

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Meropenem/Vaborbactam (Vaborem)

Berlin-Chemie AG/Menarini

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 31.10.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Vereinfachte Einteilung der β -Lactamasen nach AMBLER	10
Tabelle 2-4: Wirksamkeitsspektrum von Vaborem	12
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Zweidimensionale chemische Struktur von Vaborbactam	12
Abbildung 2-2: Kovalente Bindung zwischen Vaborbactam (links) und Serin (Ser).....	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACT-1	Plasmid-kodierte AmpC β -Lactamase
AmpC	Ampicillinase C
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
cIAI	Komplizierte intraabdominelle Infektion (complicated Intraabdominal Infection)
CR	Carbapenem-resistent
CRE	Carbapenem-resistente <i>Enterobacterales</i>
CTX-M	Cefotaxim-hydrolysierende β -Lactamase-München
cUTI	Komplizierter Harnwegsinfekt (complicated Urinary Tract Infection)
DHA	AmpC Cephalosporinase, die Carbapeneme hydrolysiert
<i>E. cloacae</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
ESBL	Extended Spectrum β -Lactamasen
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FOX	Plasmid-vermittelte Klasse C β -Lactamase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAP	Nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia)
IMI	Imipenem-hydrolysierende β -Lactamase
IMP	Imipenem-hydrolysierende Carbapenemase
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
KPC	<i>Klebsiella-pneumoniae</i> -Carbapenemasen
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MIR	Neue Plasmid-vermittelte β -Lactamase
NDM	New Delhi Metallo- β -Lactamase
NMC	Nicht-Metallo-Carbapenemase
OXA	Oxacillin-Carbapenemase/Oxacillinase
P99	<i>Enterobacter cloacae</i> P99 β -Lactamase
PBP	Penicillin-bindende Protein
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
SBL	Serin- β -Lactamasen
Ser	Serin
SGB	Sozialgesetzbuch
SHV	Sulfhydrylvariante des TEM-Enzyms
SME	Carbapenem-hydrolysierende β -Lactamase
TEM	Temoneira Klasse A β -Lactamase mit erweitertem Spektrum
VAP	Beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator-Associated Pneumonia)
VIM	Verona Integron-kodierte Metallo- β -Lactamase
WHO	Weltgesundheitsorganisation

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Meropenem und Vaborbactam
Handelsname:	Vaborem
ATC-Code:	J01DH52

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19360646	EU/1/18/1334/001	1 g Meropenem als Meropenem-Trihydrat 1 g Vaborbactam	6 Durchstechflaschen

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Einleitung

Vaborem ist ein Kombinationspräparat aus den Wirkstoffen Meropenem, einem Carbapenem-Antibiotikum der β -Lactam-Klasse, und Vaborbactam, einem Nicht- β -Lactam- β -Lactamase-Inhibitor. Vaborem wird bei Erwachsenen zur Behandlung von komplizierten Harnwegsinfekten (cUTI) einschließlich Pyelonephritis, komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI), nosokomial erworbenen Pneumonien (HAP) einschließlich Beatmungspneumonien (VAP) sowie Bakteriämie die im Zusammenhang mit einer der genannten Infektionen auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird, intravenös angewendet. Zudem ist Vaborem zur Behandlung von Infektionen mit aeroben gramnegativen Organismen mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten indiziert [1]. Am 07.03.2024 hat es den Status des Reserveantibiotikums erhalten [2]. Carbapeneme sind eine Klasse von β -Lactam-Antibiotika, die sich durch ein sehr breites Wirkungsspektrum und eine hohe Wirksamkeit gegen eine Vielzahl von grampositiven und gramnegativen Bakterien, einschließlich aeroben und anaeroben, auszeichnen. Weltweit werden Carbapenem-resistente (CR) Bakterien der Ordnung *Enterobacterales*¹ (CRE) [3] und der Spezies *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) mit zunehmender Häufigkeit gemeldet [4, 5]. Aufgrund mangelnder Therapieoptionen stellen Infektionen mit diesen Erregern eine Bedrohung für Patienten dar [6]. Die Entwicklung neuer Therapeutika zur Behandlung von CRE-Infektionen sind daher zwingend erforderlich. Da *Enterobacterales* über unterschiedliche Resistenzmechanismen gegen Carbapeneme verfügen, benötigt es verschiedene Ansätze zur Behandlung von Infektionen, die durch diese Bakterien verursacht werden. Dazu gehören duale Therapien mit Antibiotika und die Entwicklung neuer β -Lactamase-Inhibitoren und Antibiotika [6]. Die Anwendbarkeit von Antibiotika sollte dabei

¹. In diesem Modul wird einheitlich die Ordnung *Enterobacterales* genannt, auch wenn in der zitierten Primärquelle die Familie der *Enterobacteriaceae* beschrieben ist, da es in Jahr 2016 durch neuere molekulare Diagnostik und Phylogenetik zu einer Anpassung der mikrobiellen Taxonomie kam. Die neu gebildete Ordnung der *Enterobacterales* schließt alle ehemaligen Mitglieder der Familie *Enterobacteriaceae* mit ein und stellt in diesem Zusammenhang die korrekte Bezeichnung dar.

möglichst langfristig gewährleistet sein, um die Entstehung und Verbreitung von Resistenzen gegen neue Wirkstoffe so weit wie möglich zu verzögern.

Der Hauptaspekt für die Einstufung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum gemäß §35a SGB V durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ist die klinische Wirksamkeit gegen multiresistente bakterielle Krankheitserreger und die eingeschränkte Verfügbarkeit von alternativen Therapiemöglichkeiten [7]. Vaborem zeigte in der Studie TANGO II klinische Wirksamkeit gegen Vertreter der Bakterien-Spezies *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Escherichia coli* (*E. coli*), und *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*) mit Resistenzen gegenüber Carbapenemen wie Meropenem [8]. Mit dem Beschluss vom 07.03.2024 wurde Vaborem als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V anerkannt [2].

Bislang gibt es nur wenige effektive Behandlungsoptionen für Infektionen mit gramnegativen Carbapenem-resistenten Erregern der Ordnung *Enterobacterales*. Vaborem wurde daher auch von der WHO als Reserveantibiotikum auf der AWaRe-Liste eingestuft und wird auf der WHO-Liste als unentbehrliches Arzneimittel geführt [9, 10]. Europäische und amerikanische Leitlinien empfehlen Vaborem für die Initialbehandlung von CRE-Infektionen mit Nachweis von *Klebsiella-pneumoniae*-Carbapenemasen (KPC) [11, 12]. Das Reserveantibiotikum Vaborem ist daher eine essentielle Therapieoption für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit zwingend stationär zu behandelnden Infektionen mit multiresistenten aeroben gramnegativen *Enterobacterales* mit eingeschränkten Behandlungsoptionen.

Antimikrobielle Resistenz gegenüber β -Lactam-Antibiotika

Die Antibiotikaresistenz von Bakterien ist ein ständig wachsendes Problem in der medizinischen Versorgung. Sie verringert die Wirksamkeit der Therapie, erhöht das Mortalitätsrisiko und führt vermehrt zu Infektionen mit multiresistenten Bakterien [13]. Insbesondere multiresistente *Enterobacterales* sind eine Hauptursache für Krankenhausinfektionen, die mit einer hohen Morbidität und Mortalität sowie mit steigenden Kosten im Gesundheitswesen assoziiert sind [14]. Die weltweit am häufigsten verordneten β -Lactam-Antibiotika waren der Eckpfeiler der Antibiotikatherapie für solche Infektionen. Der intensive Einsatz hat jedoch dazu beigetragen, β -Lactam-resistente *Enterobacterales*-Isolate zu selektieren, so dass die β -Lactam-Resistenz heute weltweit ein großes Problem darstellt [15].

Die Hauptursache für die zunehmende Resistenz von *Enterobacterales* gegenüber β -Lactam-Antibiotika, wie Cephalosporinen oder Carbapenemen, ist die Bildung von β -Lactamasen. Diese Enzyme hydrolysieren eine essentielle Struktur der β -Lactam-Antibiotika: den β -Lactamring. Je nach hydrolytischer Aktivität werden β -Lactamasen auch beispielsweise als Carbapenemasen bezeichnet, wenn sie Carbapenem-Antibiotika hydrolysieren können. An neuentwickelte β -Lactame passen sich die Bakterien durch die Modifizierung dieser Enzyme oder den Erwerb neuer β -Lactamasen schnell an. Heute ist eine Vielzahl verschiedener β -Lactamasen mit vielfältigen Wirkspektren bekannt, wobei einige in der Lage sind, selbst moderne β -Lactame, wie die Carbapeneme, zu hydrolysieren. Die häufige Lokalisation der β -Lactamase-Gene innerhalb mobiler genetischer Elemente ermöglicht die schnelle Weiterverbreitung der Resistenz sowohl innerhalb einer Spezies als auch zwischen den verschiedenen gramnegativen Spezies [16, 17].

β -Lactamasen werden aufgrund ihrer Aminosäuresequenz nach Ambler in vier Klassen eingeteilt: A, B, C und D, welche sich durch unterschiedliche molekulare Mechanismen der Resistenzvermittlung unterscheiden Tabelle 2-3 [14, 17, 18]. In den Ambler-Klassen A, C und D sind die Serin- β -Lactamasen zusammengefasst. Diese β -Lactamasen besitzen im katalytischen Zentrum einen Serylrest, der die Spaltung des β -Lactam-Rings der Antibiotika induziert. Alle Metallo- β -Lactamasen sind in der Gruppe B zusammengefasst und die Hydrolyse der Antibiotika wird durch Zinkionen katalysiert. Zur Klasse A zählt man die in *Enterobacteriales* nachgewiesenen Breitspektrum- β -Lactamasen (Extended-spectrum β -Lactamase, ESBL) TEM und SHV, sowie die CTX-M-Enzyme. Darüber hinaus gehören Enzyme mit hydrolytischer Aktivität gegenüber Carbapenemen, wie KPC, Nicht-Metallo-Carbapenemase (NMC), Imipenemase (IMI) und andere zu dieser Gruppe. Carbapenemasen der Klasse B sind Metallo-Proteine und in der Lage alle Antibiotika außer Monobactame zu hydrolysieren. Bekannte Beispiele sind NDM, VIM und IMP. Zur Klasse C gehören AmpC- β -Lactamasen, die eine Resistenz gegenüber allen β -Lactamen, außer Cefepim, Cefpirom und Carbapenemen vermitteln. Diese sind teilweise auch auf dem Chromosom kodiert und deren Bildung ist induzierbar oder kann durch Veränderungen des Regulationsmechanismus dereprimiert werden.

Oxacillinasen und OXA-48-Derivate werden als Carbapenemasen der Klasse D eingestuft. Ihre hydrolytische Aktivität gegen Carbapeneme und einige Cephalosporine der 3. Generation ist geringer als bei anderen Carbapenemasen [14, 17].

Tabelle 2-3: Vereinfachte Einteilung der β -Lactamasen nach AMBLER

	β -Lactamase-Klasse	β -Lactamasen	Beispiele	Relevante Spezies	Resistenzen ¹
Serin-β-Lactamasen	A	Breitspektrum- β -Lactamasen	TEM-1, TEM-2, SHV-1, SHV-11	<i>Enterobacteriales</i> und Non-fermenter	Ampicillin, Cephalotin
		ESBL TEM	TEM-3, TEM-52		Penicilline, 3. Gen. Cephalosporine
		ESBL SHV	SHV-5, SHV-12		
		ESBL CTX-M	CTX-M-1, CTX-M-15		
		Carbapenemasen	KPC		
	C	Cephamy-cinasen chromosomal-kodiert	AmpC	<i>Enterobacter</i> spp. <i>Citrobacter</i> spp.	Cephamycine (Cefoxitin), 3. Gen. Cephalosporine
		Cephamy-cinasen Plasmid-kodierte AmpC	CMY, DHA, FOX, ACC		
	D	Breitspektrum- β -Lactamasen	OXA-1, OXA-9	<i>Enterobacteriales</i>	Oxacillin, Ampicillin, Cephalotin
		ESBL OXA	OXA-2, OXA-10		3. Gen. Cephalosporine
		Carbapene-masen OXA	OXA-48	<i>Enterobacteriales</i>	Ampicillin Imipenem
OXA-23, OXA-24, OXA-58			<i>A. baumannii</i>	Alle β -Lactame ²	
Metallo-β-Lactamasen	B	Metallo- β -Lactamasen	VIM IMP	<i>Enterobacteriales</i> und Non-fermenter	Alle β -Lactame ²

¹ Angegeben sind charakteristische Resistenzen
² Breites Hydrolysespektrum inklusive der Carbapeneme
Gen.: Generation
Quelle: mod. nach Pfeifer 2010 [17]

Bereits in 2021 waren über 7000 verschiedene β -Lactamasen bekannt, was die hohe Mutations- und Anpassungsfähigkeit bei verschiedenen Bakterien, wie beispielsweise den *Enterobacterales* zeigt [14, 17].

β -Lactamasen lassen sich durch die Verwendung von β -Lactamase-Inhibitoren hemmen. Durch Bindung an das aktive Zentrum der Enzyme werden β -Lactamasen daran gehindert, den β -Lactamring von β -Lactam-Antibiotika anzugreifen und zu hydrolysieren. β -Lactamase-Inhibitoren ergänzen die Wirkung von β -Lactam-Antibiotika, indem sie die Wirksamkeit von β -Lactam-Antibiotika wiederherstellen, welche durch bakterielle Resistenzmechanismen aufgehoben wurden. Die β -Lactamase-Inhibitoren werden nach ihrer chemischen Struktur klassifiziert. Es gibt β -Lactamase-Inhibitoren mit einem β -Lactam-Kern sowie Nicht- β -Lactam- β -Lactamase-Inhibitoren, die entweder einen Diazabicyclooctan-Kern oder andere Arten von Nicht- β -Lactam-Kernen aufweisen [19].

Wirkmechanismus von Meropenem/Vaborbactam

Meropenem

Meropenem ist ein Carbapenem, das zur großen Gruppe der β -Lactam-Antibiotika gehören. Die Substanz wirkt auf die bakterielle Zellwand, indem es die Vernetzung des Peptidoglycans durch Bindung unterschiedlicher Penicillin-bindender Proteine (PBPs) hemmt. Es hat eine hohe Affinität für PBP2, PBP3 und PBP4. Die Hemmung der Peptidoglykan-Zellwandsynthese führt zu einer nachfolgenden bakteriellen Lyse und Zelltod. Meropenem hat eine bakterizide Wirkung sowohl gegen grampositive als auch gegen gramnegative Bakterien. Die Substanz durchdringt schnell die äußere Zellmembran von gramnegativen Bakterien und hat eine sehr stabile hydrolytische Wirkung. Der Vorteil von Meropenem ist, dass es im Vergleich zu anderen Carbapenemen ein schwächerer Induktor chromosomal-kodierter AmpC- β -Lactamasen ist, die von *Enterobacterales* produziert werden. Dies wirkt einer schnellen Resistenzentwicklung entgegen. Meropenem bleibt aktiv gegenüber bakteriellen Cephalosporinasen und Penicillinasen, verliert aber an Stabilität gegen Carbapenemasen. [13]

Vaborbactam

Vaborbactam ist ein Nicht- β -Lactam-Inhibitor der Serin- β -Lactamasen der Klassen A und C, einschließlich KPC. Vaborbactam stellt die bakterizide Wirkung des Antibiotikums Meropenem wieder her, indem der Resistenzmechanismus des Bakteriums durch die Hemmung des bakteriellen Enzyms aufgehoben wird und so die Zerstörung des Antibiotikums verhindert wird [20].

In Kombination mit Meropenem verstärkt das Molekül dosisabhängig die bakterizide Wirkung von Meropenem gegen Carbapenem-resistente KPC-produzierende *E. coli*, *K. pneumoniae* und *E. cloacae*. Auch in Tiermodellen von Infektionen mit Meropenem-resistenten KPC-produzierenden *Enterobacterales* konnte gezeigt werden, dass Vaborbactam die antimikrobielle Aktivität von Meropenem wiederherstellt [19]. Darüber hinaus stellt die gleichzeitige Verabreichung von Vaborbactam die Minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) von Meropenem in *Enterobacterales* wieder her, die eine reduzierte Empfindlichkeit aufgrund vom AmpC oder ESBL-Bildung aufweisen. Außer der Wirksamkeit gegen β -Lactamasen der

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Klassen A und C zeigt Vaborbactam schwache Wirksamkeit gegen β -Lactamasen der Klasse D, wie OXA-48; es ist inaktiv gegen Metallo- β -Lactamasen der Klasse B [13, 19].

Vaborbactam ist der einzige zugelassene zyklische Boronsäurederivat-Inhibitor, der zur Gruppe der Nicht- β -Lactam- β -Lactamase-Inhibitoren gehört. Strukturell handelt es sich um ein sechsgliedriges zyklisches Boronsäure-Pharmakophor mit einem Essigsäurerest am Kohlenstoffatom in direkter Nachbarschaft zum Sauerstoffatom und einer acetylierten Aminogruppe mit einer 2-Thyofen-Essigsäure am Kohlenstoffatom des benachbarten Bor-Atoms [13, 19] (Abbildung 2-1).

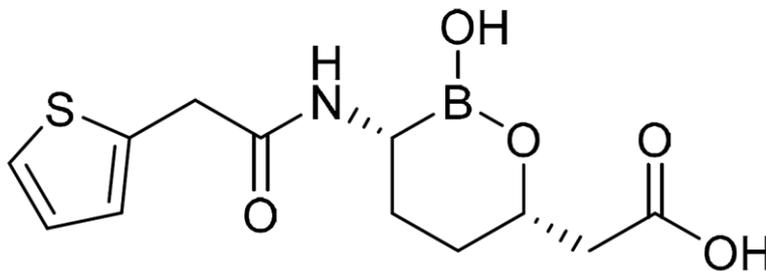


Abbildung 2-1: Zweidimensionale chemische Struktur von Vaborbactam

Quelle: [13]

Die Aktivität des β -Lactamase-Inhibitoren wird durch die 2-Thienoacytel-Gruppe in Vaborbactam erhöht. Vaborbactam hat ein breites Aktivitätsspektrum und eine hohe Affinität für Serin- β -Lactamasen, einschließlich KPC. Obwohl es primär entwickelt wurde, um KPC-2 und KPC-3 zu hemmen, erwies sich Vaborbactam als Inhibitor wirksam gegen eine Vielzahl von β -Lactamasen, einschließlich Vertretern der Klassen A und C, die Bakterien eine Resistenz gegenüber Breitspektrum-Cephalosporinen verleihen können (Tabelle 2-4) [13, 21].

Tabelle 2-4: Wirksamkeitsspektrum von Vaborem

Ambler-Klasse	Effekt Vaborbactam	β -Lactamasen
Klasse A	Inhibition	Serin-Carbapenemasen: KPC, NMC-A, SME-2
		ESBL: SHV-2, PER-1
		Eingeschränktes Spektrum: TEM-1, TEM-2
Klasse B	Keine Inhibition	Metallo- β -Lactamasen: VIM, NDM-1
Klasse C	Inhibition	Cephalosporinasen: AmpC, P99, ACT-1

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Ambler-Klasse	Effekt Vaborbactam	β -Lactamasen
Klasse D	Keine Inhibition (eingeschränkt)	OXA-48
Legende: KPC: <i>K. pneumoniae</i> -Carbapenemase; NMC-A: chromosomal kodierte β -Lactamasen der Klasse A, erstmals isoliert aus <i>Enterobacter cloacae</i> (klinischer Stamm NOR-1); SME-2: Carbapenem-hydrolysierende β -Lactamase Sme-2; ESBL: β -Lactamasen mit erweitertem Spektrum; SHV-2: sulfhydrylvariable Penicillinase; PER-1: Pseudomonase-erweiterte resistente β -Lactamase; TEM-1: Plasmid-kodierte β -Lactamase in gramnegativen Bakterien; TEM-2: Plasmid-kodierte β -Lactamase in gramnegativen Bakterien; VIM: Verona-Integron-Imipenemase; NDM: 1-Neu-Delhi-Metallo- β -Lactamase-1; AmpC: Cephalosporinasen, die auf den Chromosomen vieler <i>Enterobacterales</i> kodiert werden; P99: β -Lactamase aus <i>Enterobacter cloacae</i> P99; ACT-1: Plasmid-kodierte AmpC- β -Lactamase; OXA-48: Oxacilinase-48. Quelle: mod. nach Duda-Madej 2023 [1]		

Kristallstrukturen von Vaborbactam-Komplexen mit CTX-M-15 und AmpC β -Lactamasen der Ambler-Klasse C zeigen ein ausgedehntes Interaktionsnetzwerk, das zwischen den Aminosäureresten, die die Substratbindungstasche des Enzyms umgeben, und den Carboxy- und Amidgruppen des Inhibitormoleküls liegt [13, 21]

Bei den Carbapenemasen, die zur Familie der Serin- β -Lactamasen gehören, wirkt Vaborbactam durch Bildung reversibler kovalenter Bindungen mit der Hydroxylgruppe des Serins in ihrem aktiven Zentrum. So wird der Übergangszustand nachgeahmt, den Carbapenemasen mit β -Lactamen bilden sollten, um deren Hydrolyse zu katalysieren. Das kovalente Addukt ist gegenüber der durch β -Lactamasen vermittelten Hydrolyse stabil. Die Verweildauer von Vaborbactam an KPC-Carbapenemasen liegt bei mehreren Stunden.

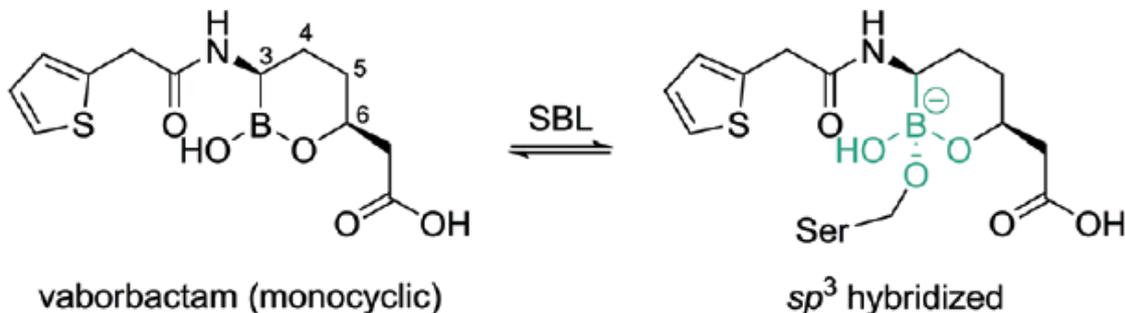


Abbildung 2-2: Kovalente Bindung zwischen Vaborbactam (links) und Serin (Ser)

Vaborbactam (links) bildet eine kovalente Bindung an das nukleophile Serin in Serin- β -Lactamasen (SBLs). Durch das sp^3 -hybridisierte Boronat wird ein tetraedrisches Zwischenprodukt (auf der rechten Seite der Abbildung) gebildet. Dieses Zwischenprodukt kann jedoch im Gegensatz zu einem β -Lactam-Antibiotikum nicht zu einem inaktiven Produkt deacyliert werden. Vaborbactam ist gegenüber der SBL-vermittelten Hydrolyse stabil und kann durch ein Wassermolekül hydrolysiert werden. Vaborbactam wird daher als intakter Inhibitor wieder freigesetzt. Die Kohlenstoffatome des zyklischen Boronatkerns sind nummeriert [22].

Im Allgemeinen kann die chemische Bindung zwischen dem Boratom des β -Lactamase-Inhibitors und den Serinresten der β -Lactamase durch ein Wassermolekül hydrolysiert werden. Vaborbactam wird daher als intakter Inhibitor wieder freigesetzt und steht erneut zur Verfügung. Damit unterscheidet sich Vaborbactam von anderen, so genannten „suizid“ β -Lactamase-Inhibitoren wie Clavulansäure, Sulbactam und Tazobactam, die β -Lactamasen durch permanente Bindung inaktivieren [13, 19, 21].

Stellenwert der Meropenem/Vaborbactam-Kombination

Die Kombination aus Meropenem und Vaborbactam zeigt Wirksamkeit gegen eine Vielzahl von gramnegativen Bakterien, die resistent gegenüber Cephalosporin-Antibiotika der dritten Generation und Carbapenemen sind und die vom Robert Koch-Institut (RKI) zur Einordnung als Reserveantibiotikum gemäß §35a Abs. 1c Sozialgesetzbuch (SGB) V herangezogen werden [7]. Zu diesen gramnegativen Erregern zählen *E. coli*, *K. pneumoniae* und auch *Enterobacter spp.* Unter anderem zeigt das Reserveantibiotikum eine sehr hohe Aktivität gegen Carbapenem-resistente *K. pneumoniae*-Stämme mit oder ohne Resistenz vom KPC-Typ in der Standardvariante, welche eine zunehmende Bedrohung für das Gesundheitswesen darstellen [13].

Am 07.03.2024 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) der Einstufung von Meropenem/Vaborbactam als Reserveantibiotikum zugestimmt [2]. Auch die WHO hat den Stellenwert der Kombination aus Meropenem/Vaborbactam durch Einstufung als Reserveantibiotikum unterstrichen. So ist die Kombination auf der Liste der essentiellen Arzneimittel (Model List of Essential Medicines) der WHO zu finden und in der Antibiotika-Gruppe mit dem Zusatz „Reserve“ eingestuft 9. Darüber hinaus hat die WHO Meropenem/Vaborbactam in der „Access, Watch, Reserve“ (AWaRe)-Klassifizierung von Antibiotika ebenfalls als Reserveantibiotikum eingestuft [9].

Meropenem/Vaborbactam stellt eine essentielle Therapieoption für erwachsene Patienten mit Infektionen dar, dessen Behandlungsmöglichkeiten aufgrund des Nachweises von aeroben gramnegativen Bakterien mit ESBL, KPC und AmpC-vermittelten Resistenzen eingeschränkt sind [13]. Durch die gezielte Wirksamkeit gegen Serin- β -Lactamasen der Gruppe A und C, ist Vaborem insbesondere als Erstbehandlung von CRE-KPC-Infektionen geeignet und wird daher von den europäischen und internationalen Leitlinien empfohlen [8, 11, 12]. Diese werden meist nosokomial erworben und sind zwingend stationär zu behandeln.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)[1]	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Vaborem ist zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1): Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen. ^b			
Komplizierter Harnwegsinfekt (cUTI) einschließlich Pyelonephritis	nein	20.11.2018	B
Komplizierte intraabdominale Infektion (cIAI)	nein	20.11.2018	C
Nosokomial erworbene Pneumonie (HAP: hospital-acquired pneumonia) einschließlich Beatmungspneumonie (VAP: ventilator associated pneumonia).	nein	20.11.2018	D
Vaborem ist zur Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, die im Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird.	nein	20.11.2018	E
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). ^c	nein	20.11.2018	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Die Bedeutung dieses Ergänzungssatzes ist für alle Anwendungsgebiete gültig. c: Anwendungsgebiet E ist die ausschlaggebende Indikation für den Reservestatus von Vaborem			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels mit Stand Juli 2024 entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 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.

Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Administrative Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf internen Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers.

Weitere Informationen wurde der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels mit Stand Juli 2024 entnommen bzw. den Angaben auf dem Community Register der Europäischen Kommission, weiterführender Primär- und Sekundärliteratur, sowie öffentlich zugänglichen Quellen entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. European Medicines Agency (EMA), Vaborem: EPAR Product Information; ANHANG I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/vaborem-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 28.10.2024]. 2024

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V –Meropenem/Vaborbactam. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6498/2024-03-07_AM-RL-XII_Meropenem-Vaborbactam_2023-R-004.pdf, [Aufgerufen am: 29.04.2024]. 2024

3. Adeolu, M., Alnajar, S., Naushad, S., R, S. G. Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales': proposal for Enterobacterales ord. nov. divided into the families Enterobacteriaceae, Erwiniaceae fam. nov., Pectobacteriaceae fam. nov., Yersiniaceae fam. nov., Hafniaceae fam. nov., Morganellaceae fam. nov., and Budviciaceae fam. nov. Int J Syst Evol Microbiol 2016; 66(12): 5575-5599.

4. Bassetti, M., Peghin, M., Vena, A., Giacobbe, D. R. Treatment of Infections Due to MDR Gram-Negative Bacteria. Front Med (Lausanne) 2019; 6: 74.

5. Robert Koch Institut (RKI). Bericht des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger 2022. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/27_23.pdf?blob=publicationFile, [Aufgerufen am: 08.04.2024]. 2023

6. Suay-García, B., Pérez-Gracia, M. T. Present and Future of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) Infections. Antibiotics (Basel) 2019; 8(3).

7. Robert Koch-Institut (RKI). Freistellung von Reserveantibiotika von der Nutzenbewertung nach §35A SGB V. Nicht abschließende Liste multiresistenter bakterieller Krankheitserreger und Kriterien zur Einstufung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikums nach §35A SGB V. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/Abt3/FG37/Einstufung_als_Reserveantibiotikum.pdf?blob=publicationFile, [Aufgerufen am: 24.10.2024]. 2024

8. Wunderink, R. G., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Rahav, G., Mathers, A. J., Bassetti, M. et al. Effect and Safety of Meropenem-Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. *Infect Dis Ther* 2018; 7(4): 439-455.
9. Weltgesundheitsorganisation (WHO), WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) Antibiotika. URL: <https://aware.essentialmeds.org/list>, [Aufgerufen am: 01.08.2024]. 2024
10. World Health Organization (WHO), Model List of Essential Medicines. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/371090/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02-eng.pdf?sequence=1>, [Aufgerufen am: 17.10.2024]. 2023
11. Paul, M., Carrara, E., Retamar, P., Tangden, T., Bitterman, R. et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect* 2022; 28(4): 521-547.
12. Tamma, P. D., Aitken, S. L., Bonomo, R. A., Mathers, A. J., van Duin, D. et al. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis* 2023.
13. Duda-Madej, A., Viscardi, S., Topola, E. Meropenem/Vaborbactam: beta-Lactam/beta-Lactamase Inhibitor Combination, the Future in Eradicating Multidrug Resistance. *Antibiotics (Basel)* 2023; 12(11).
14. Noster, J., Thelen, P., Hamprecht, A. Detection of Multidrug-Resistant Enterobacterales-From ESBLs to Carbapenemases. *Antibiotics (Basel)* 2021; 10(9).
15. De Angelis, G., Del Giacomo, P., Posteraro, B., Sanguinetti, M., Tumbarello, M. Molecular Mechanisms, Epidemiology, and Clinical Importance of beta-Lactam Resistance in Enterobacteriaceae. *Int J Mol Sci* 2020; 21(14).
16. Nordmann, P., Poirel, L. Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. *Clin Infect Dis* 2019; 69(Suppl 7): S521-s528.
17. Pfeifer, Y. ESBL, AmpC und Carbapenemases: Vorkommen, Verbreitung und Diagnostik β -Lactamase-bildender Gram-negativer Krankheitserreger / ESBL, AmpC und carbapenemases: emergence, dissemination and diagnostics of β -lactamase-producing Gram-negative pathogens. *LaboratoriumsMedizin* 2010; 34(4): 205-215.

18. Ambler, R. P. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1980; 289(1036): 321-31.

19. Alfei, S., Schito, A. M. beta-Lactam Antibiotics and beta-Lactamase Enzymes Inhibitors, Part 2: Our Limited Resources. *Pharmaceuticals (Basel)* 2022; 15(4).

20. European Medicines Agency (EMA), European Public Assessment Report. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/vabomere-epar-medicine-overview_en.pdf, [Aufgerufen am: 01.08.2024]. 2018

21. Tsivkovski, R., Lomovskaya, O. Biochemical Activity of Vaborbactam. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64(2).

22. Tooke, C. L., Hinchliffe, P., Krajnc, A., Mulholland, A. J., Brem, J. et al. Cyclic boronates as versatile scaffolds for KPC-2 beta-lactamase inhibition. *RSC Med Chem* 2020; 11(4): 491-496.