 10 Tage ²
Nosokomial erworbene Pneumonie (HAP) einschließlich VAP	2 g/2 g	Alle 8 Stunden	3 Stunden	7 bis 14 Tage

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Infektionstyp	Vaborem-Dosis (Meropenem/Vaborbactam)²	Häufigkeit	Infusionszeit	Behandlungsdauer
Nachweislich oder vermutlich mit einer der oben genannten Infektionen assoziierte Bakteriämie	2 g/2 g	Alle 8 Stunden	3 Stunden	Dauer abhängig von der Infektionsstelle
Infektionen durch aerobe gramnegative Organismen bei Patienten mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten	2 g/2 g	Alle 8 Stunden	3 Stunden	Dauer abhängig von der Infektionsstelle

¹ Berechnung nach der Cockcroft-Gault-Formel.
² Behandlung kann bis zu 14 Tage dauern.

Besondere Patientengruppen*Ältere Patienten*

Eine altersabhängige Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung von Vaborem ist für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ($\text{CrCl} \leq 39 \text{ ml/min}$) empfohlen (Tabelle 1-13). Meropenem/Vaborbactam wird durch Hämodialyse entfernt (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die auf eine eingeschränkte Nierenfunktion abgestimmten Dosen sollten nach einer Dialysebehandlung angewendet werden.

Tabelle 1-13: Empfohlene intravenöse Dosen für Patienten mit einer $\text{CrCl} \leq 39 \text{ ml/min}^1$

CrCl (ml/min)¹	Empfohlenes Dosierungsschema²	Dosierintervall	Infusionszeit
20 bis 39	1 g/1 g	Alle 8 Stunden	3 Stunden
10 bis 19	1 g/1 g	Alle 12 Stunden	3 Stunden
Weniger als 10	0,5 g/0,5 g	Alle 12 Stunden	3 Stunden

¹ Berechnung nach der Cockcroft-Gault-Formel.
² Empfohlene Behandlungsdauer siehe Tab. 1-12

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vaborem ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bisher noch nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Vaborem wird durch intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 3 Stunden gegeben.

Vaborem liegt als Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor und muss vor Gebrauch rekonstituiert und weiter verdünnt werden. Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 der Fachinformation aufgeführten Lösungen, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Bei der Zubereitung und Anwendung der Lösung sind die üblichen aseptischen Techniken anzuwenden. Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung sind in der Fachinformation unter Abschnitt 6.6. genannt. Die rekonstituierte Vaborem-Lösung ist nicht für die direkte Injektion bestimmt, und muss vor der intravenösen Infusion verdünnt werden. Lagerungsbedingungen für die rekonstituierte und verdünnte Lösung sind der Fachinformation unter 6.3. zu entnehmen.

Gegenanzeigen, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vaborem ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in der Fachinformation unter Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile sowie bei Überempfindlichkeit gegen jegliche Carbapenem-Antibiotika.

Zudem ist Vaborem kontraindiziert bei schwerer Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen andere β -Lactam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Cephalosporine oder Monobactame). Schwere und gelegentlich tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen wurden mit Meropenem und/oder Meropenem/Vaborbactam berichtet. Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Carbapeneme, Penicilline oder andere β -Lactam-Antibiotika in der Vorgeschichte können ebenfalls überempfindlich auf Meropenem/Vaborbactam reagieren. Vor Beginn der Therapie mit Vaborem sollte eine sorgfältige Prüfung hinsichtlich früherer Überempfindlichkeitsreaktionen gegen β -Lactam-Antibiotika vorgenommen werden. Bei Auftreten einer schweren allergischen Reaktion muss die Behandlung mit Vaborem unverzüglich abgebrochen werden, und entsprechende Notfallmaßnahmen müssen eingeleitet werden. (siehe Fachinformation unter Abschnitt 4.4)

Während der Behandlung mit Meropenem wurden Krampfanfälle berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Wegen des Risikos einer Lebertoxizität (Leberfunktionsstörung mit Cholestase und Zytolyse) sollte die Leberfunktion während der Behandlung mit Vaborem engmaschig überwacht werden.

Wie bei Meropenem kann während der Behandlung mit Meropenem/Vaborbactam ein direkter oder indirekter Coombs-Test positiv ausfallen (siehe Abschnitt 4.8. der Fachinformation)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es wurde bei Vaborem über *Clostridium difficile*-assoziierte Diarrhö berichtet. Der Schweregrad der Erkrankung kann von leichtem Durchfall bis zur tödlichen Kolitis reichen. Die Erkrankung sollte daher bei Patienten mit Diarrhö während oder nach der Anwendung von Vaborem in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Ein Abbruch der Therapie mit Vaborem und die Anwendung einer spezifischen Behandlung für *Clostridium difficile* sollten in Betracht gezogen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sollten nicht gegeben werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Fallberichte in der Literatur haben gezeigt, dass die gleichzeitige Anwendung von Carbapenemen einschließlich Meropenem an Patienten, die Valproinsäure oder Divalproex-Natrium erhalten, die Plasmaspiegel von Valproinsäure infolge der Wechselwirkung auf Konzentrationen unterhalb des therapeutischen Bereichs reduzieren kann, wodurch das Risiko des Auftretens von Anfällen erhöht wird. Wenn eine Anwendung von Vaborem notwendig ist, sollte eine zusätzliche antikonvulsive Therapie in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Sowohl Meropenem als auch Vaborbactam sind Substrate von OAT3. Von daher konkurriert Probenecid mit Meropenem um die aktive tubuläre Sekretion und hemmt so die renale Ausscheidung von Meropenem und der gleiche Mechanismus könnte für Vaborbactam gelten. Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid und Vaborem wird nicht empfohlen, da dies zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Meropenem und Vaborbactam führen kann.

Der Fachinformation von Vaborem ist eine detaillierte Auflistung der Kontraindikationen (Abschnitt 4.3), der sonstigen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Abschnitte 4.4 bis 4.7 der Fachinformation) und der Nebenwirkungen (Abschnitt 4.8 der Fachinformation) zu entnehmen.

Pharmakodynamische Eigenschaften

Zu den Resistenzmechanismen bei gramnegativen Bakterien, die bekanntermaßen Meropenem/Vaborbactam beeinträchtigen, gehören Organismen, die Metallo- β -Lactamasen oder Oxacillinasen mit Carbapenemase-Aktivität produzieren. Zu den Resistenzmechanismen, die die antibakterielle Wirkung von Meropenem/Vaborbactam verringern könnten, gehören Porin-Mutationen, die die Permeabilität der äußeren Membran beeinflussen können, sowie die Überexpression von Effluxpumpen (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1.)

Allgemeine Informationen

Vaborem unterliegt der Verschreibungspflicht. Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 4 Jahre und das Arzneimittel soll nicht über 25° C gelagert werden.

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

Mit dem Beschluss vom 07. März 2024 hat der G-BA den Status von Meropenem/Vaborbactam als Reserveantibiotikum entsprechend § 35a Absatz 1c SGB V bestätigt.

Die faktische Forderung des AWG „Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger bei Erwachsenen mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten“ wird durch folgende Tatsache erfüllt: die Fachinformation schränkt die Zulassung auf Patienten mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten ein.

Meropenem/Vaborbactam verfügt über die Zulassung für eine erregerspezifische Indikation (gemäß EMA/844951/2018 Rev. 3) zur Behandlung von Infektionen mit multiresistenten Erregern (gemäß Klassifizierung der Pathogenliste des RKI) bei Patienten mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten. Dementsprechend ist über den Text in der Fachinformation die strenge Indikationsstellung geregelt. Die Einstufung als Reserveantibiotikum erfolgte nach erregerspezifischen Kriterien. Daher bezieht sich die Entscheidung des G-BA über den Reservestatus eines Arzneimittels auf das Arzneimittel und seine Verwendung über alle Indikationen hinaus.

Die Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen (Abschnitt 4.1. der Fachinformation). Daher soll Meropenem/Vaborbactam entsprechend den Leitlinien als Reserveantibiotikum nur restriktiv verordnet werden. Die Verschreibung von Meropenem/Vaborbactam ist auf Ärzte beschränkt, die über infektiologische Erfahrung verfügen (Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Als Reserveantibiotikum wird Meropenem/Vaborbactam entsprechend den Grundsätzen des RKI gezielt eingesetzt, bei Verdacht auf, bzw. bei bestätigtem Vorliegen einer Infektion durch multiresistente aerobe gramnegative, insbesondere Carbapenem-resistente Erreger.