



IQWiG-Berichte – Nr. 939

**Ceftolozan/Tazobactam  
(komplizierte  
Harnwegsinfektionen) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A20-28  
Version: 1.0  
Stand: 29.06.2020

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

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

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

17.03.2020

## **Interne Auftragsnummer**

A20-28

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://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**

- Anne Hüning
- Lars Beckmann
- Charlotte Hecker
- Lisa Junge
- Thomas Kaiser
- Petra Kohlepp
- Sonja Schiller
- Dorothea Sow

**Schlagwörter:** Ceftolozan, Tazobactam, Harnwegsinfektionen, Nutzenbewertung

**Keywords:** Ceftolozane, Tazobactam, Urinary Tract Infections, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>8</b>
<b>2.3 Bewertung des Zusatznutzens</b> .....	<b>8</b>
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	8
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	14
<b>2.4 In-vitro-Daten</b> .....	<b>14</b>
2.4.1 Informationsbeschaffung.....	14
2.4.2 Bewertung der vorgelegten in-vitro-Daten aus der Untersuchung Kresken 2019 .....	15
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>16</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>18</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch         bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>18</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	18
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	18
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	22
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C,         Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>23</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	24
3.2.2 Verbrauch .....	25
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	26
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	26
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	27
3.2.6 Versorgungsanteile .....	27

3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	27
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	29
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	29
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	29
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	30
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	31
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	31
5	Literatur .....	35

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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 .....	7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ceftolozan/Tazobactam .....	8
Tabelle 5: Ceftolozan/Tazobactam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ....	17
Tabelle 6: Ceftolozan/Tazobactam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ....	29
Tabelle 7: Anzahl der Fälle in der GKV-Zielpopulation .....	30
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Fall.....	31

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BLI	Beta-Laktamase-Inhibitor
DADB	Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
EAU	European Association of Urology
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
ESBL	Extended Spectrum Beta-Lactamase (Breitspektrum-Beta-Laktamase)
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
MHK	minimale Hemmkonzentration
mMITT	microbiological modified Intent to treat
MRGN	Multiresistente gramnegative Erreger
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

## **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](http://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

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

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 Patientinnen und Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen.

Entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die vorliegende Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ceftolozan/Tazobactam

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen	eine patientenindividuelle antibiotische Therapie <sup>b</sup> unter Berücksichtigung <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ des lokalen Erregerspektrums,</li> <li>▪ des (lokalen) Resistenzprofils,</li> <li>▪ des Risikos für Infektionen mit multiresistenten Erregern gemäß allgemein anerkanntem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse,</li> <li>▪ der Erregersensibilität (bei Vorliegen des Antibiogramms)</li> </ul>
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 Levofloxacin. 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 RCT PN006 und zieht diese Studie für die Nutzenbewertung heran.

Die vom pU vorgelegte Studie PN006 ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Ceftolozan/Tazobactam nicht geeignet, da in dieser Studie Ceftolozan/Tazobactam nicht mit einer der Festlegung des G-BA entsprechenden patientenindividuellen antibiotischen Therapie verglichen wird.

### ***Studie PN006***

Die Studie PN006 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelt verblindete und multizentrische Phase-III-Studie zum Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam mit Levofloxacin. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen oder akuter Pyelonephritis, die während der Behandlungsphase hospitalisiert waren. Insgesamt wurden 1083 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Ceftolozan/Tazobactam (N = 543) bzw. Levofloxacin (N = 540) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Studienzentrum. Die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit komplizierter Harnwegsinfektion umfasst 116 (Ceftolozan/Tazobactam-Arm) bzw. 114 (Levofloxacin-Arm) Patientinnen und Patienten (Intention-to-treat[ITT]-Teilpopulation). Von diesen haben 70 bzw. 74 Patientinnen und Patienten mindestens 1-mal die Studienmedikation erhalten und mindestens 1 nachgewiesenen bakteriellen Erreger (microbiological modified Intention to treat [mMITT]-Teilpopulation).

Ceftolozan/Tazobactam und Levofloxacin wurden in einer Dosis von 1500 mg 3-mal täglich bzw. 750 mg 1-mal täglich jeweils intravenös verabreicht.

Der primäre Endpunkt der Studie war das mikrobiologische Ansprechen zum Zeitpunkt des Tests auf Heilung.

### ***Keine Umsetzung einer patientenindividuellen antibiotischen Therapie in der Studie PN006***

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 und der Erregersensibilität (bei Vorliegen des Antibioграмms) benannt.

In der vom pU herangezogenen Studie PN006 wurde der Wirkstoff Levofloxacin als alleiniger Komparator eingesetzt. Im Folgenden wird getrennt sowohl für die kalkulierte als auch für die

gezielte Therapie beschrieben, warum der in der Studie gewählte Komparator Levofloxacin für Patientinnen und Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen die Kriterien der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erfüllt.

*Kalkulierte Therapie: Levofloxacin ist in der vorgelegten Studie keine angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Levofloxacin stellt gemäß der S2k-Leitlinie zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen nur eine von mehreren Behandlungsoptionen für die kalkulierte Therapie bei komplizierten Harnwegsinfektionen dar. Bei der Wahl des einzusetzenden Wirkstoffs sind, entsprechend zur Festlegung des G-BA, sowohl die Erregerempfindlichkeit als auch die regionale Resistenzsituation des zu erwartenden Erregerspektrums zu berücksichtigen. Darüber hinaus ist bei den Therapieempfehlungen im zu bewertenden Anwendungsgebiet zwischen ambulant erworbenen und nosokomial erworbenen bzw. Katheter-assoziierten Harnwegsinfektionen zu unterscheiden.

Den Angaben des pU ist nicht zu entnehmen, wie hoch die Anteile der Patientinnen und Patienten mit ambulanten oder nosokomial erworbenen bzw. Katheter-assoziierten Harnwegsinfektionen sind, und ob Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, für die aufgrund der Art des Erwerbs der Infektion initial ein insbesondere gegen multiresistente Erreger wirksames Antibiotikum angezeigt war.

Den Ausführungen des pU lässt sich zudem nicht entnehmen, dass in der Studie PN006 die Resistenzsituationen in den jeweiligen Studienzentren bei der Wahl von Levofloxacin als kalkulierte Therapie zugrunde gelegt wurde.

Insgesamt ist nicht davon auszugehen, dass Levofloxacin gemessen an der Festlegung des G-BA eine geeignete kalkulierte Therapie für die in der Studie PN006 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten darstellt.

*Gezielte Therapie: Levofloxacin ist in der vorgelegten Studie keine angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Gemäß Leitlinienempfehlung soll bei Vorliegen des Antibiogramms die Umstellung auf eine gezielte Therapie mit möglichst schmalen Wirkspektrum entsprechend Erregernachweis und Erregerempfindlichkeit erfolgen. Allerdings wird nicht davon ausgegangen, dass eine Umstellung nach Vorliegen des Erregernachweises und der Erregerempfindlichkeit in der Studie PN006 entsprechend erfolgt ist. Dies wird nachfolgend begründet.

- Im Vergleichsarm der ITT-Gesamtpopulation haben 74 % der Patientinnen und Patienten ihre Studienmedikation über den gesamten Behandlungszeitraum erhalten, 25 % brachen die Behandlung mit der Studienmedikation ab. Bei 17 % der Patientinnen und Patienten erfolgte der Therapieabbruch aufgrund des Fehlens eines qualifizierenden Erregernachweises. Lediglich bei 6 Patientinnen und Patienten (1 %) wurde als Abbruchgrund eine fehlende Wirksamkeit der Medikation dokumentiert.

- Im Vergleichsarm der mMITT-Gesamtpopulation wurde bei 28 % der Patientinnen und Patienten ein gegenüber Levofloxacin resistenter gramnegativer Erreger nachgewiesen. Für diese Patientinnen und Patienten wäre nach Kenntnis der Erregerempfindlichkeit entsprechend einer patientenindividuellen antibiotischen Therapie ein Wechsel der Medikation im Vergleichsarm sinnvoll gewesen.
- Für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der ITT-Teilpopulation mit einer nachgewiesenen Infektion mit Extended-Spectrum-Beta-Lactamase(ESBL)-bildenden Enterobacterales (etwa 19 %) stellt Levofloxacin keine geeignete Therapie dar.
- Angaben zur Empfindlichkeit der isolierten Erreger gegenüber anderen Wirkstoffen, die als gezielte Therapie für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten infrage kommen, liegen nicht vor.

Insgesamt lässt sich weder ableiten, dass in der Studie PN006 eine gezielte patientenindividuelle antibiotische Therapie gemäß der Festlegung des G-BA und entsprechend zu den in Leitlinien genannten Kriterien erfolgt ist, noch dass Levofloxacin eine solche gezielte Therapie darstellt.

### *Zusammenfassung*

Der pU hat für erwachsene Patientinnen und Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber der zweckmäßigen 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 <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen	eine patientenindividuelle antibiotische Therapie <sup>b</sup> unter Berücksichtigung <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ des lokalen Erregerspektrums,</li> <li>▪ des (lokalen) Resistenzprofils,</li> <li>▪ des Risikos für Infektionen mit multiresistenten Erregern gemäß allgemein anerkanntem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse,</li> <li>▪ der Erregersensibilität (bei Vorliegen des Antibiogramms)</li> </ul>	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.</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 Patientinnen und Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen.

Entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung für die vorliegende Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ceftolozan/Tazobactam

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen	eine patientenindividuelle antibiotische Therapie <sup>b</sup> unter Berücksichtigung <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ des lokalen Erregerspektrums,</li> <li>▪ des (lokalen) Resistenzprofils,</li> <li>▪ des Risikos für Infektionen mit multiresistenten Erregern gemäß allgemein anerkanntem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse,</li> <li>▪ der Erregersensibilität (bei Vorliegen des Antibiogramms)</li> </ul>
<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 Levofloxacin. 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 für RCTs im Anwendungsgebiet keine Mindeststudiendauer definiert.

## 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 relevante Studie zum Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Gegensatz dazu zieht der pU die RCT PN006 für die Nutzenbewertung heran [2-4].

Die vom pU vorgelegte Studie PN006 ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Ceftolozan/Tazobactam nicht geeignet, da in dieser Studie Ceftolozan/Tazobactam nicht mit einer der Festlegung des G-BA entsprechenden patientenindividuellen antibiotischen Therapie verglichen wird. Im Folgenden wird die Studie PN006 beschrieben und ihre fehlende Eignung für die Nutzenbewertung näher begründet.

### **Studie PN006**

Die Studie PN006 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelt verblindete und multizentrische Phase-III-Studie zum Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam mit Levofloxacin. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen oder akuter Pyelonephritis, die während der Behandlung hospitalisiert waren. Insgesamt wurden 1083 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Ceftolozan/Tazobactam (N = 543) bzw. Levofloxacin (N = 540) randomisiert zugeteilt. Die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit komplizierter Harnwegsinfektion umfasst 116 (Ceftolozan/Tazobactam-Arm) bzw. 114 (Levofloxacin-Arm) Patientinnen und Patienten (Intention-to-treat[ITT]-Teilpopulation) und demnach etwa 21 % der gesamten Studienpopulation. Von diesen haben 70 bzw. 74 Patientinnen und Patienten mindestens 1-mal die Studienmedikation erhalten und mindestens 1 nachgewiesenen bakteriellen Erreger (microbiological-modified-Intention-to-treat[mMITT]-Teilpopulation).

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Studienzentrum. Der Großteil der Patientinnen und Patienten (etwa 75 %) wurde in osteuropäischen Studienzentren eingeschlossen.

Ceftolozan/Tazobactam wurde in einer Dosis von 1500 mg 3-mal täglich intravenös über eine Infusionsdauer von jeweils 60 Minuten gemäß Fachinformation verabreicht [5]. Levofloxacin wurde in einer Dosierung von 750 mg intravenös 1-mal täglich über 90 Minuten verabreicht. Die Verblindung wurde mittels Placebo-Infusionen aufrechterhalten.

Der primäre Endpunkt der Studie war das mikrobiologische Ansprechen zum Zeitpunkt des Tests auf Heilung.

## **Keine Umsetzung einer patientenindividuellen antibiotischen Therapie in der Studie PN006**

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 und der Erregersensibilität (bei Vorliegen des Antibiogramms) benannt.

### ***Vorgehen des pU***

In der vom pU herangezogenen Studie PN006 wurde der Wirkstoff Levofloxacin als alleiniger Komparator eingesetzt. Der pU differenziert nicht zwischen kalkulierter und gezielter Therapie. Er begründet die Eignung von Levofloxacin als patientenindividuelle antibiotische Therapie mit der Bedeutung und Häufigkeit des Einsatzes von Fluorchinolonen (und damit auch Levofloxacin) im zu untersuchenden Anwendungsgebiet. Zudem benennt der pU die Therapieempfehlungen zur parenteralen Initialtherapie für ambulant erworbene komplizierte Harnwegsinfektionen der S2k-Leitlinie zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen, die auch Fluorchinolone umfassen.

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 eines Wirkstoffs oder ggf. mehrerer Wirkstoffe unter Berücksichtigung des lokalen Erregerspektrums bzw. des lokalen Resistenzprofils erfolgen soll [6-8]. 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 der Erregerempfindlichkeit eine Umstellung auf eine gezielte Therapie mit möglichst schmalen Wirkspektrum (Deeskalation) vorgenommen werden [6-10].

Im Folgenden wird getrennt sowohl für die kalkulierte als auch für die gezielte Therapie beschrieben, warum der in der Studie gewählte Komparator Levofloxacin für Patientinnen und Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen die Kriterien der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erfüllt.

### ***Kalkulierte Therapie: Levofloxacin ist in der vorgelegten Studie keine angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie***

Levofloxacin stellt gemäß der S2k-Leitlinie [6] nur eine von mehreren Behandlungsoptionen für die kalkulierte Therapie bei komplizierten Harnwegsinfektionen dar. Bei der Wahl des einzusetzenden Wirkstoffs sind, entsprechend zur Festlegung des G-BA, sowohl die Erregerempfindlichkeit als auch die regionale Resistenzsituation des zu erwartenden Erregerspektrums zu berücksichtigen.

Darüber hinaus differenziert die S2k-Leitlinie bei den Therapieempfehlungen anhand der Art des Erwerbs der Infektionen zwischen ambulant erworbenen und nosokomial erworbenen bzw. Katheter-assoziierten Harnwegsinfektionen. Da bei Patientinnen und Patienten mit nosokomial erworbenen bzw. Katheter-assoziierten Harnwegsinfektionen vermehrt multiresistente Erreger auftreten, wird bei diesen ein Antibiotikum empfohlen, das auch gegen seltenere und multiresistente gramnegative Erreger wirksam ist [6]. Hierfür werden gemäß S2k-Leitlinie Cephalosporine der Gruppe 3b, einschließlich der Cephalosporin/Beta-Laktamase-Inhibitor(BLI)-Kombinationen Ceftolozan/Tazobactam und Ceftazidim/Avibactam, oder 4 (Cefepim), Fluorchinolone der Gruppe 2 oder 3 (z. B. Ciprofloxacin bzw. Levofloxacin; lokale *Escherichia coli*[*E. coli*]-Resistenz beachten) und Carbapeneme der Gruppe 1 (Imipenem, Meropenem) benannt. Den Angaben des pU ist nicht zu entnehmen, wie hoch die Anteile der Patientinnen und Patienten mit ambulanten oder nosokomial erworbenen bzw. Katheter-assoziierten Harnwegsinfektionen sind, und ob Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, für die aufgrund der Art des Erwerbs der Infektion initial ein insbesondere gegen multiresistente Erreger wirksames Antibiotikum angezeigt war.

Neben einer differenzierten Therapieempfehlung unter Berücksichtigung des Erwerbs der Infektionen orientiert sich diese auch an dem zu erwartenden Erregerspektrum. Bei komplizierten Harnwegsinfektionen wird gemäß S2k-Leitlinie vor allem mit *E. coli* als Erreger gerechnet. Für diesen Erreger gibt die S2k-Leitlinie spezifisch an, dass vor allem bei nosokomialen Infektionen hohe Resistenzraten den Einsatz von Fluorchinolonen in Monotherapie als kalkulierte Initialtherapie einschränken [6]. Unabhängig von der Art des Erwerbs der Infektion (ambulant oder nosokomial) ist der Fachinformation von Levofloxacin zu entnehmen, dass bei *E. coli* erworbene Resistenzen gegenüber Levofloxacin ein Problem darstellen können [11].

Die Leitlinie der European Association of Urology (EAU) rät wegen aktuell hoher Resistenzraten u. a. gegenüber Fluorchinolonen sogar allgemein von deren Gabe bei komplizierten Harnwegsinfektionen als kalkulierte Therapie ab [8]. Den Ausführungen des pU lässt sich zudem nicht entnehmen, dass in der Studie PN006 die Resistenzsituationen in den jeweiligen Studienzentren bei der Wahl von Levofloxacin als kalkulierte Therapie zugrunde gelegt wurde. Der pU adressiert die Resistenzsituation in Modul 4 C nicht.

Insgesamt ist nicht davon auszugehen, dass Levofloxacin gemessen an der Festlegung des G-BA eine geeignete kalkulierte Therapie für die in der Studie PN006 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten darstellt.

***Gezielte Therapie: Levofloxacin ist in der vorgelegten Studie 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 [6-10].

Gemäß Einschlusskriterien der Studie PN006 sollte innerhalb von 24 bzw. 36 Stunden vor der 1. Gabe der Studienmedikation (die Angabe variiert je nach Quelle [2,4,12,13]) eine Urinkultur angesetzt werden. Zur Weiterführung der antibiotischen Therapie nach Tag 3 musste ein qualifizierender Erregernachweis vorliegen. Sofern als Ergebnis der Urinkultur Resistenzen gegenüber der Studienmedikation vorlagen, konnten die Prüfärztinnen und Prüfärzte gemäß der Publikation zur Studie [2] basierend auf dem individuellen klinischen Ansprechen die Behandlung der Studienmedikation anpassen. Die Anpassung umfasste einen Therapieabbruch oder Hinzunahme von oder Ersetzen durch ein weiteres Antibiotikum. Es kann allerdings nicht davon ausgegangen werden, dass eine Umstellung nach Vorliegen des Erregernachweises und der Erregerempfindlichkeit in der Studie PN006 entsprechend erfolgt ist. Dies wird nachfolgend begründet:

- Im Vergleichsarm der ITT-Gesamtpopulation haben 399 von 540 Patientinnen und Patienten (74 %) ihre Studienmedikation über den gesamten Behandlungszeitraum erhalten, 135 der 540 Patientinnen und Patienten (25 %) brachen die Behandlung mit der Studienmedikation ab, 6 Personen haben keine Studienmedikation erhalten. Bei 93 Patientinnen und Patienten (17 %) erfolgte der Therapieabbruch aufgrund des Fehlens eines qualifizierenden Erregernachweises. Lediglich bei 6 Patientinnen und Patienten (1 %) wurde als Abbruchgrund eine fehlende Wirksamkeit der Medikation dokumentiert.
- Angaben zu Resistenzen gegenüber Levofloxacin im Vergleichsarm liegen ausschließlich für die mMITT-Gesamtpopulation vor. In deren Vergleichsarm wurde bei 104 von 367 Patientinnen und Patienten (28 %) ein gegenüber Levofloxacin resistenter gramnegativer Erreger nachgewiesen. Für diese Patientinnen und Patienten wäre nach Kenntnis der Erregerempfindlichkeit entsprechend einer patientenindividuellen antibiotischen Therapie ein Wechsel der Medikation sinnvoll gewesen. Dies war offensichtlich häufig nicht der Fall, da die Rate der Patientinnen und Patienten mit Abbruch der Studienmedikation (ausgenommen eines fehlenden Erregernachweises) sogar unterhalb der Rate der Patientinnen und Patienten mit Resistenznachweis gegenüber Levofloxacin liegt. Für die mMITT-Teilpopulation mit komplizierten Harnwegsinfektionen lag bei 64 von 144 Patientinnen und Patienten (ca. 44 %) ein levofloxacinresistenter Erreger vor (keine Differenzierung nach Studienarm und gramnegativ bzw. grampositiv).
- Zudem wurde bei 22 von 114 Patientinnen und Patienten (etwa 19 %) im Vergleichsarm der ITT-Teilpopulation Extended-Spectrum-Beta-Lactamase(ESBL)-bildende Enterobacterales nachgewiesen. Die S2k-Leitlinie empfiehlt bei Verdacht auf eine durch diese Erreger hervorgerufene komplizierte Harnwegsinfektion für die parenterale Initialtherapie ein Cephalosporin/BLI, ein Carbapenem der Gruppe 2 bzw. bei gleichzeitigem Verdacht auf Pseudomonaden ein Cephalosporin/BLI oder ein Carbapenem der Gruppe 1 [6]. Es findet sich kein Hinweis darauf, dass entsprechende Empfehlungen nicht auch für die gezielte Therapie nach Nachweis dieser Erreger gelten. Somit würde eine Gabe von Levofloxacin für Patientinnen und Patienten mit Vorliegen von ESBL-bildenden Enterobacterales keine geeignete Therapie darstellen.

- Angaben zur Empfindlichkeit der isolierten Erreger gegenüber anderen Wirkstoffen, die als gezielte Therapie für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten infrage kommen, liegen nicht vor. Der pU diskutiert nicht, inwieweit ein anderer Wirkstoff als Levofloxacin je nach Antibiotogramm vorzuziehen wäre. Den Ausführungen in Modul 4 C lässt sich nicht entnehmen, dass ein Therapiewechsel entsprechend zur Festlegung des G-BA und wie von Leitlinien auf Basis eines Antibiotogramms empfohlen in der Studie durchgeführt wurde.

Insgesamt lässt sich weder ableiten, dass in der Studie PN006 eine gezielte patientenindividuelle antibiotische Therapie gemäß der Festlegung des G-BA und entsprechend zu den in Leitlinien genannten Kriterien erfolgt ist, noch dass Levofloxacin eine solche Therapie darstellt.

### **Einschränkungen in der Studiendurchführung**

Über die fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinaus ergeben sich aus der Studiendurchführung folgende weitere Einschränkungen:

#### ***Dosierung von Levofloxacin weicht von der Zulassung ab***

Für Levofloxacin ist gemäß Zulassung eine niedrigere tägliche Dosis (500 mg) als in der Studie angezeigt [11]. Demgegenüber empfiehlt die S2k-Leitlinie im Falle einer Therapie mit Levofloxacin die in der Studie PN006 eingesetzte tägliche Dosis von 750 mg [6].

#### ***Indikation für intravenöse Gabe der Studienmedikation für die Patientinnen und Patienten unklar***

In der Studie PN006 erhielten die Patientinnen und Patienten Ceftolozan/Tazobactam und Levofloxacin ausschließlich intravenös. Während Ceftolozan/Tazobactam ausschließlich in der Darreichungsform zur intravenösen Gabe verfügbar ist, kann Levofloxacin sowohl intravenös als auch oral verabreicht werden. Die Indikation für eine initiale parenterale Antibiotika-Therapie besteht in der Regel nur bei schweren klinischen Verlaufsformen mit Allgemeinsymptomen, wie Übelkeit und Erbrechen, oder bei Verdacht auf Sepsis [6]. Als weiteres Kriterium für eine intravenöse Gabe benennt die Leitlinie der EAU die Notwendigkeit einer Hospitalisierung der Patientinnen und Patienten aufgrund von systemischen Symptomen [8].

Von den Patientinnen und Patienten der mMITT-Teilpopulation lag bei 19 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (27 %) und 9 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (12 %) zu Studienbeginn Übelkeit oder Erbrechen vor. Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten der ITT-Teilpopulation liegen hierzu nicht vor. 1 Patientin oder 1 Patient der ITT-Teilpopulation wies zu Studienbeginn eine Bakteriämie auf. Für diese Patientinnen und Patienten lag dementsprechend eine Indikation für eine intravenöse Gabe der Studienmedikation vor.

Eine Einschätzung des Schweregrads der Erkrankung der gesamten Patientenpopulation mit komplizierten Harnwegsinfektionen zu Studienbeginn ist aufgrund fehlender Informationen nicht möglich. Zwar waren die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten während der Behandlung hospitalisiert. Es ist allerdings unklar, ob die stationäre Behandlung aufgrund der intravenösen Gabe der Studienmedikation erfolgte oder aufgrund der vorliegenden Symptomatik notwendig war. In den Einschlusskriterien der Studie PN006 ist lediglich beschrieben, dass eine intravenöse antibiotische Therapie für die Behandlung der vermuteten komplizierten Harnwegsinfektion erforderlich sein musste. Weitere Kriterien für die Indikation einer intravenösen Therapie wurden nicht benannt, sodass offen bleibt, ob diese Anforderlichkeit auch im deutschen Versorgungskontext bestanden hätte.

### **2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber der zweckmäßigen 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 C 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 C Abschnitt 4.3.2.3 [12] eine als Kresken 2019 bezeichnete Untersuchung zur Beurteilung der Resistenzsituation 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 stammen 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) [14] (3MRGN bzw. 4MRGN), carbapenemresistente *Pseudomonas 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 [15,16]. 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 [6-8]. 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 [17,18].
- 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 Harnwegsinfektionen“). 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 <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen	eine patientenindividuelle antibiotische Therapie <sup>b</sup> unter Berücksichtigung <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ des lokalen Erregerspektrums,</li> <li>▪ des (lokalen) Resistenzprofils,</li> <li>▪ des Risikos für Infektionen mit multiresistenten Erregern gemäß allgemein anerkanntem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse,</li> <li>▪ der Erregersensibilität (bei Vorliegen des Antibiogramms)</li> </ul>	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 vorgelegte RCT zum Nachweis einer Gleichwertigkeit der Therapieoptionen Ceftolozan/Tazobactam und Levofloxacin 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 C, Abschnitt 3.2)**

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

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Erkrankung der komplizierten Harnwegsinfektionen stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation von Ceftolozan/Tazobactam besteht die Zielpopulation aus Erwachsenen mit komplizierten Harnwegsinfektionen [5].

Der pU charakterisiert davon abweichend die Zielpopulation als Patientinnen und Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen, die ein hohes Risiko für Infektionen mit gramnegativen multiresistenten Erreger haben. Zu diesen gehören laut pU vor allem ESBL-bildende Enterobacterales und multiresistente *Pseudomonas aeruginosa*.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU besteht ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf zur Behandlung von komplizierten Harnwegsinfektionen 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 [19].

##### **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 1 Patient mehrere Fälle innerhalb eines Jahres darstellen kann.

Der pU bestimmt die Anzahl der Fälle in der Zielpopulation anhand einer von ihm in Auftrag gegebenen Analyse von Krankenkassendaten der Deutschen Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) der Gesundheitsforen [20].

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 Harnwegsinfektionen**

Der pU gibt an, dass er unter Berücksichtigung der folgenden ICD-10-Codes als stationäre Haupt- oder Nebendiagnose zunächst für das Jahr 2017 eine Gesamtzahl von 761 266 Fällen der Harnwegsinfektionen ermittelt:

- N30.0 Akute Zystitis,
- N34.1 Unspezifische Urethritis und
- N39.0 Harnwegsinfektion, Lokalisation nicht näher bezeichnet.

Die Gesamtzahl der Fälle mit Harnwegsinfektionen enthalten laut pU sowohl solche mit eindeutiger Diagnose (757 899 Fälle) als auch solche mit 2 oder mehr verschiedenen Diagnosen (Mischgruppe mit 3367 Fällen) [20].

Der pU weist darauf hin, dass sich anhand der ICD-Codes nicht ergibt, ob es sich um komplizierte Harnwegsinfektionen handelt. Dargestellt seien entsprechend alle bakteriellen Harnwegsinfektionen.

### **Schritt 2) Weitere Eingrenzung der Anzahl der Fälle der Harnwegsinfektionen**

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 431 567 Fälle mit mindestens einem zusätzlichen Ereignis [20].

### **Schritt 3) Anzahl der Fälle mit Harnwegsinfektionen mit multiresistenten gramnegativen Erregern (3MRGN oder 4MRGN)**

In einem nächsten Schritt ermittelt der pU ausgehend von den 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) aufweisen [14] mithilfe folgender Zusatzkodierungen:

- U81.20! *Escherichia coli* mit Multiresistenz 3MRGN
- U81.21! *Klebsiella pneumoniae* mit Multiresistenz 3MRGN
- U81.27! *Proteus mirabilis* mit Multiresistenz 3MRGN
- U81.30! *Pseudomonas aeruginosa* mit Multiresistenz 3MRGN
- U81.40! *Escherichia coli* mit Multiresistenz 4MRGN
- U81.41! *Klebsiella pneumoniae* mit Multiresistenz 4MRGN
- U81.47! *Proteus mirabilis* mit Multiresistenz 4MRGN
- U81.50! *Pseudomonas aeruginosa* mit Multiresistenz 4MRGN [20].

Es ergeben sich laut pU 36 776 Fälle mit Harnwegsinfektionen mit multiresistenten gramnegativen Erregern (3MRGN oder 4MRGN) [20].

### **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 ausschließlich die Zusatzkodierungen B96.2! und / oder B96.5! zugrunde. Der pU ermittelt für diese Fallzahlen eine mittlere jährliche Wachstumsrate von 3,46 %. Diese überträgt er auf die 36 776 Fälle des Jahres 2017 in der GKV und schätzt somit eine Anzahl von 40 729 Fällen für das Jahr 2020 in der GKV [20].

## **Bewertung des Vorgehens des pU**

Ausgangspunkt für die Bewertung stellen ausschließlich die Informationen aus Modul 3 C 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.

Es ist darauf hinzuweisen, dass der pU durch die herangezogenen ICD-Codes keine Fälle mit akuter Pyelonephritis für das zu betrachtende Anwendungsgebiet einer komplizierten Harnwegsinfektion berücksichtigt. Laut Leitlinie könnten jedoch neben den Infektionen in bestimmten Risiko- und Altersgruppen auch die oberen Harnwegsinfektionen (Pyelonephritiden) mit zu den komplizierten Harnwegsinfektionen gerechnet werden [21]. Das Vorgehen des pU ist dennoch nachvollziehbar, da die akute Pyelonephritis als separates Anwendungsgebiet in der Fachinformation ausgewiesen ist.

Die vom pU hergeleitete Zielpopulation deckt die Zielpopulation des Anwendungsgebiets laut Fachinformation nur teilweise ab [5]. Gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation von Ceftolozan/Tazobactam besteht die Zielpopulation aus Erwachsenen mit einer komplizierten Harnwegsinfektion. Der pU charakterisiert die Zielpopulation hingegen als Patientinnen und Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen, die ein hohes Risiko für Infektionen mit gramnegativen multiresistenten Erregern haben. In diesem Zusammenhang nennt er unter anderem multiresistente *Pseudomonas aeruginosa*.

Gegen *Pseudomonas aeruginosa* ist die Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam bei komplizierten Harnwegsinfektionen in klinischen Studien laut Fachinformation nicht nachgewiesen.

Der pU nimmt eine Einschränkung der Patientinnen und Patienten mit komplizierter Harnwegsinfektion vor, bei denen unter anderem bestimmte Erreger und Resistenzen nachgewiesen werden. Für die Zielpopulation vernachlässigt er unter anderem Patientinnen und Patienten mit einer komplizierten Harnwegsinfektion [5], 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 zum einen keine unspezifischen ICD-Codes wie z. B. N30.9 Zystitis, nicht näher bezeichnet. Unter diesen Codes könnten Fälle mit komplizierter Harnwegsinfektion vermutet werden. Auch unter dem Code T83.5 Infektion

und entzündliche Reaktion durch Prothese, Implantat oder Transplantat im Harntrakt könnten sich relevante Fälle verbergen.

- Laut den Angaben in Modul 3 C 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 Harnwegsinfektionen nicht nachvollziehbar.
- Die vom pU in Schritt 2 und 3 herangezogenen Codes zur Selektion von Fällen mit speziellen Erregern, beinhalten auch solche, die nicht seiner Definition der Zielpopulation entsprechen. So sind beispielsweise im Code B96.5! die Erreger *Acinetobacter*, *Burkholderia* und *Stenotrophomonas* enthalten.
- Der pU verwendet zur Bestimmung der Fälle einen Datensatz aus dem Jahr 2017. Vereinzelt ICD-Codes stammen jedoch aus einer aktuelleren ICD-10-Version, z. B. ICD-U69.0-! Hier besteht Unsicherheit, ob die korrekten Fälle bestimmt wurden.
- Der pU erfasst die komplizierte Form der Harnwegsinfektionen über das Vorliegen der Klassifizierung 3MRGN oder 4 MRGN, siehe Schritt 3. Eine komplizierte Harnwegsinfektionen ist definiert als eine Infektion der Harnwege, die assoziiert ist mit einer morphologischen, funktionellen oder metabolischen Anomalie, die zur Störung der Nierenfunktion, zur Beeinträchtigung des Harntransportes und zur Störung lokaler sowie systemischer Abwehrmechanismen führt [6]. Ein Zusammenhang einer komplizierten Harnwegsinfektionen 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 3,46 % für die Jahre 2021 bis 2025 zwischen 42 139 und 48 283 Fälle in der GKV.

#### **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 C, Abschnitt 3.3)

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

- |                           |                        |                  |
|---------------------------|------------------------|------------------|
| ▪ Doxycyclin              | ▪ Ceftazidim           | ▪ Gentamicin     |
| ▪ Tetracyclin             | ▪ Ceftriaxon           | ▪ Amikacin       |
| ▪ Ampicillin              | ▪ Cefixim              | ▪ Ofloxacin      |
| ▪ Amoxicillin             | ▪ Cefpodoxim           | ▪ Ciprofloxacin  |
| ▪ Piperacillin            | ▪ Ceftazidim/Avibactam | ▪ Norfloxacin    |
| ▪ Sultamicillin           | ▪ Cefepim              | ▪ Levofloxacin   |
| ▪ Piperacillin/Tazobactam | ▪ Meropenem            | ▪ Teicoplanin    |
| ▪ Ampicillin/Sulbactam    | ▪ Imipenem/Cilastatin  | ▪ Colistin       |
| ▪ Cefadroxil              | ▪ Cotrimoxazol         | ▪ Nitrofurantoin |
| ▪ Cefuroxim               | ▪ Roxithromycin        | ▪ Fosfomycin     |
| ▪ Cefotaxim               | ▪ Tobramycin           |                  |

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

- Amoxicillin/Clavulansäure (sowohl Injektions- bzw. Infusionslösung als auch Filmtabletten und Suspension)
- Cefepim
- Cefotaxim
- Ceftazidim
- Ceftazidim/Avibactam

- Ceftriaxon
- Ciprofloxacin (sowohl Infusionslösung als auch Filmtabletten und Suspension)
- Ertapenem
- Imipenem/Cilastatin
- Levofloxacin (sowohl Infusionslösung als auch Filmtabletten)
- Meropenem
- Piperacillin/Tazobactam

Die Angaben des pU zu Amoxicillin/Clavulansäure und Ertapenem werden nicht dargestellt und nicht bewertet, da sich diese Wirkstoffe nicht in der obigen Auflistung des G-BA 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 C des Dossiers für die oben genannten Wirkstoffe sowie öffentlich zugängliche Quellen dar.

Während die Fachinformation zu Ciprofloxacin Filmtabletten [22] explizit die Behandlung von komplizierten Harnwegsinfektionen ausweist, lassen sich der Fachinformation zu Ciprofloxacin Infusionslösung [23] Angaben für die Behandlung einer akuten Pyelonephritis entnehmen. Diese Angaben nutzt der pU, um die Behandlungsdauer und den Verbrauch auszuweisen.

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 [5,22-28]. Der pU geht von 1 Behandlungszyklus pro Fall pro Jahr aus.

Die Angaben des pU zu Ciprofloxacin Infusionslösung entsprechen der Fachinformation zur Behandlung einer akuten Pyelonephritis [23]. Gemäß Fachinformation beträgt die Behandlungsdauer 7 bis 21 Tage, wobei diese „unter einigen bestimmten Umständen über 21 Tage hinaus verlängert werden (wie Abszesse)“ [23] kann. Der pU setzt für die Behandlung einer komplizierter Harnwegsinfektionen eine Behandlungsdauer von 7 bis 21 Tagen an.

Die Angaben des pU zu Ciprofloxacin Filmtabletten entsprechen der Fachinformation zur Behandlung einer komplizierten Zystitis und unkomplizierten akuten Pyelonephritis [22]. Der pU zieht die gemäß Fachinformation angegebene Behandlungsdauer von 7 Tagen [22] heran.

Der Fachinformation von Cefepim [24] ist eine übliche Behandlungsdauer von 7 bis 10 Tagen für sämtliche Infektionskrankheiten zu entnehmen. Weiter heißt es: „Im Allgemeinen sollte Cefepim [...] nicht kürzer als 7 Tage oder länger als 14 Tage pro Behandlung angewendet werden“ [24]. Der pU legt eine Behandlungsdauer von 7 bis 14 Tagen zugrunde.

Der pU gibt korrekt an, dass die Fachinformationen von Cefotaxim [29], Ceftazidim [30], Ceftriaxon [31], Imipenem/Cilastatin [32] und Meropenem [33] keine Angabe zur Behandlungsdauer enthalten. Er setzt eine Behandlungsdauer von je 7 bis 14 Tagen an, was gemäß einer vom pU herangezogenen Übersichtsarbeit [34] der evaluierten Zeitspanne der meisten klinischen Studien entspricht. Auch die Leitlinie der EAU empfiehlt eine übliche Behandlungsdauer von 7 bis 14 Tagen bei komplizierten Infektionen des Urogenitaltraktes [8].

Gemäß Fachinformation kann eine intravenöse Initialbehandlung mit Levofloxacin in Abhängigkeit des Zustandes der Patientin bzw. des Patienten normalerweise 2 bis 4 Tage nach Behandlungsbeginn auf eine orale Darreichungsform umgestellt werden [26]. Bei der Behandlung mit Ciprofloxacin kann bei klinischer Indikation und nach Maßgabe des behandelnden Arztes ebenfalls eine Umstellung von einer zunächst intravenösen auf eine orale Therapie erfolgen [23].

### 3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen den Fachinformationen. Dabei lassen sich einigen Fachinformationen spezifische Dosierungen für die zu betrachtende Indikationen entnehmen [5,22-28,30,31,33], anderen Fachinformationen lediglich übliche Dosierungen, die mehrere Indikationen umfassen [29,32].

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.

Der Fachinformation von Cefotaxim [29] ist für die zu betrachtende Indikation keine spezifische Dosierung zu entnehmen. Der pU zieht die unter anderem in Abhängigkeit des Erregers oder Erreger empfohlene Tagesdosis von 2 g bis 12 g heran.

Der Fachinformation von Ciprofloxacin [22,23] ist keine spezifische Dosierung für komplizierte Harnwegsinfektionen zu entnehmen. Für Ciprofloxacin Infusionslösung übernimmt der pU die in der Fachinformation [23] angegebene Dosis von 400 mg 2- bis 3-mal täglich zur Behandlung einer akuten Pyelonephritis. Für Ciprofloxacin Filmtabletten zieht der

pU die in der Fachinformation [22] angegebene Dosis von 500 mg 2-mal täglich zur Behandlung einer unkomplizierten akuten Pyelonephritis heran.

Die Fachinformation von Meropenem [33] empfiehlt eine Dosierung von 500 mg oder 1 g alle 8 Stunden bei komplizierten Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege. 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“ [33]. Der pU legt eine Dosierungsspanne von 500 mg bis 2 g alle 8 Stunden zugrunde.

### **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 mit Ausnahme von Ciprofloxacin Filmpillen 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 sowie 500 mg anstelle von 250 mg für Levofloxacin Filmpillen ebenfalls möglich. Für Cefotaxim und einer Dosis pro Gabe von 3 g (Obergrenze der vom pU angegebenen Spanne) ist unter dem Kriterium der Zweckmäßigkeit die Kombination der Wirkstärken 2 g + 1 g anstelle von 3 Gaben je 1 g ebenfalls möglich. Unter dem Kriterium der Zweckmäßigkeit ist das Heranziehen einer höheren Wirkstärke von 2 g anstelle von 1 g für die Obergrenze von Ceftazidim ebenfalls möglich.

Für Ciprofloxacin Filmpillen 500 mg steht eine geringfügig wirtschaftlichere Packungsgröße (28 Stück) als die vom pU veranschlagte (10 Stück) zur Verfügung.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU setzt für Ceftolozan/Tazobactam und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, da den Fachinformationen [5,22-33] 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 vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Fall beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.

Der pU gibt für Ceftolozan/Tazobactam Jahrestherapiekosten in Höhe von 2286,59 € pro Fall an. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten von Ceftolozan/Tazobactam sind plausibel.

Die Arzneimittelkosten für Ciprofloxacin Filmtabletten stellen eine geringfügige Überschätzung dar, da eine wirtschaftlichere Packungsgröße als die vom pU veranschlagte zur Verfügung steht (siehe Abschnitt 3.2.3). Die übrigen vom pU angegebenen Arzneimittelkosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind plausibel.

Unter der Begründung der stationären Verabreichung fallen laut pU keine 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 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 [5] 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 [5]. Der pU nimmt eine Einschränkung der Patientinnen und

Patienten mit Harnwegsinfektionen vor, bei denen unter anderem bestimmte Erreger und Resistenzen nachgewiesen werden. Für die Zielpopulation vernachlässigt er unter anderem Patientinnen und Patienten mit einer komplizierten Harnwegsinfektion [5], 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 Arzneimittelkosten für Ciprofloxacin Filmtabletten stellen eine geringfügige Überschätzung dar, da eine wirtschaftlichere Packungsgröße als die vom pU veranschlagte zur Verfügung steht. Die übrigen vom pU angegebenen Arzneimittelkosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind plausibel.

Unter der Begründung der stationären Verabreichung fallen laut pU keine 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 Harnwegsinfektionen.

### 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 <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen	eine patientenindividuelle antibiotische Therapie <sup>b</sup> unter Berücksichtigung <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ des lokalen Erregerspektrums,</li> <li>▪ des (lokalen) Resistenzprofils,</li> <li>▪ des Risikos für Infektionen mit multiresistenten Erregern gemäß allgemein anerkanntem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse,</li> <li>▪ der Erregersensibilität (bei Vorliegen des Antibiogramms)</li> </ul>	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 <sup>a</sup>	Kommentar
Ceftolozan/Tazobactam	erwachsene Patientinnen und Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen	40 729	Der pU leitet die Zielpopulation über die Anzahl von Fällen pro Jahr ab. 1 Patientin oder 1 Patient kann mehrere Fälle innerhalb eines Jahres darstellen. Die vom pU hergeleitete Zielpopulation deckt die Zielpopulation des Anwendungsgebiets laut Fachinformation nur teilweise ab [5]. Der pU nimmt eine zu große Einschränkung der Patientinnen und Patienten mit Harnwegsinfektionen vor. Dabei vernachlässigt er unter anderem Patientinnen und Patienten mit einer komplizierten Harnwegsinfektion [5], 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 Harnwegsinfektionen	2286,59 <sup>b</sup>	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 sind plausibel. Die Arzneimittelkosten für Ciprofloxacin Filmtabletten stellen eine geringfügige Überschätzung dar, da eine wirtschaftlichere Packungsgröße als die vom pU veranschlagte zur Verfügung steht. Die übrigen vom pU angegebenen Arzneimittelkosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind plausibel. Unter der Begründung der stationären Verabreichung fallen laut pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.
Levofloxacin Filmtabletten / Infusionslösung		2,24–266,56 <sup>b, c</sup>	
Ciprofloxacin Filmtabletten / Infusionslösung		3,58–887,92 <sup>b, c</sup>	
Cefepim		396,17–792,34 <sup>b</sup>	
Cefotaxim		101,86–1222,37 <sup>b</sup>	
Ceftazidim		85,76–514,58 <sup>b</sup>	
Ceftazidim/Avibactam		2052,75–4105,50 <sup>b</sup>	
Ceftriaxon		56,97–213,08 <sup>b</sup>	
Imipenem/Cilastatin		437,00–1747,98 <sup>b</sup>	
Meropenem		373,84–2704,04 <sup>b</sup>	
Piperacillin/Tazobactam		276,15–773,22 <sup>b</sup>	
<p>a. Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten.  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. 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 &gt; 50 ml/min

Art der Infektion	Dosis	Anwendungshäufigkeit	Infusionsdauer	Behandlungsdauer
Komplizierte intraabdominelle Infektion <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	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) <sup>a</sup>	Komplizierte intraabdominelle Infektionen, komplizierte Harnwegsinfektionen und akute Pyelonephritis <sup>b</sup>	Im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziiertes Pneumonie <sup>b</sup>
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).

a: Die CrCL wurde nach der Cockcroft-Gault-Formel geschätzt.

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.

CrCL: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance)

*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. Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen JN, Yuan G, Darouiche RO. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet* 2015; 385(9981): 1949-1956.
3. 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](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/zerbaxa-epar-public-assessment-report_en.pdf).
4. 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](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/206829Orig1s000MedR.pdf).
5. MSD. Zerbaxa: Fachinformation [online]. 08.2019 [Zugriff: 25.03.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. 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](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-006l_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08.pdf).
7. 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/020-013l\\_S3\\_Nosokomiale\\_Pneumonie\\_Erwachsener\\_2017-11.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-013l_S3_Nosokomiale_Pneumonie_Erwachsener_2017-11.pdf).
8. 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>.
9. 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/092-001l\\_S3\\_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus\\_2019-04.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-001l_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2019-04.pdf).

10. 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).
11. Sanofi-Aventis Deutschland. Fachinformation Tavanic 5 mg/ml Infusionslösung: Stand November 2019 [online]. URL: <https://www.lauer-fischer.de>.
12. MSD Sharp & Dohme. Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 C; Behandlung von Erwachsenen mit komplizierten Harnwegsinfektionen; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen; Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/538/>].
13. Cubist Pharmaceuticals. Study comparing the safety and efficacy of intravenous CXA-201 and intravenous levofloxacin in complicated urinary tract infection, including pyelonephritis [online]. 25.10.2018. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01345929>.
14. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2012; 55: 1311-1354.
15. 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>.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. World Health Organization. The 2019 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use [online]. URL: [https://www.who.int/medicines/news/2019/WHO\\_releases2019AWaRe\\_classification\\_antibiotics/en/](https://www.who.int/medicines/news/2019/WHO_releases2019AWaRe_classification_antibiotics/en/).
20. Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung. Analyse zur Prävalenz nosokomialer Infektionen: 2019.
21. Schmiemann G, Gebhardt K, Hummers E. Brennen beim Wasserlassen [online]. URL: [https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-001\\_Brennen%20beim%20Wasserlassen/053-0011\\_Brennen%20Wasserlassen\\_Langversion\\_29-08-18.pdf](https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-001_Brennen%20beim%20Wasserlassen/053-0011_Brennen%20Wasserlassen_Langversion_29-08-18.pdf).

22. Stadapharm. Fachinformation Ciprofloxacin STADA 100/250/500/750 mg Filmtabletten: Stand September 2019 [online]. URL: <https://www.lauer-fischer.de>.
23. 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>.
24. Rotexmedica. Fachinformation Cefepim Rotexmedica 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung; Stand Juli 2016 [online]. URL: <https://www.lauer-fischer.de>.
25. Pfizer Pharma. Fachinformation Zavicefta 2 g/0,5 g: Stand Juli 2018 [online]. URL: <https://www.lauer-fischer.de>.
26. Dr Friedrich Eberth Arzneimittel. Fachinformation Levofloxacin Dr. Eberth 5 mg/ml Infusionslösung; Stand August 2019. 2019.
27. A Pharma. Fachinformation Levofloxacin: 1 A Pharma Filmtabletten; Stand August 2019 [online]. URL: <https://www.lauer-fischer.de>.
28. Puren Pharma. Fachinformation Piperacillin/Tazobactam PUREN 4 g/0,5 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand Dezember 2018. 2018.
29. Fresenius Kabi Deutschland. Fachinformation Cefotaxim Fresenius 0,5 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Stand Januar 2019 [online]. URL: <https://www.lauer-fischer.de>.
30. Hikma Pharma. Fachinformation Ceftazidim Hikma 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Ceftazidim Hikma 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; Ceftazidim Hikma 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; Stand Februar 2017. 2017.
31. Fresenius Kabi Deutschland. Fachinformation Ceftriaxon Kabi 0,5 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Stand Mai 2019 [online]. URL: <https://www.lauer-fischer.de>.
32. 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>.
33. Fresenius Kabi Deutschland. Fachinformation Meropenem Kabi 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung; Meropenem Kabi 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung; Stand Dezember 2017 [online]. URL: <https://www.lauer-fischer.de>.
34. Pallett A, Hand K. Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant Gram-negative bacteria. J Antimicrob Chemother 2010; 65(suppl 3): iii25-iii33.