

NUB Antrag 2021 / 2022

Imipenem–Cilastatin–Relebactam

Haben Sie externe Hilfestellungen zum Ausfüllen der Formblätter in Anspruch genommen? Wenn ja, bitte geben Sie an, welche Hilfestellung Sie in Anspruch genommen haben?

Dieser Antrag wurde durch die deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. vorformuliert.

1.1 Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode

Imipenem-Cilastatin-Relebactam

1.2 Alternative Bezeichnung(en) der Methode

Recarbrio®

1.3 Beruht die neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode vollständig oder in Teilen auf dem Einsatz eines Medizinproduktes?

[nein ankreuzen]

1.4 Wurde für diese angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode von Ihrem Krankenhaus bereits vor dem 01.01.2021 eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHEntG an das InEK übermittelt?

[nein ankreuzen, da bisher noch keine Anfrage gestellt wurde]

1.5 Beschreibung der neuen Methode

Wirkweise:

Imipenem-Cilastatin-Relebactam stellt eine neue Therapieoption für Patienten dar, die eine Infektion mit resistenten, aeroben Gram-negativen Erregern haben.

Die bakterizide Aktivität von Imipenem beruht dabei auf der Inhibition von Penicillin-bindenden Proteinen (PBP), was zur Hemmung der bakteriellen Peptidoglykan-Zellwandsynthese führt. Cilastatin schränkt dabei die renale Verstoffwechslung von Imipenem ein und hat keine antibakterielle Aktivität. Durch die Hinzunahme von Relebactam – einem Nicht-beta-Laktam-Inhibitor der Ambler-Klasse-A- und Ambler-Klasse-C-beta-Laktamasen – zu Imipenem/Cilastatin kommt es zu einer Hemmung der Klasse-A-Klebsiella-pneumoniae-Carbapenemase (KPC) und der Breitspektrum-beta-Laktamasen (extended-spectrum-beta-lactamases ESBLs), sowie Klasse C-(AmpC-Typ)-beta-Laktamasen, einschließlich der von Pseudomonas induzierte Cephalosporinase (Pseudomonas derived Cephalosporinase, PDC). Hierdurch wird Imipenem vor dem Abbau durch diese Beta-Laktamasen geschützt.

Evidenzlage:

In einer randomisierten Studie (RESTORE-IMI 1, Motsch et al, CID 2020;70:1799) wurden 47 Patienten mit Infektionen durch Gram-negative, Imipenem-unempfindliche Erregern untersucht.

Es wurden Patienten mit einer cIAI (komplizierte intraabdominale Infektion), cUTI (komplizierte Harnwegsinfektion) oder HAP/VAP (im Krankenhaus erworbene / beatmungsassoziierte Lungenentzündung) eingeschlossen.

Als primärer Endpunkt wurde das positive Gesamtansprechen in der modifizierten mikrobiologischen Intent-to-Treat Population (mMITT; Nachweis eines zu Beginn für die Erkrankung ursächlichen Pathogens und Erhalt ≥ 1 -Dosis der Studienmedikation) untersucht. Das Gesamtansprechen war je nach Infektionstyp unterschiedlich definiert

Sekundäre Endpunkte waren das positive klinische Ansprechen und die Gesamtmortalität an Tag 28 (mMITT) sowie die behandlungsbedingte Nephrotoxizität (Sicherheitspopulation; Patienten mit Erhalt von ≥ 1 -Studienmedikationsgabe).

Bezüglich des primären Endpunkts wurde mit IMI/REL bei 71% der Studienteilnehmer ein positives Gesamtansprechen erzielt und mit COL + IMI/CIL bei 70% der Patienten (90% Konfidenzintervall [CI] für Differenz, -27,5, 21,4).

NUB-Musteranfrage Imipenem-Cilastatin-Relebactam

[Arbeitskreis DRG und Gesundheitsökonomie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.](#)

www.dgho.de

Seite 1 von 5

Version DGHO NUB Antrag 22-114 Imipenem-Cilastatin-Relebactam Stand 2021-09-30 final

NUB Antrag 2021 / 2022

Imipenem–Cilastatin–Relebactam

In der Analyse der sekundären Endpunkte wurde ein positives klinisches Ansprechen an Tag 28 in 71% unter IMI/REL vs. 40% unter COL +IMI/CIL (90% CI, 1,3, 51,5) beobachtet, während die Sterblichkeit an Tag 28 bei 10% unter IMI/REL vs. 30% unter COL +IMI/CIL (90% CI, -46,4, 6,7) lag.

In der klinischen Studie (RESTORE-IMI II, Titov et al, CID 2020, published online 12.8.2020) bei Patienten mit im Krankenhaus erworbener Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP), zeigte sich eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber Piperacillin/Tazobactam. Unter den Patienten hatten 6,2 % (33/535) zu Beginn eine Bakteriämie.

Von 537 randomisierten Patienten umfasste die MITT-Population 264 Imipenem-Cilastatin-Relebactam und 267 Piperacillin-Tazobactam.

Von den Studienteilnehmern mussten 48,6% beatmet werden, 47,5% zeigten einen APACHE II Score von ≥ 15 , 24,7% zeigten eine mittelschwere/schwere Nierenfunktionsstörung, 42,9% waren ≥ 65 Jahre alt und 66,1% lagen auf der Intensivstation. Die häufigsten Erreger waren Klebsiella pneumoniae (25,6%) und Pseudomonas aeruginosa (18,9%).

Hinsichtlich des primären Endpunkts sowie des wichtigsten sekundären Endpunkts war die Behandlung mit IMI/REL der mit PIP/TAZ nicht unterlegen ($P < .001$). Es zeigte sich eine Gesamtmortalität an Tag 28 von 15,9% in der IMI/REL Gruppe vs. 21,3% in der PIP/TAZ Gruppe (Differenz, -5,3% [95% Konfidenzintervall (CI); -11,9% bis 1,2%]). Ein positives klinisches Ansprechen zum Zeitpunkt der frühen Nachbeobachtung betrug 61,0% vs. 55,8% (Differenz, 5,0% [95% CI, -3,2% bis 13,2%])

Eine open-label, randomisierte, aktiv-kontrollierte klinische Phase-2/3-Studie bei pädiatrischen Patienten bei 40 Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit nachgewiesener oder angenommener Infektion mit gram-negativen Bakterien wurde im Oktober 2019 gestartet und befindet sich noch in der Rekrutierungsphase. Nach aktuellem Stand ist mit dem Abschluss der Studie zum Ende 2022 zu rechnen.

Dosis:

Bei HAP und VAP beträgt die Dosis Imipenem-Cilastatin-Relebactam 500 mg/500 mg/250 mg alle 6 Stunden für 7-14 Tage. Bei Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei Patienten mit begrenzten Therapieoptionen entspricht die Dauer der Antibiose der des Infektionsortes. Z. B. beträgt die empfohlene Behandlungsdauer bei cIAI und cUTI 5 bis 10 Tage; die Behandlung kann bis zu 14 Tage andauern.

1.6 Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?

[ankreuzen: Derzeit sind keine Prozedurencodes (OPS) verfügbar]

1.7 Anmerkungen zu den Prozeduren

2.1 Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?

Imipenem-Relebactam ist angezeigt zur Behandlung folgender Infektionen:

- im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP) bei Erwachsenen
- Behandlung der Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP oder VAP bei Erwachsenen besteht oder vermutet wird
- Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei Erwachsenen mit begrenzten Therapieoptionen

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

NUB-Musteranfrage Imipenem-Cilastatin-Relebactam

[Arbeitskreis DRG und Gesundheitsökonomie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.](#)

www.dgho.de

Seite 2 von 5

Version DGHO NUB Antrag 22-114 Imipenem-Cilastatin-Relebactam Stand 2021-09-30 final

NUB Antrag 2021 / 2022

Imipenem–Cilastatin–Relebactam

2.2 Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?

Die zunehmende Resistenzbildung gegen viele Antibiotika mit einem engeren Wirkspektrum, die laut Leitlinien als Initialtherapie empfohlen werden, wie zum Beispiel Aminopenicilline in Kombination mit einem β -Lactamase-Inhibitor erfordert neue Therapieoptionen.

Die Ausbildung einiger β -Lactamasen führt zu multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern gegen die nur eingeschränkte alternative Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen und eine Resistenz auch gegenüber den breit wirksamen Carbapeneme bestehen kann.

Das RKI hat daher zusammen mit dem Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) einen Kriterienkatalog zur Anerkennung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum erstellt. Die dabei erstellte nicht abschließende Liste multiresistenter bakterieller Krankheitserreger (2021) umfasst dabei auch jene Carbapenem resistenten Keime.

In diesen Fällen, muss je nach Resistenzmechanismus auf Reserveantibiotika zurückgegriffen werden. Hierunter spielen neben Colistin, Ceftazidim-Avibactam, Ceftolozan-Tazobactam und Cefiderocol in Deutschland eine Rolle. Hier muss jeweils individuell getestet werden, ob eines dieser Antibiotika zur Therapie in Frage kommt.

Imipenem überwindet dabei durch die Hinzunahme von Relebactam die β -Lactamasen der Ambler-Klasse-A- und Ambler-Klasse-C und erweitert dabei das Keimspektrum von Imipenem.

Dabei werden auch die zunehmenden Klebsiella-pneumoniae-Carbapenemase (KPC) und die Breitspektrum-beta-Laktamasen (extended-spectrum-beta-lactamases ESBLs), sowie Klasse C-(AmpC-Typ)-beta-Laktamasen, einschließlich der von Pseudomonas induzierte Cephalosporinase (Pseudomonas derived Cephalosporinase, PDC) mit abgedeckt.

Insbesondere zeigte Imipenem-Relebactam in der Phase III Studie bei Patienten mit Gram-negativen Imipenem-resistenten bakteriellen Infektionen eine Nichtunterlegenheit gegenüber einer Kombination aus Imipenem und Colistin bei deutlich geringer Schädigung der Niere.

Imipenem-Relebactam hat eine nachgewiesene Wirksamkeit gegen relevante multiresistente Erreger wie z.B. Pseudomonas aeruginosa, CR, Enterobacter spp, CR und Klebsiella spp, CR.

Ebenso hat Imipenem-Relebactam eine Zulassung für die Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei Erwachsenen mit begrenzten Therapieoptionen. Daher kann aus medizinischer Sicht Imipenem-Relebactam als Reserveantibiotikum angesehen werden.

2.3 Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode?

Imipenem-Cilastatin-Relebactam stellt eine neue Therapieoption für Patienten dar, die eine Infektion mit arzneimittelresistenten, aeroben Gram-negativen Erregern haben. Die Zulassung erfolgte im Februar 2020, die Markteinführung im Juni 2021.

2.4 Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?

Zur Veränderung der Verweildauer im Krankenhaus können derzeit aufgrund fehlender Erfahrungen keine Aussagen gemacht werden.

3.1 Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?

15.6.2021

NUB-Musteranfrage Imipenem-Cilastatin-Relebactam

[Arbeitskreis DRG und Gesundheitsökonomie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.](#)

www.dgho.de

Seite 3 von 5

Version DGHO NUB Antrag 22-114 Imipenem-Cilastatin-Relebactam Stand 2021-09-30 final

NUB Antrag 2021 / 2022

Imipenem–Cilastatin–Relebactam

3.2 Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?

13.2.2020

3.3 Wann wurde bzw. wird die Methode in Ihrem Krankenhaus eingeführt?

[bitte ergänzen]

3.4 In wie vielen Kliniken wird diese Methode derzeit eingesetzt (Schätzung)?

Die Methode wurde erst am 15. Juni 2021 eingeführt. Aussagen über die Anzahl der Kliniken können bisher noch nicht gemacht werden.

3.5 Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2020 oder in 2021 mit dieser Methode behandelt?

In 2020

[bitte ergänzen]

In 2021

[bitte ergänzen]

3.6 Wieviele Patienten planen Sie im Jahr 2022 mit dieser Methode zu behandeln?

[bitte ergänzen]

4.1 Entstehen durch die neue Methode Mehrkosten gegenüber dem bisher üblichen Verfahren? Wenn ja, wodurch? In welcher Höhe (möglichst aufgetrennt nach Personal- und Sachkosten)?

Sachkosten:

Der Krankenhausapothekenabgabepreis für Recarbrio beträgt 7.065,60 € brutto (Herstellerangaben) für eine Packung mit 25 Durchstechflaschen, also 282,62 € pro Durchstechflasche.

Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Imipenem, 500 mg Cilastatin und 250 mg Relebactam.

Bei einer angenommenen Dosierung von Imipenem–Cilastatin–Relebactam 500 mg/500 mg/250 mg alle 6

Stunden für 7-14 Tage ergeben sich 1.130,50 € Tagestherapiekosten bzw.

7.913,50 € bei 7 Tagen und 15.827 € bei 14 Tagen.

Personalkosten:

Für die Zubereitung: ca. 10 Minuten (MTD Apotheke)

Für die Applikation: ca. 5 Minuten (ÄD) und ca. 5 Minuten (PD)

Für die Überwachung: ca. 30 Minuten (PD), ca. 10 Minuten (ÄD)

4.2 Welche DRG(s) ist/sind am häufigsten von dieser Methode betroffen?

L63E
F62C
E79C
L64B
T60E
B43Z
E79A
G67B
L63B
T64C

NUB Antrag 2021 / 2022

Imipenem–Cilastatin–Relebactam

A13H

4.3 Warum ist diese Methode aus Ihrer Sicht derzeit im G-DRG-System nicht sachgerecht abgebildet?
--

Imipenem-Cilastatin-Relebactam wurde im Jahr 2020 zugelassen und ist seit dem Jahr 2021 in Deutschland auf dem Markt.

Für das Datenjahr 2020 können daher aus den Kalkulationshäusern keine Kostendaten für den Einsatz vorliegen. Eine sachgerechte Abbildung im G-DRG System 2022 wird damit nicht möglich.

Die zusätzlichen Kosten von ca. 1130€ pro Tag können aber mit der/den o.g. Fallpauschale(n) allein nicht ausreichend abgebildet werden.

Aufgrund der hohen Kosten des Medikaments kommt es zu einer Unterfinanzierung in der/den betroffenen DRG.
