



IQWiG-Berichte – Nr. 938

**Ceftolozan/Tazobactam
(komplizierte intraabdominelle
Infektionen) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A20-27
Version: 1.0
Stand: 29.06.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ceftolozan/Tazobactam (komplizierte intraabdominelle Infektionen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

17.03.2020

Interne Auftragsnummer

A20-27

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

Aufgrund der Corona-Pandemie wurde auf die Einbindung von externen Sachverständigen verzichtet.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Katharina Wölke
- Katharina Biester
- Charlotte Hecker
- Michaela Florina Kerekes
- Ana Liberman
- Inga Overesch
- Sonja Schiller
- Anke Schulz

Schlagwörter: Ceftolozan, Tazobactam, Intraabdominale Infektionen, Nutzenbewertung

Keywords: Ceftolozane, Tazobactam, Intraabdominal Infections, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	1
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	9
2.3 Bewertung des Zusatznutzens	9
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	9
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	16
2.4 In-vitro-Daten	16
2.4.1 Informationsbeschaffung.....	16
2.4.2 Bewertung der vorgelegten in-vitro-Daten aus der Untersuchung Kresken 2019	17
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	18
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	20
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	20
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	20
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	20
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	20
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	24
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	25
3.2.1 Behandlungsdauer	26
3.2.2 Verbrauch	26
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	27
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	27
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	28
3.2.6 Versorgungsanteile	28

3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	29
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	30
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	30
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	30
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	31
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	32
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33
5	Literatur	36

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ceftolozan/Tazobactam	3
Tabelle 3: Ceftolozan/Tazobactam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ceftolozan/Tazobactam	9
Tabelle 5: Ceftolozan/Tazobactam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	19
Tabelle 6: Ceftolozan/Tazobactam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	30
Tabelle 7: Anzahl der Fälle in der GKV-Zielpopulation	31
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Fall	32

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
DADB	Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
ESBL	Extended-Spectrum Beta-Lactamase (Breitspektrum Beta-Laktamase)
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
i. v.	intravenös
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
MHK	minimale Hemmkonzentration
MITT	mikrobiologische Intention to treat
mMITT	modifizierte mikrobiologische Intention to treat
MRE	multiresistente Erreger
MRGN	multiresistente gramnegative Erreger
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
<i>spp.</i>	<i>species pluralis</i>

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Ceftolozan/Tazobactam gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.03.2020 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Aufgrund der Corona-Pandemie wurde auf die Einbindung von externen Sachverständigen und von Betroffenen verzichtet.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 B (Abschnitt 3.1) und Modul 4 B des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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 zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Ceftolozan/Tazobactam gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.03.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu einer patientenindividuellen antibiotischen Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ceftolozan/Tazobactam

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen	eine patientenindividuelle antibiotische Therapie ^b unter Berücksichtigung <ul style="list-style-type: none"> ▪ des lokalen Erregerspektrums, ▪ des (lokalen) Resistenzprofils, ▪ des Risikos für Infektionen mit multiresistenten Erregern gemäß allgemein anerkanntem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse, ▪ der Erregersensibilität (bei Vorliegen des Antibiogramms)
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA sind die Empfehlungen für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika zu beachten. Der jeweilige Zulassungsstatus der Antibiotika sowie die empfohlene Anwendungsdauer in Abhängigkeit vom zu behandelnden Erreger ist zu berücksichtigen. Sowohl im Vergleichsarm als auch im Verumarm ist bei Erregernachweis die gezielte Therapie durchzuführen.	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU gibt zwar an, der Festlegung des G-BA zu folgen, und benennt daher ebenfalls eine patientenindividuelle antibiotische Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Allerdings berücksichtigt der pU im Gegensatz dazu bei der Nutzenbewertung ausschließlich den Wirkstoff Meropenem. Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der in Tabelle 2 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 28 Tagen herangezogen.

Ergebnisse

Bewertung des Zusatznutzens

Mit seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU die RCTs PN003 und PN012 und zieht diese Studien für die Nutzenbewertung heran.

Die vom pU vorgelegten Studien PN003 und PN012 sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Ceftolozan/Tazobactam nicht geeignet, da in diesen Studien Ceftolozan/Tazobactam nicht mit einer der Festlegung des G-BA entsprechenden patientenindividuellen antibiotischen Therapie verglichen wird. Im Folgenden werden die Studien PN003 und PN012 beschrieben und ihre fehlende Eignung für die Nutzenbewertung näher begründet.

Studien PN003 und PN012

Bei den Studien PN003 und PN012 handelt es sich jeweils um eine 2-armige, randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde und multizentrische Phase-III- bzw. Phase-II-Studie zum Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam in Kombination mit Metronidazol (im Folgenden Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol) mit Meropenem. Der begleitende Einsatz von Metronidazol im Interventionsarm entspricht dabei den Vorgaben der Fachinformation von Ceftolozan/Tazobactam. Eingeschlossen wurden jeweils erwachsene Patientinnen und Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen, bei denen ein chirurgischer Eingriff innerhalb von 24 Stunden vor oder nach der 1. Dosis der Studienmedikation zur Behandlung der Infektion erforderlich war.

In die Studie PN003 wurden insgesamt 993 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol (N = 487) oder Meropenem (N = 506) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren primäres Infektionsgebiet (Dünndarm oder Dickdarm vs. andere intraabdominelle Infektionsgebiete) und Studienzentrum.

In die Studie PN012 wurden insgesamt 122 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol (N = 83) oder Meropenem (N = 39) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem primären Infektionsgebiet (lokalisierte komplizierte Appendizitis vs. andere intraabdominelle Infektionsgebiete).

Ceftolozan/Tazobactam, Metronidazol und Meropenem wurden in beiden Studien ohne relevante Abweichungen von den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen verabreicht.

Primärer Endpunkt der Studien PN003 und PN012 war jeweils das klinische Ansprechen zum Zeitpunkt des Tests auf Heilung.

Keine Umsetzung einer patientenindividuellen antibiotischen Therapie in den Studien PN003 und PN012

Der G-BA hat eine patientenindividuelle antibiotische Therapie unter Berücksichtigung des lokalen Erregerspektrums, des (lokalen) Resistenzprofils, des Risikos für Infektionen mit multiresistenten Erregern gemäß allgemein anerkanntem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und der Erregersensibilität (bei Vorliegen des Antibiogramms) als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt.

In den vom pU herangezogenen Studien PN003 und PN012 wurde der Wirkstoff Meropenem als alleiniger Komparator eingesetzt. Der pU zieht jeweils eine Teilpopulation aus den Studien zur Bewertung heran, um Patientinnen und Patienten zu selektionieren, für die aus seiner Sicht Meropenem die geeignete patientenindividuelle antibiotische Therapie, gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, darstellt.

Der pU bildet die Teilpopulationen anhand der folgenden 3 Kriterien:

- 1) Patientinnen und Patienten mit Extended-Spectrum-Beta-Lactamase(ESBL)-bildenden Enterobacterales und / oder
- 2) Patientinnen und Patienten mit ambulant erworbener, diffuser Peritonitis und / oder
- 3) Patientinnen und Patienten, bei denen eine vorherige Antibiotikatherapie versagt hat

Die vom pU herangezogene Teilpopulation umfasst in der Studie PN003 423 von 993 randomisierten Patientinnen und Patienten (42,6 %) und in der Studie PN012 45 von 122 randomisierten Patientinnen und Patienten (36,9 %).

Im Folgenden wird getrennt sowohl für die kalkulierte als auch für die gezielte Therapie beschrieben, warum der in den Studien gewählte Komparator Meropenem für die jeweils vom pU herangezogene Teilpopulation die Kriterien der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erfüllt.

Kalkulierte Therapie: Meropenem ist in den vorgelegten Studien keine angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das Vorliegen von ESBL-bildenden Enterobacterales (1. Kriterium des pU zur Bildung der Teilpopulationen) ergibt sich erst als Ergebnis aus dem Antibiogramm und ist damit kein Kriterium, das bei der Wahl der kalkulierten Therapie berücksichtigt werden kann. Es ist allerdings bei der Entscheidung zur gezielten Therapie zu berücksichtigen, worauf im untenstehenden Abschnitt zur gezielten Therapie näher eingegangen wird.

Die ambulant erworbene, diffuse Peritonitis (2. Kriterium des pU zur Bildung der Teilpopulationen) ist nicht geeignet um Meropenem als eine Option für die kalkulierte Therapie zu begründen, da Meropenem gemäß der deutschen S2k-Leitlinie für die kalkulierte parenterale Therapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen bei einer ambulant erworbenen, diffusen Peritonitis keine Behandlungsoption darstellt.

Das Versagen einer vorherigen Antibiotikatherapie (3. Kriterium des pU zur Bildung der Teilpopulationen) ist gemäß der deutschen S2k-Leitlinie grundsätzlich geeignet, um Meropenem als eine Option für die kalkulierte Therapie zu begründen. Ein Versagen einer vorherigen Antibiotikatherapie lag insgesamt nur bei wenigen Patientinnen und Patienten vor, in der Studie PN003 bei 14,3 % und in der Studie PN012 bei 40,0 %.

Darüber hinaus liegen keine Informationen dazu vor, dass in den Studien bei der Wahl von Meropenem als kalkulierte Therapie das lokale Erregerspektrum bzw. die lokale Resistenzsituation in den jeweiligen Studienzentren zugrunde gelegt wurde.

Für die kalkulierte Therapie benennt die S2k-Leitlinie Meropenem als Option bei Patientinnen und Patienten mit

- nosokomialer (postoperativer / tertiärer) diffuser Peritonitis mit hohem MRE-Risiko oder
- besonders schwerer Erkrankung.

Aus den vorliegenden Angaben (zum Teil nur für die Gesamtpopulationen der Studien vorhanden) geht hervor, dass diese Kriterien jedoch vermutlich ebenfalls nur auf wenige Patientinnen und Patienten der Teilpopulation in den Studien PN003 und PN012 zutreffen. Für über 70 % der Patientinnen und Patienten ist von einer ambulant erworbenen Infektion auszugehen. Vermutlich nur für unter 10 % der Patientinnen und Patienten erscheint eine nosokomiale Infektion wahrscheinlich. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer schweren Erkrankung (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation [APACHE] II-Score ≥ 10) lag in der Teilpopulation aus der Studie PN003 bei nur 22,6 % und in der Studie PN012 bei nur 31,1 %.

Insgesamt ist Meropenem in beiden Studien für den Großteil der Patientinnen und Patienten der vom pU herangezogenen Teilpopulation aufgrund ihrer Krankheitscharakteristika keine Behandlungsoption für die kalkulierte Therapie gemäß der S2k-Leitlinie. Damit stellt Meropenem gemessen an der Festlegung des G-BA keine geeignete kalkulierte Therapie für die Patientinnen und Patienten der Teilpopulationen in den Studien PN003 und PN012 dar.

Gezielte Therapie: Meropenem ist in den vorgelegten Studien keine angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Meropenem kommt als gezielte Therapie bei Vorliegen von ESBL-bildenden Enterobacterales (entsprechend des 1. Kriteriums des pU zur Bildung der von ihm betrachteten Teilpopulation) oder von *Pseudomonas species pluralis (spp.)* als Therapieoption infrage. In den Studien PN003 und PN012 liegen keine Angaben dazu vor, dass nach Vorliegen eines Antibiogramms die Möglichkeit für eine Umstellung bzw. Deeskalation der Therapie bestand. Auf Basis der vorliegenden Angaben ist viel mehr davon auszugehen, dass die Therapie mit Meropenem auch bei fehlendem Nachweis von ESBL-bildenden Enterobacterales oder *Pseudomonas spp.* fortgeführt wurde und keine Möglichkeit für eine Umstellung bzw. Deeskalation der Therapie nach Vorliegen des Antibiogramms bestand, da z. B. in der Gesamtpopulation der Studie

PN003 93,5 % der Patientinnen und Patienten Meropenem über den gesamten vorgesehenen Behandlungszeitraum erhalten haben.

ESBL-bildende Enterobacterales oder *Pseudomonas aeruginosa* lagen in der Gesamtpopulation in den Studien nur bei wenigen Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn vor: in beiden Studien jeweils bei unter 10 %. Gemäß der S2k-Leitlinie hätte zudem, wenn sich in der mikrobiologischen Untersuchung kein Nachweis resistenter Erreger findet, eine Deeskalation der Therapie erfolgen müssen.

Insgesamt lässt sich weder ableiten, dass in den Studien PN003 und PN012 eine gezielte patientenindividuelle antibiotische Therapie gemäß der Festlegung des G-BA und entsprechend den in Leitlinien genannten Kriterien erfolgt ist, noch dass Meropenem eine solche Therapie darstellt.

Zusammenfassung

Der pU hat in seinem Dossier somit für erwachsene Patientinnen und Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber einer patientenindividuellen antibiotischen Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

in-vitro-Daten

Der pU zieht in-vitro-Daten zur Beurteilung der Resistenzsituation heran. Durch seine Informationsbeschaffung identifiziert der pU keine aus seiner Sicht relevante Studie. Unabhängig von seiner Informationsbeschaffung legt er eine als Kresken 2019 bezeichnete Untersuchung vor, in der klinische Isolate mit gramnegativen Erregern von hospitalisierten Patientinnen und Patienten lokalisationsübergreifend untersucht wurden. Die vorgelegten Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Ceftolozan/Tazobactam jedoch nicht geeignet.

So berücksichtigt der pU nicht alle vom G-BA im jeweiligen Anwendungsgebiet benannten Wirkstoffe, die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst sind. Darüber hinaus wurden in der Untersuchung keine Empfindlichkeitsmessungen der Erreger gegenüber Kombinationen von Wirkstoffen durchgeführt, die für Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet als Therapieoption infrage kommen. Die lokalisationsübergreifenden Auswertungen der Empfindlichkeitsmessungen des pU erschweren zudem die Interpretation der Daten, da unklar bleibt, ob das Resistenzspektrum der in Kresken 2019 gewonnenen Isolate durch den Gewinnungsort des Isolats wesentlich beeinflusst wird.

Ein Vorteil basierend auf in-vitro-Daten ist grundsätzlich vorstellbar in einer Situation, in der der neue Wirkstoff eine hohe Wirksamkeit zeigt, die im Anwendungsgebiet bisher verfügbaren Wirkstoffe jedoch (nahezu) keine Wirksamkeit zeigen. Anhand der vorliegenden

Auswertungen des pU ist jedoch ersichtlich, dass für jeden untersuchten Erreger mindestens 1 anderer Wirkstoff wirksam ist und neben Ceftolozan/Tazobactam eine mögliche Behandlungsoption darstellt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ceftolozan/Tazobactam.

Tabelle 3: Ceftolozan/Tazobactam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen	eine patientenindividuelle antibiotische Therapie ^b unter Berücksichtigung <ul style="list-style-type: none"> ▪ des lokalen Erregerspektrums, ▪ des (lokalen) Resistenzprofils, ▪ des Risikos für Infektionen mit multiresistenten Erregern gemäß allgemein anerkanntem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse, ▪ der Erregersensibilität (bei Vorliegen des Antibiogramms) 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA sind die Empfehlungen für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika zu beachten. Der jeweilige Zulassungsstatus der Antibiotika sowie die empfohlene Anwendungsdauer in Abhängigkeit vom zu behandelnden Erreger ist zu berücksichtigen. Sowohl im Vergleichsarm als auch im Verumarm ist bei Erregernachweis die gezielte Therapie durchzuführen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu einer patientenindividuellen antibiotischen Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen.

Tabelle 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ceftolozan/Tazobactam

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen	eine patientenindividuelle antibiotische Therapie ^b unter Berücksichtigung <ul style="list-style-type: none"> ▪ des lokalen Erregerspektrums, ▪ des (lokalen) Resistenzprofils, ▪ des Risikos für Infektionen mit multiresistenten Erregern gemäß allgemein anerkanntem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse, ▪ der Erregersensibilität (bei Vorliegen des Antibiogramms)
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA sind die Empfehlungen für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika zu beachten. Der jeweilige Zulassungsstatus der Antibiotika sowie die empfohlene Anwendungsdauer in Abhängigkeit vom zu behandelnden Erreger ist zu berücksichtigen. Sowohl im Vergleichsarm als auch im Verumarm ist bei Erregernachweis die gezielte Therapie durchzuführen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU gibt zwar an, der Festlegung des G-BA zu folgen, und benennt daher ebenfalls eine patientenindividuelle antibiotische Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Allerdings berücksichtigt der pU im Gegensatz dazu bei der Nutzenbewertung ausschließlich den Wirkstoff Meropenem. Dies ist nicht sachgerecht. Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der in Tabelle 4 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 28 Tagen herangezogen. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der keine Mindeststudiendauer festlegt.

2.3 Bewertung des Zusatznutzens

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ceftolozan/Tazobactam (Stand zum 22.01.2020)

- bibliografische Recherche zu Ceftolozan/Tazobactam (letzte Suche am 23.12.2019)
- Suche in Studienregistern zu Ceftolozan/Tazobactam (letzte Suche am 19.12.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ceftolozan/Tazobactam (letzte Suche am 07.04.2020)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevanten Studien zum Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Gegensatz dazu zieht der pU die RCTs PN003 [2-4] und PN012 [3-5] für die Nutzenbewertung heran.

Die vom pU vorgelegten Studien PN003 und PN012 sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Ceftolozan/Tazobactam nicht geeignet, da in diesen Studien Ceftolozan/Tazobactam nicht mit einer der Festlegung des G-BA entsprechenden patientenindividuellen antibiotischen Therapie verglichen wird. Im Folgenden werden die Studien PN003 und PN012 beschrieben und ihre fehlende Eignung für die Nutzenbewertung näher begründet.

Studien PN003 und PN012

Bei den Studien PN003 und PN012 handelt es sich jeweils um eine 2-armige, randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde und multizentrische Phase-III- bzw. Phase-II-Studie zum Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam in Kombination mit Metronidazol (im Folgenden Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol) mit Meropenem. Der begleitende Einsatz von Metronidazol im Interventionsarm entspricht dabei den Vorgaben der Fachinformation von Ceftolozan/Tazobactam [6]. Eingeschlossen wurden jeweils erwachsene Patientinnen und Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen, bei denen ein chirurgischer Eingriff innerhalb von 24 Stunden vor oder nach der 1. Dosis der Studienmedikation zur Behandlung der Infektion erforderlich war.

In die Studie PN003 wurden insgesamt 993 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol (N = 487) oder Meropenem (N = 506) randomisiert zugeteilt. 23 Patientinnen und Patienten (11 im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm, 12 im Meropenem-Arm) wurden aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Datenintegrität aus der Intention to treat (ITT)-Population ausgeschlossen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren primäres Infektionsgebiet (Dünndarm oder Dickdarm vs. andere intraabdominale Infektionsgebiete) und Studienzentrum. Allerdings liegen in Modul 4 B widersprüchliche Angaben dazu vor, ob der Stratifizierungsfaktor das Studienzentrum oder die Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt) war.

In die Studie PN012 wurden insgesamt 122 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol (N = 83) oder Meropenem (N = 39) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte

stratifiziert nach dem primären Infektionsgebiet (lokalisierte komplizierte Appendizitis vs. andere intraabdominelle Infektionsgebiete).

Die Patientinnen und Patienten erhielten in beiden Studien entweder Ceftolozan/Tazobactam (1500 mg intravenös [i. v.] alle 8 ± 2 Stunden) plus Metronidazol (500 mg i. v. alle 8 ± 2 Stunden) oder Meropenem (1000 mg i. v. alle 8 ± 2 Stunden) plus eine Placebo-Infusion für Metronidazol. Die Behandlung der Patientinnen und Patienten erfolgte in der Studie PN003 für 4 bis 10 Tage, in der Studie PN012 für 4 bis 7 Tage. In beiden Studien konnte die Behandlung auf maximal 14 Tage verlängert werden, wenn die ursprüngliche Infektionsquelle nicht kontrolliert werden konnte. Die Anwendung von Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol und Meropenem entspricht damit jeweils weitgehend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen [6-8]. Die Infusionsdauer von Metronidazol und Meropenem war in den Studien mit 60 Minuten etwas länger als die von den jeweiligen Fachinformationen beschriebene übliche Dauer für Metronidazol von 20 Minuten bzw. für Meropenem von 15 bis 30 Minuten [7,8].

Primärer Endpunkt der Studien PN003 und PN012 war jeweils das klinische Ansprechen zum Zeitpunkt des Tests auf Heilung.

Keine Umsetzung einer patientenindividuellen antibiotischen Therapie in den Studien PN003 und PN012

Der G-BA hat eine patientenindividuelle antibiotische Therapie unter Berücksichtigung des lokalen Erregerspektrums, des (lokalen) Resistenzprofils, des Risikos für Infektionen mit multiresistenten Erregern gemäß allgemein anerkanntem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und der Erregersensibilität (bei Vorliegen des Antibiogramms) als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt.

Vorgehen des pU

In den vom pU herangezogenen Studien PN003 und PN012 wurde der Wirkstoff Meropenem als alleiniger Komparator eingesetzt. Der pU zieht jeweils eine Teilpopulation aus den Studien zur Bewertung heran, um Patientinnen und Patienten zu selektionieren, für die aus seiner Sicht Meropenem die geeignete patientenindividuelle antibiotische Therapie, gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, darstellt.

Der pU bildet die Teilpopulationen anhand der folgenden 3 Kriterien:

- 1) Patientinnen und Patienten mit Extended-Spectrum-Beta-Lactamase(ESBL)-bildenden Enterobacterales und / oder
- 2) Patientinnen und Patienten mit ambulant erworbener, diffuser Peritonitis und / oder
- 3) Patientinnen und Patienten, bei denen eine vorherige Antibiotikatherapie versagt hat

Die vom pU herangezogene Teilpopulation umfasst in der Studie PN003 423 von 993 randomisierten Patientinnen und Patienten (42,6 %), 11 Patientinnen und Patienten wurden

aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Datenintegrität aus der ITT-Population ausgeschlossen. In der Studie PN012 umfasst die vom pU herangezogene Teilpopulation 45 von 122 randomisierten Patientinnen und Patienten (36,9 %).

Der pU differenziert nicht zwischen kalkulierter und gezielter Therapie. Er begründet die Eignung von Meropenem als patientenindividuelle antibiotische Therapie für die Teilpopulationen mit der Empfehlung von Leitlinien, der Häufigkeit des Einsatzes sowie einer guten Verfügbarkeit von Meropenem.

Eine antibiotische Therapie wird in der Regel als kalkulierte Therapie begonnen, die zum Ziel hat, das angenommene Erregerspektrum bestmöglich abzudecken, wenn ein konkreter Erregernachweis noch nicht vorliegt. Die Leitlinien unterscheiden bestimmte Patientenpopulationen, z. B. anhand des Schweregrads der Erkrankung, für die sie unterschiedliche Therapieoptionen für die kalkulierte Therapie empfehlen, wobei die Wahl 1 Wirkstoffs oder ggf. mehrerer Wirkstoffe unter Berücksichtigung des lokalen Erregerspektrums bzw. des lokalen Resistenzprofils erfolgen soll [9-11]. Bei Vorliegen des Antibiogramms (nach ca. 72 Stunden) soll eine Reevaluation des Zustands der Patientin bzw. des Patienten und der antibiotischen Therapie erfolgen und entsprechend dem Erregernachweis und Erregerempfindlichkeit eine Umstellung auf eine gezielte Therapie mit möglichst schmalen Wirkspektrum (Deeskalation) vorgenommen werden [9-13].

Im Folgenden wird getrennt sowohl für die kalkulierte als auch für die gezielte Therapie beschrieben, warum der in den Studien gewählte Komparator Meropenem für die jeweils vom pU herangezogene Teilpopulation die Kriterien der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erfüllt. Für die vom pU gebildeten Teilpopulationen fehlen relevante Informationen (z. B. zum Erregerspektrum zu Baseline) für die Nutzenbewertung. Daher werden zum Teil Rückschlüsse auf Basis verfügbarer Angaben zur Gesamtpopulation in den jeweiligen Studien gezogen. Die im Folgenden aufgeführten Angaben für die Gesamtpopulation beziehen sich auf die Teilmenge der Patientinnen und Patienten der ITT-Population (nachfolgend in der Studie PN003 als mikrobiologische ITT [MITT] bzw. in der Studie PN012 als modifizierte mikrobiologische ITT [mMITT] benannt), bei denen mindestens 1 Erreger der komplizierten intraabdominellen Infektion zu Studienbeginn nachgewiesen wurde und die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (PN003: MITT: ca. 80 % der ITT-Population, PN012: mMITT: ca. 70 % der ITT-Population). Die Angaben für die Teilpopulationen des pU beziehen sich dahingegen auf die ITT-Populationen unabhängig vom Nachweis mindestens 1 Erregers.

Kalkulierte Therapie: Meropenem ist in den vorgelegten Studien keine angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das Vorliegen von ESBL-bildenden Enterobacterales (1. Kriterium des pU zur Bildung der Teilpopulationen) ergibt sich erst als Ergebnis aus dem Antibiogramm und ist damit kein Kriterium, das bei der Wahl der kalkulierten Therapie berücksichtigt werden kann. Es ist allerdings bei der Entscheidung zur gezielter Therapie zu berücksichtigen, worauf im untenstehenden Abschnitt zur gezielter Therapie näher eingegangen wird.

Die ambulant erworbene, diffuse Peritonitis (2. Kriterium des pU zur Bildung der Teilpopulationen) ist nicht geeignet um Meropenem als eine Option für die kalkulierte Therapie zu begründen, da Meropenem gemäß der deutschen S2k-Leitlinie für die kalkulierte parenterale Therapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen bei einer ambulant erworbenen, diffusen Peritonitis keine Behandlungsoption darstellt [9].

Das Versagen einer vorherigen Antibiotikatherapie (3. Kriterium des pU zur Bildung der Teilpopulationen) ist gemäß der deutschen S2k-Leitlinie grundsätzlich geeignet, um Meropenem als eine Option für die kalkulierte Therapie zu begründen. Denn aus den Angaben der S2k-Leitlinie geht hervor, dass bei Versagen einer vorherigen Antibiotikatherapie ein selektioniertes Erregerspektrum und ein hohes Risiko für multiresistente Erreger (MRE) angenommen werden kann. Ein Versagen einer vorherigen Antibiotikatherapie lag insgesamt nur bei wenigen Patientinnen und Patienten vor: in der Studie PN003 bei 14,3 % und in der Studie PN012 bei 40,0 % der Patientinnen und Patienten.

Darüber hinaus liegen keine Informationen dazu vor, dass in den Studien bei der Wahl von Meropenem als kalkulierte Therapie das lokale Erregerspektrum bzw. die lokale Resistenzsituation in den jeweiligen Studienzentren zugrunde gelegt wurde.

Für die kalkulierte Therapie benennt die S2k-Leitlinie Meropenem als Option bei Patientinnen und Patienten mit

- nosokomialer (postoperativer / tertiärer) diffuser Peritonitis mit hohem MRE-Risiko oder
- besonders schwerer Erkrankung.

Aus den vorliegenden Angaben geht hervor, dass diese Kriterien jedoch vermutlich ebenfalls jeweils nur auf wenige Patientinnen und Patienten der Teilpopulation in den Studien PN003 und PN012 zutreffen.

- Anteil Patientinnen und Patienten mit nosokomialer Peritonitis

Zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit nosokomialer Peritonitis liegen für keine der beiden vorgelegten Studien Angaben vor. Diagnosen, die auf das Vorliegen einer nosokomialen Peritonitis hindeuten können („Peritonitis aufgrund eines perforierten Hohlorgans oder nach vorherigem operativem Eingriff“ und „traumatische Darmperforation“), lagen nur bei 17 % der Patientinnen und Patienten in der Studie PN003 und bei 11 % der Patientinnen und Patienten in der Studie PN012 vor. Für einen Großteil der Patientinnen und Patienten in den Studien wird als Ätiologie der komplizierten intraabdominellen Infektion eine spontane Ruptur genannt: Für die Gesamtpopulation der Studie PN003 und für die Teilpopulation der Studie PN012 lag der Anteil jeweils bei über 70 % der Patientinnen und Patienten. Daher ist für diese Patientinnen und Patienten eher keine nosokomiale, sondern eine ambulant erworbene Infektion anzunehmen. Nur bei ca. 8 % der Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation der Studie PN003 und bei 4 % der Patientinnen und Patienten in der

Teilpopulation der Studie PN012 lag eine postoperative Infektion oder ein Trauma vor. Hier scheint eine nosokomiale Infektion wahrscheinlich.

- Anteil Patientinnen und Patienten mit besonders schwerer Erkrankung

Patientinnen und Patienten mit einer unmittelbar lebensbedrohlichen Erkrankung (einschließlich Lungenversagen oder septischer Schock), geringerer Lebenserwartung als die Studiendauer und z. B. Immunsuppression waren aus den Studien PN003 und PN012 ausgeschlossen.

In den Studien wurde der Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II-Score [14] erhoben, der zur Einschätzung der Krankheitsschwere herangezogen werden kann. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie die Food and Drug Administration (FDA) beschreiben einen APACHE II-Score von > 15 als ein Kriterium für eine schwere Erkrankung [3,4].

Gemäß Einschätzung der EMA und der FDA für die Gesamtpopulation der Studie PN003 wurden nur wenige schwer erkrankte Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Dabei wird für die Einschätzung der Krankheitsschwere der geringe Anteil von Patientinnen und Patienten mit APACHE II-Score > 10 (ca. 20 %) sowie der geringe Anteil von Patientinnen und Patienten, deren Infektion von Dünn- oder Dickdarm ausging (ca. 20 %), angeführt. Solche Infektionen sind regelhaft Mischinfektionen und zeichnen sich durch eine hohe Erregerzahl aus [15]. In der vom pU in Modul 4 B jeweils vorgelegten Teilpopulation weichen diese Anteile nicht wesentlich von den Angaben für die Gesamtpopulation ab. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit APACHE II-Score ≥ 10 lag in der Teilpopulation aus der Studie PN003 bei 22,6 % und in der Studie PN012 bei 31,1 %. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer intraabdominellen Infektion, die vom Dünn- oder Dickdarm ausging, betrug in der Teilpopulation der Studie PN003 24,8 %, in der Studie PN012 28,9 %. Eine Bakteriämie, die ebenfalls von der EMA als Hinweis auf eine schwere Erkrankung benannt wird, lag in der Studie PN003 nur bei 1,9 % der Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation und in der Studie PN012 bei keiner Patientin bzw. keinem Patienten vor.

Insgesamt decken sich die Einschätzungen der Zulassungsbehörden EMA und FDA mit der Einschätzung der S2k-Leitlinie, wonach die Studien im Anwendungsgebiet grundsätzlich Patientinnen und Patienten mit eher leichteren intraabdominellen Infektionen (APACHE II-Score ca. 6) einschließen [9]. Die Einschätzungen der EMA und FDA werden geteilt.

Zudem ist bekannt, dass bei 10,4 % der Patientinnen und Patienten in der Studie PN003 bzw. 35,6 % der Patientinnen und Patienten in der Studie PN012 eine lokale Peritonitis vorlag, wofür Meropenem gemäß S2k-Leitlinie eindeutig keine Behandlungsoption darstellt.

Insgesamt ist Meropenem in beiden Studien für den Großteil der Patientinnen und Patienten der vom pU herangezogenen Teilpopulationen aufgrund ihrer Krankheitscharakteristika keine

Behandlungsoption für die kalkulierte Therapie gemäß der S2k-Leitlinie. Damit stellt Meropenem gemessen an der Festlegung des G-BA keine geeignete kalkulierte Therapie für die Patientinnen und Patienten der Teilpopulationen in den Studien PN003 und PN012 dar.

Gezielte Therapie: Meropenem ist in den vorgelegten Studien keine angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Wie bereits beschrieben, soll laut Leitlinienempfehlung bei Vorliegen des Antibiogramms (nach ca. 72 Stunden) die Umstellung auf eine gezielte Therapie mit möglichst schmalen Wirkspektrum (Deeskalation) entsprechend Erregernachweis und Erregerempfindlichkeit erfolgen [9-13].

Meropenem kommt als gezielte Therapie bei Vorliegen von ESBL-bildenden Enterobacterales (entsprechend des 1. Kriteriums des pU zur Bildung der von ihm betrachteten Teilpopulation) oder von *Pseudomonas species pluralis (spp.)* als Therapieoption infrage [9]. In den Studien PN003 und PN012 liegen keine Angaben dazu vor, dass nach Vorliegen eines Antibiogramms die Möglichkeit für eine Umstellung bzw. Deeskalation der bisherigen Therapie bestand. Auf Basis der vorliegenden Angaben ist viel mehr davon auszugehen, dass die Therapie mit Meropenem auch bei fehlendem Nachweis von ESBL-bildenden Enterobacterales oder *Pseudomonas spp.* fortgeführt wurde und keine Möglichkeit für eine Umstellung bzw. Deeskalation der Therapie nach Vorliegen des Antibiogramms bestand, da z. B. in der Gesamtpopulation der Studie PN003 93,5 % der Patientinnen und Patienten Meropenem über den gesamten vorgesehenen Behandlungszeitraum erhalten haben. Für die Studie PN012 liegen keine entsprechenden Angaben vor.

ESBL-bildende Enterobacterales oder *Pseudomonas spp.* lagen in der Gesamtpopulation in den Studien nur bei wenigen Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn vor. In der Studie PN003 wurden bei 7,2 % der Patientinnen und Patienten ESBL-bildende Enterobacterales und bei 8,9 % *Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa)* nachgewiesen. In der Studie PN012 lagen die Anteile bei jeweils 5,2 % (bezogen auf 77 Patientinnen und Patienten der mMITT-Population mit Nachweis von mindestens 1 Erreger, der gegenüber mindestens 1 Studienmedikation empfindlich ist) und 8,1 %. Gemäß der S2k-Leitlinie hätte zudem, wenn sich in der mikrobiologischen Untersuchung kein Nachweis resistenter Erreger findet, eine Deeskalation der Therapie erfolgen müssen.

Auch die FDA äußert sich zum Risiko multiresistenter Erreger bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Das Erregerspektrum zu Studienbeginn in der Gesamtpopulation entspricht laut FDA dem Keimspektrum einer normalen Darmflora (PN003: 65,1 % *Escherichia coli [E. coli]*, 28,1 % *Streptococcus spp.*, 9,4 % *Klebsiella pneumoniae [K. pneumoniae]*, 8,9 % *P. aeruginosa*, 13,8 % *Bacteroides fragilis*; PN012: 69,8 % *E. coli*, 15,1 % *Streptococcus spp.*, 10,5 % *K. pneumoniae*, 10,5 % *Enterococcus faecium*, 8,1 % *P. aeruginosa*) [3]. Die Einschätzung der FDA wird geteilt, es ist auf Grundlage des beschriebenen Erregerspektrums nicht anzunehmen, dass bei den Patientinnen und Patienten überwiegend resistente Erreger vorgelegen haben.

Insgesamt lässt sich weder ableiten, dass in den Studien PN003 und PN012 eine gezielte patientenindividuelle antibiotische Therapie gemäß der Festlegung des G-BA und entsprechend den in Leitlinien genannten Kriterien erfolgt ist, noch dass Meropenem eine solche Therapie darstellt.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber einer patientenindividuellen antibiotischen Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4 In-vitro-Daten

2.4.1 Informationsbeschaffung

Der pU zieht in-vitro-Daten zur Beurteilung der Resistenzsituation heran. Für die in-vitro-Daten legt der pU in Modul 4 B im Abschnitt weitere Untersuchungen eine separate Informationsbeschaffung vor:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ceftolozan/Tazobactam (Stand zum 21.01.2020)
- bibliografische Recherche zu Ceftolozan/Tazobactam (letzte Suche am 02.01.2020)
- Suche in Studienregistern zu Ceftolozan/Tazobactam (letzte Suche am 02.01.2020)

Durch seine Informationsbeschaffung identifiziert der pU keine aus seiner Sicht relevante Studie. Unabhängig von seiner Informationsbeschaffung legt er in Modul 4 B Abschnitt 4.3.2.3 [16] eine als Kresken 2019 bezeichnete Untersuchung vor. Die Ausführungen des pU zu dieser Untersuchung beruhen auf Ergebnistabellen zu in-vitro-Daten („data on file“).

Die vom pU vorgelegte Untersuchung Kresken 2019 ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Ceftolozan/Tazobactam nicht geeignet (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2 zur Bewertung der vorgelegten Daten).

Beschreibung der vom pU vorgelegten Untersuchung Kresken 2019

Bei Kresken 2019 handelt es sich um eine Untersuchung von klinischen Isolaten zur Bestimmung der Erregerempfindlichkeit gegenüber verschiedenen Antibiotika in vitro. Es wurden 2571 klinische Isolate mit gramnegativen Erregern von hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit Blutstrominfektionen, Infektionen der unteren Atemwege, intraabdominellen Infektionen und Harnwegsinfektionen untersucht. Die Isolate stammten aus Blut, Atemwegsproben, intraabdominellen Proben und Urinproben und wurden im Zeitraum von Januar 2016 bis April 2017 an 20 Zentren in Deutschland gesammelt.

Die Empfindlichkeitsmessung erfolgte über die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) gemäß ISO 20776-1. Die Einstufung der gemessenen MHK in sensibel, sensibel bei erhöhter Exposition oder resistent gegenüber einem Antibiotikum wurde anhand der für die getestete Substanz geltenden European-Committee-on-Antimicrobial-Susceptibility-Testing(EUCAST)-Grenzwerte Version 10.0 vorgenommen. Die getesteten Antibiotika umfassten Ceftolozan/Tazobactam und eine Auswahl an weiteren Wirkstoffen.

Der pU gibt an für die Beurteilung der in-vitro-Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam nur diejenigen Erreger zu berücksichtigen, gegen die die klinische Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam gemäß Fachinformation erwiesen ist bzw. vermutet werden kann. Für diese wertet der pU die Ergebnisse zur Empfindlichkeit unabhängig von der Art der Infektion, d. h. lokalisationsübergreifend, aus. Dabei stellt er die Ergebnisse deskriptiv als Anteile der Isolate je Erregerspezies dar, die gegenüber einzelnen Wirkstoffen sensibel, sensibel bei erhöhter Exposition bzw. resistent sind. Für multiresistente Erreger legt der pU separate Auswertungen pro Wirkstoff vor. Laut pU stellen in Deutschland vor allem multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegenüber 3 bzw. 4 der 4 Antibiotikagruppen nach der Definition der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) [17] (3MRGN bzw. 4MRGN), carbapenemresistente *P. aeruginosa* sowie ESBL-bildende Enterobacterales ein Problem dar. Laut pU kommt in Deutschland der Bekämpfung dieser Erreger die höchste Priorität zu. Daher betrachtet er für die Ableitung des Zusatznutzens von Ceftolozan/Tazobactam nur die Ergebnisse zur Empfindlichkeit dieser Erreger.

2.4.2 Bewertung der vorgelegten in-vitro-Daten aus der Untersuchung Kresken 2019

In-vitro-Daten sind nur eingeschränkt auf die in-vivo- bzw. klinische Situation übertragbar [18,19]. Daher ist auch bei der Nutzenbewertung von Antibiotika grundsätzlich klinische Evidenz mit einem adäquaten Vergleich heranzuziehen. Die Berücksichtigung der Resistenzsituation in solchen klinischen Studien ist möglich und wird auch von Leitlinien empfohlen [9-11]. In besonderen Situationen könnten in-vitro-Daten jedoch einen Vorteil eines neuen Antibiotikums gegenüber den bislang vorliegenden Therapieoptionen begründen. Ein solcher Vorteil ist grundsätzlich vorstellbar in einer Situation, in der der neue Wirkstoff eine hohe Wirksamkeit zeigt, die im Anwendungsgebiet bisher verfügbaren Wirkstoffe jedoch (nahezu) keine Wirksamkeit zeigen. Da eine sachgerechte Antibiotikatherapie ggf. einen Therapiewechsel nach Erregernachweis umfasst (gezielte Antibiotikatherapie), ist dabei insbesondere relevant, dass sich aus den in-vitro-Daten ein solcher Vorteil bei Ausschöpfung der vorhandenen Therapieoptionen (einschließlich Kombinationstherapien) ergäbe. Es ist davon auszugehen, dass ein solcher Vorteil erregerspezifisch wäre und nicht das gesamte für das Anwendungsgebiet relevante Erregerspektrum umfasst. Voraussetzung für die Ableitung eines Vorteils eines neuen Antibiotikums allein auf Basis von in-vitro-Daten ist demnach eine Untersuchung zur Bestimmung der Erregerempfindlichkeit gegenüber allen im jeweiligen Anwendungsgebiet vorhandenen Therapieoptionen.

Die vom pU vorgelegten in-vitro-Daten erfüllen diese Voraussetzungen zur Ableitung eines Vorteils von Ceftolozan/Tazobactam allerdings nicht:

- Der pU berücksichtigt nicht alle vom G-BA im jeweiligen Anwendungsgebiet benannten Wirkstoffe, die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst sind.
- Empfindlichkeitsmessungen der Erreger gegenüber Kombinationen von Wirkstoffen, die für Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet als Therapieoption infrage kommen und bei denen gegebenenfalls eine synergistische Wirkung möglich ist, wurden in der Untersuchung nicht durchgeführt. Solche Testungen sind grundsätzlich möglich und werden insbesondere bei resistenten Erregern durchgeführt [20,21].
- Die lokalisationsübergreifenden Auswertungen der Empfindlichkeitsmessungen des pU erschweren die Interpretation der Daten. Es ist unklar, ob eine lokalisationspezifische Auswertung andere Ergebnisse ergäbe (d. h. Auswertung nur der im jeweiligen Anwendungsgebiet gewonnenen Isolate, im vorliegenden Fall „komplizierte intraabdominale Infektionen“). Denn es bleibt aus den vom pU vorgelegten Daten unklar, ob das Resistenzspektrum der in Kresken 2019 gewonnenen Isolate durch den Gewinnungsort des Isolats wesentlich beeinflusst wird.

Unabhängig davon, dass die vom pU vorgelegten Daten aus den oben genannten Gründen nicht für die Ableitung eines Vorteils von Ceftolozan/Tazobactam geeignet sind, ergäbe sich aus diesen auch kein Nachweis eines Vorteils von Ceftolozan/Tazobactam. Anhand der vorliegenden Auswertungen des pU ist ersichtlich, dass für jeden untersuchten Erreger mindestens 1 anderer Wirkstoff wirksam ist und neben Ceftolozan/Tazobactam eine mögliche Behandlungsoption darstellt. Die vom pU dargestellten Unterschiede der Erregerempfindlichkeit zeigen nicht, dass alle im Anwendungsgebiet bisher verfügbaren Wirkstoffe (nahezu) keine Wirksamkeit zeigen.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Ceftolozan/Tazobactam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen	eine patientenindividuelle antibiotische Therapie ^b unter Berücksichtigung <ul style="list-style-type: none"> ▪ des lokalen Erregerspektrums, ▪ des (lokalen) Resistenzprofils, ▪ des Risikos für Infektionen mit multiresistenten Erregern gemäß allgemein anerkanntem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse, ▪ der Erregersensibilität (bei Vorliegen des Antibiogramms) 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA sind die Empfehlungen für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika zu beachten. Der jeweilige Zulassungsstatus der Antibiotika sowie die empfohlene Anwendungsdauer in Abhängigkeit vom zu behandelnden Erreger ist zu berücksichtigen. Sowohl im Vergleichsarm als auch im Verumarm ist bei Erregernachweis die gezielte Therapie durchzuführen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der die vorgelegten RCTs zum Nachweis einer Gleichwertigkeit der Therapieoptionen Ceftolozan/Tazobactam und Meropenem heranzieht und ausschließlich auf Basis der in-vitro-Daten (Kresken 2019) für Ceftolozan/Tazobactam einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 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.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung der komplizierten intraabdominellen Infektionen stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation von Ceftolozan/Tazobactam besteht die Zielpopulation aus Erwachsenen mit komplizierten intraabdominellen Infektionen [6].

Der pU charakterisiert davon abweichend die Zielpopulation als Patientinnen und Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen, deren Infektion ausgelöst ist durch gramnegative Bakterien gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation [6]: *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf zur Behandlung von komplizierten intraabdominellen Infektionen bei Erwachsenen an neuen und wirksamen antimikrobiellen Medikamenten. Diese sollen möglichst gleichwertige Alternativen zur Antibiotikagruppe der Carbapeneme darstellen, oder bei Resistenzen gegenüber Carbapenemen eingesetzt werden können. Dieser Bedarf kann laut pU durch Arzneimittel mit resistenzüberwindendem Mechanismus, einem breiten Wirkspektrum und der Wirksamkeit gegen 2 der 3 laut World Health Organization wichtigsten Erreger, gedeckt werden [22].

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU beschreibt, dass sich die Herleitung der Zielpopulation nicht auf Patientinnen und Patienten bezieht, sondern auf die Anzahl von Fällen pro Jahr. Die Anzahl der Fälle ist nicht mit der Anzahl von Patientinnen und Patienten gleichzusetzen, da 1 Patientin oder Patient mehrere Fälle innerhalb eines Jahres darstellen kann.

Der pU bestimmt die Anzahl der Fälle mit einer komplizierten intraabdominellen Infektionen anhand einer von ihm in Auftrag gegebenen Analyse von Krankenkassendaten der Deutschen Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) der Gesundheitsforen [23].

Laut pU beinhaltet die Datenbank Daten von insgesamt 6 Krankenkassen im Zeitraum 2012 bis 2017. In die Analyse wurden 2 466 778 vollversicherte Patientinnen und Patienten des Kalenderjahres 2017 mit stationärer Entlassungshaupt- oder -nebendiagnose gemäß ICD-Codes (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter

Gesundheitsprobleme, 10. Revision) und erregerspezifische Verschlüsselungen der Codes eingeschlossen. Laut pU ist die in der verwendeten Stichprobe der Datenbank erfasste Population vergleichbar mit der gesamtdeutschen GKV-Population (bez. Sterberate nach Altersgruppen und Häufigkeiten der Morbiditätsgruppen sowie nur geringfügige Abweichungen bei Alters- und Geschlechtsverteilung).

Er erläutert, dass die Infektionen des Anwendungsgebiets und deren Behandlung meist von kurzer Dauer sind und daher die Bestimmung inzidenter Fallzahlen für die Zielpopulation angemessen ist. Die Anzahl der Fälle, die laut pU für die Zielpopulation infrage kommen, wird über mehrere Schritte aus der Analyse identifiziert und auf die deutsche GKV-Population hochgerechnet. Hierzu verwendet der pU den Quotienten aus der Anzahl der GKV-Versicherten und der Anzahl der Vollversicherten des Datensatzes für das Jahr 2017 in Höhe von 29,28.

Schritt 1) Anzahl der Fälle mit intraabdominellen Infektionen

Der pU gibt an, dass er unter Berücksichtigung der folgenden ICD-10-Codes als stationäre Entlassungshaupt oder -nebendiagnose zunächst für das Jahr 2017 eine Gesamtzahl von hochgerechnet 186 107 Fällen der intraabdominellen Infektionen ermittelt:

- K35.2 Akute Appendizitis mit generalisierter Peritonitis,
- K35.30 Akute Appendizitis mit lokalisierter Peritonitis ohne Perforation oder Ruptur,
- K35.31 Akute Appendizitis mit lokalisierter Peritonitis mit Perforation oder Ruptur,
- K35.32 Akute Appendizitis mit Peritonealabszess,
- K57.0 Divertikulose des Dünndarmes mit Peritonitis mit Perforation und Abszess,
- K57.2 Divertikulose des Dickdarmes mit Perforation und Abszess,
- K57.42 Divertikulitis sowohl des Dünndarmes als auch des Dickdarmes mit Perforation und Abszess, ohne Angabe einer Blutung,
- K57.8 Divertikulose des Darmes, Teil nicht näher bezeichnet, mit Perforation und Abszess,
- K63.1 Perforation des Darmes (nicht traumatisch),
- K65.0 Akute Peritonitis,
- K80.0 Gallenblasenstein mit akuter Cholezystitis,
- K80.40 Gallengangsstein mit Cholezystitis
- K81.0 Akute Cholezystitis.

Die Gesamtzahl der Fälle der intraabdominellen Infektionen enthalten laut pU sowohl solche mit eindeutiger Diagnose (171 819 Fälle) als auch solche mit 2 oder mehr verschiedenen Diagnosen (Mischgruppe mit 14 289 Fällen) [23].

Der pU weist darauf hin, dass keine spezifischen ICD-10-Codes für die komplizierte Form der intraabdominellen Infektionen vorliegen. Daher könnten die Fälle für das zu betrachtende Anwendungsgebiet in diesem Schritt nicht vollständig korrekt abgebildet werden.

Schritt 2) Weitere Eingrenzung der intraabdominellen Infektionen

Die ermittelten Fälle aus Schritt 1 werden anschließend mithilfe folgender ICD-10 Zusatzkodierungen oder OPS-Schlüssel (Operationen- und Prozedurenschlüssel) eingegrenzt:

- B96.2! *Escherichia coli* und andere Enterobacterales als Ursache von Krankheiten, die in anderen Kapiteln klassifiziert sind

und / oder

B96.5! *Pseudomonas* und andere Nonfermenter als Ursache von Krankheiten, die in anderen Kapiteln klassifiziert sind

oder

- U69.0-! andernorts klassifizierte, im Krankenhaus erworbene Pneumonie,
U81.-! Gramnegative Erreger mit bestimmten Antibiotika-Resistenzen, die besondere therapeutische oder hygienische Maßnahmen erfordern

oder

- OPS 8-987 Komplexbehandlung bei Besiedelung oder Infektion mit multiresistenten Erregern

oder

- OPS 8-713 maschinelle Beatmung oder Atemunterstützung bei Erwachsenen

Es ergeben sich laut pU 44 097 Fälle mit mindestens einem zusätzlichen Ereignis im Datensatz [23].

Schritt 3) Anzahl der Fälle mit komplizierten intraabdominellen Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Erregern (3MRGN oder 4MRGN)

In einem nächsten Schritt werden ausgehend von den ermittelten Fällen mit zusätzlichem Ereignis (Schritt 2) diejenigen mit Vorliegen der Klassifizierung 3MRGN oder 4MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 bzw. 4 der 4 Antibiotikagruppen) nach der Definition der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) [17] mithilfe folgender Zusatzkodierungen erfasst:

- U81.2-! Enterobacterales mit Multiresistenz 3MRGN,
- U81.30! *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter* mit Multiresistenz 3MRGN
- U81.4-! Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN und

- U81.50! *Pseudomonas aeruginosa* mit Multiresistenz 4MRGN [23].

Es ergeben sich laut pU 3719 Fälle mit intraabdominellen Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Erregern (3MRGN oder 4MRGN) [23]. Laut pU ist mit diesem Herleitungsschritt gleichzeitig das Kriterium für eine komplizierte intraabdominelle Infektion erfüllt.

Schritt 4) Anzahl der Fälle in der GKV-Zielpopulation im Jahr 2020

Der pU zieht zunächst Fallzahlen aus Schritt 2 für die Jahre 2014 bis 2017 heran. Dabei legt er für Schritt 2 die Zusatzkodierungen B96.2! und / oder B96.5! zugrunde. Der pU ermittelt für diese Fallzahlen eine mittlere jährliche Wachstumsrate von 7,41 %. Diese überträgt er auf die 3719 Fälle des Jahres 2017 in der GKV und schätzt somit eine Anzahl von 4608 Fällen für das Jahr 2020 in der GKV [23].

Bewertung des Vorgehens des pU

Ausgangspunkt für die Bewertung stellen ausschließlich die Informationen aus Modul 3 B des Dossiers dar.

Der pU leitet die Zielpopulation über die Anzahl von Fällen pro Jahr ab. Die Anzahl der Fälle ist nicht mit der Anzahl von Patientinnen und Patienten gleichzusetzen, da 1 Patientin oder Patient mehrere Fälle innerhalb eines Jahres darstellen kann.

Die vom pU hergeleitete Zielpopulation deckt die Zielpopulation des Anwendungsgebiets laut Fachinformation nur teilweise ab [6]. Gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation von Ceftolozan/Tazobactam besteht die Zielpopulation aus Erwachsenen mit komplizierten intraabdominellen Infektionen [6]. Der pU nimmt eine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen, bei denen unter anderem bestimmte gramnegative Erreger und Resistenzen nachgewiesen werden, vor. Für die Zielpopulation vernachlässigt er unter anderem Patientinnen und Patienten mit einer komplizierten intraabdominellen Infektionen [6], wenn ein konkreter Erregernachweis noch nicht vorliegt. Daher ist die vom pU angegebene Anzahl der Fälle insgesamt unterschätzt.

Die Herleitung der vom pU gewählten Zielpopulation anhand der DADB-Analyse ist zudem in einigen Teilen unklar. So erläutert der pU in Schritt 2 beispielsweise nicht die Rationale für sein Vorgehen bei der Auswahl der Ereignisse. Insgesamt kann der Schritt 2 daher nicht nachvollzogen werden.

Darüber hinaus werden im Folgenden weitere kritische methodischen Aspekte dargestellt:

- In Schritt 1 berücksichtigt der pU keine unspezifischen Codes wie z. B. K65.8 sonstige Peritonitis bzw. nur sehr ausgewählte ICD-10-Codes wie z. B. K57.4- Divertikulose sowohl des Dünndarmes als auch des Dickdarmes mit Perforation und Abszess. Unter diesen Codes könnten Fälle mit komplizierter intraabdomineller Infektion vermutet werden.

- Laut den Angaben in Modul 3 B werden in Schritt 2 zudem Erwachsene mit der Codierung U69.0-! andernorts klassifizierte, im Krankenhaus erworbene Pneumonie und OPS 8-713 maschinelle Beatmung oder Atemunterstützung bei Erwachsenen erfasst. Das Heranziehen dieser Codes ist im vorliegenden Anwendungsgebiet der komplizierten intraabdominellen Infektionen nicht nachvollziehbar.
- Die vom pU in Schritt 2 und 3 herangezogenen Codes zur Selektion von Fällen mit speziellen Erregern, beinhalten einerseits auch solche, die nicht seiner Definition der Zielpopulation entsprechen. So sind beispielsweise im Code B96.5! *Acinetobacter*, *Burkholderia* und *Stenotrophomonas* enthalten. Andererseits werden Fälle, die seiner Definition der Zielpopulation entsprechen wie z. B mit den grampositiven Erregern *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* und *Streptococcus salivarius* vernachlässigt.
- Der pU verwendet zur Bestimmung der Fälle einen Datensatz aus dem Jahr 2017. Vereinzelt ICD-Codes wie z. B. ICD-U80.40 stammen jedoch aus einer aktuelleren ICD-10-Version. Hier besteht Unsicherheit, ob die korrekten Fälle bestimmt wurden.
- Der pU erfasst die komplizierte Form der intraabdominellen Infektionen über das Vorliegen der Klassifizierung 3MRGN oder 4 MRGN, siehe Schritt 3. Diese Argumentation ist nicht vollständig nachvollziehbar, da eine komplizierte intraabdominelle Infektion definitionsgemäß vorliegt, wenn die Infektion das betroffene Organ überschreitet und entweder einen Abszess oder eine Peritonitis auslöst [9]. Ein Zusammenhang einer komplizierten Form der intraabdominellen Infektionen mit einer Resistenz ist nicht in jedem Fall gegeben.
- Wie der pU selber erläutert, greift er zur Bestimmung der Wachstumsrate in Schritt 4 über die Codes B96.2! und / oder B96.5! auch Fälle auf, die nicht seiner Definition der Zielpopulation zuzuordnen sind. Die Hochrechnung ist daher mit Unsicherheit verbunden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU beschreibt, dass keine hinreichend gesicherten Daten aus der Literatur für Deutschland vorliegen. Trotzdem berechnet er ausgehend von den ermittelten Fallzahlen für 2020 aus der DADB-Analyse und der Wachstumsrate von 7,41 % eine Anzahl von 6587 Fällen in der GKV im Jahr 2025.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

3.2 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. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle antibiotische Therapie unter Berücksichtigung:

- des lokalen Erregerspektrums,
- des (lokalen) Resistenzprofils,
- des Risikos für Infektionen mit multiresistenten Erregern gemäß allgemein anerkanntem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse,
- der Erregersensibilität (bei Vorliegen des Antibiogramms)

benannt. Zur Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie listet der G-BA folgende zugelassene Antibiotika zur Behandlung von komplizierten intraabdominellen Infektionen auf:

- | | | |
|-----------------------------|------------------------|-----------------|
| ▪ Tigecyclin | ▪ Ceftriaxon | ▪ Tobramycin |
| ▪ Piperacillin | ▪ Ceftazidim/Avibactam | ▪ Gentamicin |
| ▪ Amoxicillin/Clavulansäure | ▪ Cefepim | ▪ Amikacin |
| ▪ Piperacillin/Tazobactam | ▪ Meropenem | ▪ Ofloxacin |
| ▪ Ampicillin/Sulbactam | ▪ Ertapenem | ▪ Ciprofloxacin |
| ▪ Cefuroxim | ▪ Imipenem/Cilastatin | ▪ Teicoplanin |
| ▪ Cefotaxim | ▪ Clindamycin | ▪ Colistin |
| ▪ Ceftazidim | | |

Der pU führt in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers die Behandlungsdauer, den Verbrauch sowie die Kosten für folgende Einzelwirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapien auf:

- Ceftazidim/Avibactam
- Ciprofloxacin (sowohl Infusionslösung als auch Filmtabletten und Suspension)
- Ertapenem
- Fosfomycin
- Imipenem/Cilastatin
- Levofloxacin (sowohl Infusionslösung als auch Filmtabletten)
- Meropenem
- Piperacillin/Tazobactam
- Tigecyclin

Die Angaben des pU zu Fosfomycin und Levofloxacin werden nicht dargestellt und nicht bewertet, da sich diese Wirkstoffe nicht in der obigen Auflistung des G-BA zu den zugelassenen Antibiotika befinden. Die Angaben des pU zu Ciprofloxacin in der Darreichungsform der Suspension werden ebenfalls nicht dargestellt und nicht kommentiert, da die Jahrestherapiekosten innerhalb der Spanne der Jahrestherapiekosten zu Ciprofloxacin der Filmtabletten und Infusionslösung liegen.

Ausgangspunkt für die Bewertung stellen ausschließlich die Informationen aus Modul 3 B des Dossiers für die oben genannten Wirkstoffe sowie öffentlich zugängliche Quellen dar.

Die Angaben des pU beziehen sich nicht auf eine einzelne Patientin bzw. einen einzelnen Patienten, sondern auf einen einzelnen Fall.

Abgesehen von den vom pU dargestellten Kosten sind in einigen Fällen auch Kombinationen von Antibiotika möglich.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [6,24-29]. Der pU geht von 1 Behandlungszyklus pro Fall pro Jahr aus.

Der pU gibt korrekt an, dass die Fachinformationen von Meropenem [7] und Imipenem/Cilastatin [30] keine Angabe zur Behandlungsdauer enthalten. Er zieht die S2k-Leitlinie [9] heran und legt eine Behandlungsdauer von je 5 bis 14 Tagen zugrunde. In der vom pU angeführten Quelle [9] lässt sich abweichend eine empfohlene Behandlungsdauer von je 7 bis 10 Tagen entnehmen. Demnach ist die Untergrenze der Behandlungsdauer zu Meropenem und Imipenem/Cilastatin unterschätzt und die Obergrenze überschätzt.

Für Ciprofloxacin kann bei klinischer Indikation und nach Maßgabe des behandelnden Arztes gemäß Fachinformation [24,25] eine Umstellung von einer zunächst intravenösen auf eine orale Therapie erfolgen.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen weitestgehend den Fachinformationen. Dabei lassen sich einigen Fachinformationen spezifische Dosierungen für die zu betrachtende Indikationen entnehmen [6,7,24,25,27,28], anderen Fachinformationen lediglich übliche Dosierungen, die mehrere Indikationen umfassen [26,29,30].

Der pU geht davon aus, dass einzelne nicht verwendete, geschlossene Durchstechflaschen einer Packung, die mehrere Durchstechflaschen enthält, für nachfolgende Patientinnen und Patienten verwendet werden können. Diese Annahme ist in Anbetracht der stationären Anwendung sowie der Haltbarkeit der geschlossenen Durchstechflaschen plausibel.

Die Fachinformation von Meropenem [7] empfiehlt eine Dosierung von 500 mg oder 1 g alle 8 Stunden bei komplizierten intraabdominellen Infektionen. Darüber hinaus ist der Fachinformation folgendes zu entnehmen: „Eine Dosierung von bis zu 2 g 3-mal täglich bei Erwachsenen und Jugendlichen [...] kann vor allem bei der Behandlung bestimmter Infektionen angebracht sein, wie z. B. bei Infektionen durch weniger empfindliche Bakterienstämme (z. B. Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*) oder bei sehr schweren Infektionen“ [7]. Der pU legt eine Dosierungsspanne von 500 mg bis 2 g alle 8 Stunden zugrunde.

Der Fachinformation von Tigecyclin lässt sich eine „empfohlene Anfangsdosis [von] 100 mg gefolgt von 50 mg alle 12 Stunden“ [29] entnehmen. Die Berechnung des Verbrauchs von Tigecyclin erfolgt unter der Annahme des pU, dass die Initialdosis zeitgleich zur ersten Erhaltungsdosis gegeben wird. Es wird abweichend davon ausgegangen, dass die erstmalige Erhaltungsdosis erst 12 Stunden nach Gabe der Initialdosis verabreicht wird, sodass sich entsprechend ein geringerer Verbrauch ergibt.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ceftolozan/Tazobactam und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.12.2019 wieder.

Der pU gibt an, dass Ceftolozan/Tazobactam und die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie in stationären Behandlungseinrichtungen Verwendung finden. Um die Kosten pro Packung zu ermitteln, veranschlagt der pU den Klinikeinkaufspreis zuzüglich der Mehrwertsteuer von 19 %. Sofern dieser nicht in der Lauer-Taxe gelistet ist, legt er den Herstellerabgabepreis zuzüglich Mehrwertsteuer zugrunde. Laut pU fallen keine gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte an. Dies ist nachvollziehbar.

Der pU berücksichtigt die Kosten der jeweils wirtschaftlichsten verfügbaren Alternative. Unter dem Kriterium der Zweckmäßigkeit ist das Heranziehen einer höheren Wirkstärke von 400 mg anstelle von 200 mg für Ciprofloxacin Infusionslösung und einer größeren Packungsgröße von 28 Stück anstelle von 20 Stück für Ciprofloxacin Filmtabletten der Wirkstärke 750 mg ebenfalls möglich.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für die Behandlung mit Ceftolozan/Tazobactam und Ceftazidim/Avibactam jeweils Kosten der Komedikation mit Metronidazol an. Gemäß Fachinformationen sind Ceftolozan/Tazobactam [6] und Ceftazidim/Avibactam [28] in Kombination mit Metronidazol anzuwenden, wenn erwiesen ist oder vermutet wird, dass anaerobe Krankheitserreger am Infektionsprozess beteiligt sind.

Der pU setzt für Meropenem, Ciprofloxacin, Ertapenem, Imipenem/Cilastatin, Piperacillin/Tazobactam und Tigecyclin keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, da den Fachinformationen [7,24-27,29,30] keine entsprechenden Angaben zu entnehmen seien. Er begründet dies weiterhin mit der Verabreichung der Arzneimittel im stationären Bereich, weshalb anfallende Kosten über eine diagnosebezogene Fallgruppe (DRG) abgerechnet werden.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 8 in Abschnitt 4.4.

Die Jahrestherapiekosten pro Fall für Ceftolozan/Tazobactam und Ceftazidim/Avibactam beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die angegebenen Jahrestherapiekosten pro Fall für Meropenem, Ciprofloxacin, Ertapenem, Imipenem/Cilastatin, Piperacillin/Tazobactam und Tigecyclin beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.

Der pU gibt für Ceftolozan/Tazobactam Jahrestherapiekosten in Höhe von 1310,73 € bis 4687,41 € pro Fall an. Diese beinhalten Arzneimittelkosten in Höhe von 1306,62 € bis 4573,17 € pro Fall. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten von Ceftolozan/Tazobactam sind plausibel.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für Ceftazidim/Avibactam, Ciprofloxacin, Ertapenem und Piperacillin/Tazobactam sind plausibel. Für Tigecyclin ergeben sich entsprechend einem geringeren Verbrauch (siehe Abschnitt 3.2.2) niedrigere Arzneimittelkosten der Untergrenze, die Obergrenze ist in der Größenordnung plausibel. Für Meropenem und Imipenem/Cilastatin ergeben sich entsprechend einer Behandlungsdauer von 7 bis 10 Tagen (siehe Abschnitt 3.2.1) höhere Arzneimittelkosten der Untergrenze und geringere Arzneimittelkosten der Obergrenze, als vom pU veranschlagt.

Der pU führt für Ceftolozan/Tazobactam und Ceftazidim/Avibactam eine Komedikation mit Metronidazol als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Unter der Begründung der stationären Verabreichung fallen laut pU keine weiteren Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Die Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient können abweichend zu den Angaben des pU pro Fall für alle Arzneimittel höher ausfallen, wenn pro Patientin bzw. Patient mehrere Behandlungszyklen pro Jahr anfallen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen von Ceftolozan/Tazobactam und begründet dies durch fehlende Daten für den Behandlungsalltag im stationären Bereich. Er gibt an, dass es sich bei Ceftolozan/Tazobactam um ein Antibiotikum

mit Reservestatus handelt. Er erläutert, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für multiresistente Erreger weitere Wirkstoffe zur Verfügung stehen und daher Ceftolozan/Tazobactam nur bei einem Teil der Zielpopulation zum Einsatz kommt. Der pU benennt Gründe für eine rein stationäre Anwendung und diskutiert Aspekte zu Therapieabbrüchen und Patientenpräferenzen. Er listet Kontraindikationen gemäß Fachinformation [6] auf, wobei er aufgrund dessen keine wesentliche Einschränkung des Umfangs der Zielpopulation annimmt.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU leitet die Zielpopulation über die Anzahl von Fällen pro Jahr ab. Die Anzahl der Fälle ist nicht mit der Anzahl von Patientinnen und Patienten gleichzusetzen, da 1 Patientin oder Patient mehrere Fälle innerhalb eines Jahres darstellen kann.

Die vom pU hergeleitete Zielpopulation deckt die Zielpopulation des Anwendungsgebiets laut Fachinformation nur teilweise ab [6]. Der pU nimmt eine Einschränkung der Patientinnen und Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen, bei denen unter anderem bestimmte gramnegative Erreger und Resistenzen nachgewiesen werden. Für die Zielpopulation vernachlässigt er unter anderem Patientinnen und Patienten mit einer komplizierten intraabdominellen Infektionen [6], wenn ein konkreter Erregernachweis noch nicht vorliegt. Daher ist die vom pU angegebene Anzahl der Fälle insgesamt unterschätzt.

Bei den Angaben des pU handelt es sich nicht um Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient, sondern um Jahrestherapiekosten pro Fall.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim/Avibactam, Ciprofloxacin, Ertapenem und Piperacillin/Tazobactam sind plausibel. Für Tigecyclin ergeben sich entsprechend einem geringeren Verbrauch niedrigere Arzneimittelkosten der Untergrenze, die Obergrenze ist in der Größenordnung plausibel. Für Meropenem und Imipenem/Cilastatin ergeben sich entsprechend einer Behandlungsdauer von 7 bis 10 Tagen höhere Arzneimittelkosten der Untergrenze und geringere Arzneimittelkosten der Obergrenze.

Der pU führt für Ceftolozan/Tazobactam und Ceftazidim/Avibactam eine Komedikation mit Metronidazol als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Unter der Begründung der stationären Verabreichung fallen laut pU keine weiteren Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Die Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient können abweichend zu den Angaben des pU pro Fall für alle Arzneimittel höher ausfallen, wenn pro Patientin bzw. Patient mehrere Behandlungszyklen pro Jahr anfallen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ceftolozan/Tazobactam ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Ceftolozan/Tazobactam ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen:

- komplizierte intraabdominale Infektionen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Ceftolozan/Tazobactam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen	eine patientenindividuelle antibiotische Therapie ^b unter Berücksichtigung <ul style="list-style-type: none"> ▪ des lokalen Erregerspektrums, ▪ des (lokalen) Resistenzprofils, ▪ des Risikos für Infektionen mit multiresistenten Erregern gemäß allgemein anerkanntem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse, ▪ der Erregersensibilität (bei Vorliegen des Antibiogramms) 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA sind die Empfehlungen für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika zu beachten. Der jeweilige Zulassungsstatus der Antibiotika sowie die empfohlene Anwendungsdauer in Abhängigkeit vom zu behandelnden Erreger ist zu berücksichtigen. Sowohl im Vergleichsarm als auch im Verumarm ist bei Erregernachweis die gezielte Therapie durchzuführen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 7: Anzahl der Fälle in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Fälle ^a	Kommentar
Ceftolozan/Tazobactam	erwachsene Patientinnen und Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen	4608	Der pU leitet die Zielpopulation über die Anzahl von Fällen pro Jahr ab. 1 Patientin oder Patient kann mehrere Fälle innerhalb eines Jahres darstellen. Die vom pU hergeleitete Zielpopulation deckt die Zielpopulation des Anwendungsgebiets laut Fachinformation nur teilweise ab [6]. Der pU nimmt eine zu große Einschränkung der Patientinnen und Patienten mit intraabdominellen Infektionen vor. Dabei vernachlässigt er unter anderem Patientinnen und Patienten mit einer komplizierten intraabdominellen Infektionen [6], wenn ein konkreter Erregernachweis noch nicht vorliegt. Daher ist die vom pU angegebene Anzahl der Fälle insgesamt unterschätzt.
a. Angabe des pU. Hierbei handelt es sich um die Anzahl der Fälle in der GKV-Zielpopulation. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Fall

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Fall in €	Kommentar
Ceftolozan/Tazobactam	erwachsene Patientinnen und Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen	1310,73–4687,41 ^{b, c}	Bei den Angaben des pU handelt es sich nicht um Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient, sondern um Jahrestherapiekosten pro Fall. Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim/Avibactam, Ciprofloxacin, Ertapenem und Piperacillin/Tazobactam sind plausibel. Für Tigecyclin ergeben sich entsprechend einem geringeren Verbrauch niedrigere Arzneimittelkosten der Untergrenze, die Obergrenze ist in der Größenordnung plausibel. Für Meropenem und Imipenem/Cilastatin ergeben sich entsprechend einer Behandlungsdauer von 7 bis 10 Tagen höhere Arzneimittelkosten der Untergrenze und geringere Arzneimittelkosten der Obergrenze. Der pU führt für Ceftolozan/Tazobactam und Ceftazidim/Avibactam eine Komedikation mit Metronidazol als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Unter der Begründung der stationären Verabreichung fallen laut pU keine weiteren Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.
Meropenem		267,03–2704,04 ^{b, d}	
Ceftazidim/Avibactam		2056,86–5861,94 ^{b, c}	
Ciprofloxacin Filmtabletten / Infusionslösung		2,41–591,95 ^{b, d, e}	
Ertapenem		166,02–774,76 ^{b, d}	
Imipenem/Cilastatin		312,14–1747,98 ^{b, d}	
Piperacillin/Tazobactam		276,15–773,22 ^{b, d}	
Tigecyclin		742,56–1856,40 ^{b, d}	
<p>a. Angabe des pU. b. Die Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient können abweichend zu den Angaben des pU pro Fall für alle Arzneimittel höher ausfallen, wenn pro Patientin bzw. Patient mehrere Behandlungszyklen pro Jahr anfallen. c. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. d. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten. e. Eigene Berechnung einer Spanne auf Basis der Angaben des pU. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Es sind keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik und keine besonderen Qualifikationen der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals notwendig. Bei der Anwendung von Zerbaxa® sind die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika zu beachten (Abschnitt 4.1 der Fachinformation).

Die empfohlenen Dosierungsschemata für Zerbaxa® basieren auf Indikation und renaler Funktion. Zerbaxa® wird intravenös angewendet. Die Infusionsdauer für alle Dosen von Zerbaxa® beträgt eine Stunde.

Tabelle 1-26: Intravenöse Dosis von Zerbaxa® je nach Art der Infektion bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 50 ml/min

Art der Infektion	Dosis	Anwendungshäufigkeit	Infusionsdauer	Behandlungsdauer
Komplizierte intraabdominelle Infektion ^a	1 g Ceftolozan/ 0,5 g Tazobactam	Alle 8 Stunden	1 Stunde	4 – 14 Tage
Komplizierte Harnwegsinfektion, akute Pyelonephritis	1 g Ceftolozan/ 0,5 g Tazobactam	Alle 8 Stunden	1 Stunde	7 Tage
Im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziiertes Pneumonie ^b	2 g Ceftolozan/ 1 g Tazobactam	Alle 8 Stunden	1 Stunde	8 – 14 Tage
a: Bei Verdacht auf eine Infektion mit anaeroben Krankheitserregern in Kombination mit Metronidazol anzuwenden. b: Anzuwenden in Kombination mit Antibiotika gegen Gram-positive Krankheitserreger, wenn bestätigt oder vermutet wird, dass diese am Infektionsprozess beteiligt sind.				

Tabelle 1-27: Empfohlene intravenöse Dosierungsschemata für Zerbaxa® bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min

Geschätzte CrCL (ml/min)^a	Komplizierte intraabdominale Infektionen, komplizierte Harnwegsinfektionen und akute Pyelonephritis^b	Im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziiertes Pneumonieb
30 bis 50	500 mg Ceftolozan/250 mg Tazobactam intravenös alle 8 Stunden	1 g Ceftolozan/0,5 g Tazobactam intravenös alle 8 Stunden
15 bis 29	250 mg Ceftolozan/125 mg Tazobactam intravenös alle 8 Stunden	500 mg Ceftolozan/250 mg Tazobactam intravenös alle 8 Stunden
Hämodialysepflichtige terminale Niereninsuffizienz	Eine einmalige Initialdosis von 500 mg Ceftolozan/250 mg Tazobactam, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 100 mg Ceftolozan/50 mg Tazobactam nach 8 Stunden, die während der weiteren Behandlung alle 8 Stunden gegeben wird (an den Hämodialyse-Tagen sollte die Dosis so früh wie möglich nach Abschluss der Hämodialyse gegeben werden).	Eine einmalige Initialdosis von 1,5 g Ceftolozan/0,75 g Tazobactam, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 300 mg Ceftolozan/150 mg Tazobactam nach 8 Stunden, die während der weiteren Behandlung alle 8 Stunden gegeben wird (an den Hämodialyse-Tagen sollte die Dosis so früh wie möglich nach Abschluss der Hämodialyse gegeben werden).
<p>a: Die CrCL wurde nach der Cockcroft-Gault-Formel geschätzt.</p> <p>b: Die Infusionsdauer für alle intravenös angewendeten Dosen von Zerbaxa® beträgt 1 Stunde. Diese Empfehlungen gelten für alle Indikationen. Die Dauer der Behandlung sollte sich nach den Empfehlungen in Tabelle 1-26 richten.</p> <p>CrCL: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance)</p>		

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

Die Zubereitung der Infusionslösung muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen und ist für jede Dosis der Fachinformation zu entnehmen (siehe Abschnitt 6.6). Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Die rekonstituierte Lösung darf nicht direkt injiziert werden.

Die Anwendung von Ceftolozan/Tazobactam kann das übermäßige Wachstum von nicht empfindlichen Mikroorganismen fördern. Wenn während oder nach der Therapie eine Superinfektion auftritt, sollten geeignete Maßnahmen ergriffen werden. Ceftolozan/Tazobactam ist nicht wirksam gegen Bakterien, die Beta-Laktamase-Enzyme bilden, welche nicht von Tazobactam gehemmt werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Schwerwiegende und gelegentlich auch tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktionen) sind möglich (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Bei Auftreten einer schweren allergischen Reaktion während der Behandlung mit Ceftolozan/Tazobactam ist das Arzneimittel abzusetzen und es sind geeignete Maßnahmen einzuleiten.

Während der Behandlung mit Ceftolozan/ Tazobactam kann es zu einem positiven direkten Antiglobulintest (direct antiglobulin test, DAGT) kommen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). In klinischen Studien gab es bei Patienten mit einem positiven DAGT keine Hinweise auf eine Hämolyse aufgrund der Behandlung.

In-vitro- und In-vivo-Studien lassen keine signifikanten Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Substraten, Inhibitoren und Induktoren von Cytochrom-P450-Enzymen erwarten.

Eine detaillierte Auflistung der Dosierung und Art der Anwendung, der kontraindizierten Medikamente, der Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und der Nebenwirkungen von Zerbaxa® sind der Fachinformation zu entnehmen (Abschnitt 4.2. bis 4.8).

Der Assessment Report zu Zerbaxa® beinhaltet keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.

Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) hat im Zulassungsverfahren keine Maßnahmen, die sich im aktuellen Risk-Management-Plan widerspiegeln und zur Veröffentlichung im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (European Public Assessment Report, EPAR) vorgesehen sind, als bedeutsam klassifiziert und empfohlen

Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken gemäß Guideline on good pharmacovigilance practice - Modul 5 festgestellt. Daher sind weder Risikominimierungs- noch Pharmakovigilanz-Aktivitäten erforderlich.

Zerbaxa® unterliegt einer zusätzlichen Überwachung (additional monitoring) und wird dementsprechend nach dem Inverkehrbringen in der EU engmaschig überwacht. Es bedeutet nicht, dass das Arzneimittel unsicher ist. Das medizinische Fachpersonal oder Patienten werden gebeten vermutete Nebenwirkungen zu melden. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Sicherheitsinformationen.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Solomkin JS, Hershberger E, Miller BW, Popejoy MW, Friedland I, Steenbergen JN et al. Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance. *Clin Infect Dis* 2015; 60(10): 1462-1471.
3. Food and Drug Administration. Ceftolozane/Tazobactam: application number 206829Orig1s000; medical review(s) [online]. 16.09.2014 [Zugriff: 02.04.2020]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/206829Orig1s000MedR.pdf.
4. European Medicines Agency. Zerbaxa: European public assessment report [online]. 23.07.2015 [Zugriff: 25.03.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/zerbaxa-epar-public-assessment-report_en.pdf.
5. Lucasti C, Hershberger E, Miller BW, Yankelev S, Steenbergen JN, Friedland I et al. Multicenter, double-blind, randomized, phase II trial to assess the safety and efficacy of ceftolozane-tazobactam plus metronidazole compared with meropenem in adult patients with complicated intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(9): 5350-5357.
6. MSD. Zerbaxa: Fachinformation [online]. 08.2019 [Zugriff: 25.03.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Pfizer. Meronem: Fachinformation [online]. 08.2019 [Zugriff: 26.03.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. Fresenius Kabi. Metronidazol Fresenius 500 mg/100 ml Infusionslösung: Fachinformation [online]. 07.2018 [Zugriff: 01.04.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. Bodmann K-F, Grabein B, Kresken M, Derendorf H, Stahlmann R, Ott SR et al. S2k-Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei erwachsenen Patienten: Update 2018 [online]. 25.07.2019. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-006l_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08.pdf.
10. Bonkat G, Pickard RS, Bartoletti R, Cai T, Bruyère F, Geerlings SE et al. EAU guidelines on urological infections [online]. URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2018-large-text.pdf>.

11. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, Deja M, Ewig S, Gastmeier P et al. Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie; Update 2017 [online]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-0131_S3_Nosokomiale_Pneumonie_Erwachsener_2017-11.pdf.
12. Sartelli M, Catena F, Abu-Zidan FM, Ansaloni L, Biffi WL, Boermeester MA et al. Management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg* 2017; 12(29).
13. With KD, Wilke K, Kern WV, Strauß R, Kramme E, Friedrichs A et al. S3-Leitlinie: Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus; Update 2018 [online]. 31.01.2019. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-0011_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2019-04.pdf.
14. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II. *Crit Care Med* 1985; 13(10): 818-829.
15. Bodmann KF. Komplizierte intraabdominelle Infektionen: Erreger, Resistenzen. *Chirurg* 2010; 81(1): 38-49.
16. MSD Sharp & Dohme. Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 B; Behandlung von Erwachsenen mit komplizierten intraabdominellen Infektionen; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen; Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/537/>].
17. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012; 55: 1311-1354.
18. Doern GV, Brecher SM. The clinical predictive value (or lack thereof) of the results of in vitro antimicrobial susceptibility tests. *J Clin Microbiol* 2011; 49(9 Suppl): 11-14.
19. Rothery C, Woods B, Schmitt L, Claxton K, Palmer S, Sculpher M. Framework for value assessment of new antimicrobials: implications of alternative funding arrangements for NICE appraisal [online]. 09.2018 [Zugriff: 27.05.2020]. URL: <http://www.eepru.org.uk/wp-content/uploads/2017/11/eepru-report-amr-oct-2018-059.pdf>.
20. Huang L, Wang M, Sun L. Synergy testing by E-test and microdilution checkerboard for fosfomycin combined with tigecycline against KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Lab* 2019; 65(12): 2369-2375.
21. Sun W, Weingarten RA, Xu M, Southall N, Dai S, Shinn P et al. Rapid antimicrobial susceptibility test for identification of new therapeutics and drug combinations against multidrug-resistant bacteria. *Emerg Microbes Infect* 2016; 5(11): e116.

22. World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics [online]. URL: <https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>.
23. Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung. Analyse zur Prävalenz nosokomialer Infektionen: 2019.
24. Fresenius Kabi Deutschland. Fachinformation Ciprofloxacin Kabi 100 mg/50 ml; Infusionslösung Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml; Infusionslösung Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml Infusionslösung; Stand April 2019 [online]. URL: <https://www.lauer-fischer.de>.
25. HEC Pharm. Fachinformation Ciprofloxacin HEC Pharm 500 mg Filmtabletten: Stand April 2019 [online]. URL: <https://www.lauer-fischer.de>.
26. Infectopharm Arzneimittel und Consilium. INVANZ 1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand Mai 2018. 2018.
27. Puren Pharma. Fachinformation Piperacillin/Tazobactam PUREN 4 g/0,5 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand Dezember 2018 [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
28. Pfizer Pharma. Fachinformation Zavicefta 2 g/0,5 g: Stand Juli 2018. 2018. URL: <https://www.lauer-fischer.de>.
29. Ratiopharm. Fachinformation Tigecyclin-ratiopharm 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand Dezember 2017 [online]. URL: <https://www.lauer-fischer.de>.
30. Fresenius Kabi Deutschland. Fachinformation Imipenem/Cilastatin Kabi 500 mg/500 mg: Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand September 2018 [online]. URL: <https://www.lauer-fischer.de>.