

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 11.03.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	8
1.1 Administrative Informationen	9
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	10
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	13
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	15
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	22
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	51
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	58
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	68

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	9
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	9
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	10
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-8: Übersicht über die Darstellung der Ergebnisse zum Zusatznutzen	24
Tabelle 1-9: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (Anwendungsgebiet A)	25
Tabelle 1-10: Übersicht der Ergebnisse der Studie PN008 die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden	27
Tabelle 1-11: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (Anwendungsgebiet B)	31
Tabelle 1-12: Übersicht der Ergebnisse aus der Meta-Analyse der Studien PN012 und PN003 die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.....	34
Tabelle 1-13: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (Anwendungsgebiet C)	37
Tabelle 1-14: Übersicht der Ergebnisse der Studie PN006 (Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen) die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden	40
Tabelle 1-15: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (Anwendungsgebiet D)	42
Tabelle 1-16: Übersicht der Ergebnisse der Studie PN006 (Patienten mit akuter Pyelonephritis) die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden	45
Tabelle 1-17: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	47
Tabelle 1-18: Zusammenfassung der Ableitung des Zusatznutzens (alle Anwendungsgebiete).....	50
Tabelle 1-19: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	56
Tabelle 1-20: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	57
Tabelle 1-21: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	58
Tabelle 1-22: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	59

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-23: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	60
Tabelle 1-24: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	60
Tabelle 1-25: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	61
Tabelle 1-26: Intravenöse Dosis von Zerbaxa [®] je nach Art der Infektion bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 50 ml/min.....	68
Tabelle 1-27: Empfohlene intravenöse Dosierungsschemata für Zerbaxa [®] bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min	69

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Übersicht zur Ableitung des Zusatznutzens AWG: Anwendungsgebiet	49

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3MRGN	Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen drei der vier Antibiotikagruppen
4MRGN	Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotikagruppen
A. baumannii	Acinetobacter baumannii
ABS	Antibiotic Stewardship
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AmpC	Ambler Klasse C Beta-Laktamase
APACHE II Score	Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation Score
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AVS	Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance
AWaRe	Access, Watch and Reserve
AWG	Anwendungsgebiet
BLI	Beta-Laktamase-Inhibitor(en)
C. freundii	Citrobacter freundii
C. koseri	Citrobacter koseri
CE	Clinically Evaluable (klinisch evaluierbar)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CIA	Critically important antimicrobials (kritisch wichtige antimikrobielle Substanzen)
cIAI	Complicated intraabdominell infections (komplizierte intraabdominelle Infektionen)
cLUTI	Complicated lower urinary tract infections (komplizierte untere Harnwegsinfektion)
cUTI	Complicated urinary tract infections (komplizierte Harnwegsinfektionen)
D28	Tag 28
DAGT	Direct antiglobulin test (direkter Antiglobulintest)
DDD	Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
E. aerogenes	Enterobacter aerogenes
E. cloacae	Enterobacter cloacae
E. coli	Escherichia coli
EMA	European Medicines Agency (Europäische Zulassungsbehörde)
EPAR	European Public Assessment Report (Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht)
ESBL	Extended Spectrum Beta-Lactamase (Breitspektrum-Beta-Lactamase)
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPIU	Global prevalence of infections in urology
H. influenzae	Haemophilus influenzae
HAP	Hospital-Acquired Pneumonia (im Krankenhaus erworbene Pneumonie)
HWI	Harnwegsinfektion(en)
IAI	Intraabdominelle Infektionen
ITT	Intention to Treat
K. aerogenes	Klebsiella aerogenes
K. oxytoca	Klebsiella oxytoca
K. pneumoniae	Klebsiella pneumoniae
KI	Konfidenzintervall
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
M. morganii	Morganella morganii
ME	Mikrobiologisch evaluierbar
MHK	Minimale Hemmkonzentration
mITT	Modifizierte Intention to Treat Population (PN006, PN012)/ Mikrobiologische Intention to Treat Population (PN003, PN008)
mMITT	Modifizierte, Mikrobiologische Intention to Treat Population
M morganii	Morganella morganii
MRE	Multiresistenter Erreger
MRGN	Multiresistente gramnegative Erreger
MSD	Merck Sharp & Dohme GmbH

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
NRZ	Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
P. mirabilis	Proteus mirabilis
P. vulgaris	Proteus vulgaris
PBP	Penicillin-bindende Proteine
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.
PPS	Punktprävalenzstudie
PT	Preferred Term
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
S. liquefacians	Serratia liquefacians
S. marcescens	Serratia marcescens
S2k-Leitlinie	Leitlinie, bei der eine formale Konsensfindung stattgefunden hat
S3-Leitlinie	Leitlinie, die eine evidenzbasierte Entwicklung durchlaufen hat
SGB	Sozialgesetzbuch
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
spp.	Species pluralis
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
TOC	Test-of-Cure (Test auf Heilung)
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
VAP	Ventilator-associated Pneumonia (beatmungsassoziierte Pneumonie)
VerfO	Verfahrensordnung
vHAP	Ventilated Hospital-Acquired Pneumonia (beatmungspflichtige, im Krankenhaus erworbene Pneumonie)
VNP	Ventilated Nosocomial Pneumonia (beatmungsassoziierte nosokomiale Pneumonie)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	MSD SHARP & DOHME GMBH
Anschrift:	Lindenplatz 1 85540 Haar

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Anja Brüninghoff
Position:	Director Market Access Hospital, Specialty & Immunology
Adresse:	Lindenplatz 1 85540 Haar
Telefon:	+ 49 89 4561 1308
Fax:	-
E-Mail:	anja.brueeninghoff@msd.de

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Merck Sharp & Dohme B.V.
Anschrift:	Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ceftolozan/Tazobactam
Handelsname:	Zerbaxa®
ATC-Code:	J01DI54

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®) ist die Kombination aus dem neuen und Pseudomonas-wirksamen Cephalosporin Ceftolozan und dem Beta-Laktamase-Inhibitor (BLI) Tazobactam. Zerbaxa® ist damit das erste zugelassene Präparat, bei dem ein Wirkstoff aus der Gruppe der Cephalosporine mit einem BLI kombiniert wird.

Ceftolozan hemmt bakterielle Penicillin-bindende Proteine (PBP) und wirkt bakterizid, indem es die Quervernetzung der Zellwandbestandteile und somit die bakterielle Zellwandsynthese beeinträchtigt. Die chemische Struktur von Ceftolozan ähnelt der des gegen Pseudomonas hoch wirksamen Ceftazidims. Der Unterschied zwischen den beiden Cephalosporinen liegt in einer durch einen Pyrazolring modifizierten Seitenkette, wodurch die Aktivität gegenüber Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa) maßgeblich gesteigert wird. Es resultiert eine Stabilität von Ceftolozan gegenüber häufigen P. aeruginosa-Resistenzmechanismen, einschließlich dem Verlust der äußeren Membranproteine, chromosomaler Ambler Klasse C Beta-Laktamasen (AmpC) und der Überregulation von Effluxpumpen (MexXY, MexAB), sodass Ceftolozan auch gegenüber der Mehrzahl multiresistenter P. aeruginosa-Stämme aktiv ist.

Durch die Kombination mit dem BLI Tazobactam wird dieses Wirkspektrum erweitert und umfasst auch Breitspektrum-Beta-Lactamase (Extended Spectrum Beta-Lactamase, ESBL)-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

produzierende Enterobacteriales Species pluralis (spp.)¹ wie *Escherichia coli* (*E. coli*) und *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*).

Die gezielte Weiterentwicklung des Ceftazidim hin zu einem erweiterten Aktivitätsspektrum gegenüber gramnegativen Erregern, insbesondere *Pseudomonas*, führte dazu, dass für Ceftolozan durch die Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) eine neue Gruppe an Cephalosporinen (Gruppe 3c) mit einer sehr guten *Pseudomonas*-Wirksamkeit definiert wurde. Laut Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) haben folgende Erreger höchste Priorität für die Erforschung und Entwicklung neuer Antibiotika:

- *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*), Carbapenem-resistent
- *P. aeruginosa*, Carbapenem-resistent
- Enterobacterales, Carbapenem-resistent, ESBL-produzierend.

Da im deutsch-sprachigen Raum Carbapenem-resistente Enterobacteriales bisher selten auftreten, kommt den ESBL-produzierenden Enterobacteriales entgegen des weltweiten Trends eine höhere Bedeutung zu.

Das Wirkspektrum von Ceftolozan/Tazobactam richtet sich somit explizit gegen zwei der drei gramnegativen Erreger, die laut WHO bezüglich Forschung und Entwicklung neuer Antibiotika höchste Priorität haben.

Ceftolozan/Tazobactam gehört damit zu einer der wenigen verfügbaren Substanzklassen zur Behandlung schwerer bakterieller Infektionen. und wurde von der WHO in die Access, Watch and Reserve (AWaRe) Reserve Group, eingestuft. Damit wird der Reservestatus von Ceftolozan/Tazobactam de facto bestätigt.

Diese Liste der WHO soll den Ländern weltweit als Grundlage zur Priorisierung der Entwicklung von Risk-Management Strategien für kritisch wichtige antimikrobielle Substanzen (Critically important antibiotics, CIA) (und damit auch Ceftolozan/Tazobactam) dienen. Sie hat zum Ziel, eine Resistenzentwicklung zu verhindern und damit die Wirksamkeit dieser Antibiotika in der Humanmedizin zu erhalten. Zu diesen Strategien gehört auch die Entwicklung eines Risk Management Planes zum restriktiven Einsatz dieser Antibiotika.

¹ Im Dokument wird durchgängig von Enterobacteriales gesprochen, auch für den Fall, dass die zitierte Primärquelle von Enterobacteriaceae spricht. Dies hat folgenden Hintergrund: 2016 wurden aus der ursprünglichen taxonomischen Familie Enterobacteriaceae mehrere Gattungen herausgelöst und neuen Familien zugeordnet. So gehören die Gattungen *Morganella* und *Proteus* nicht weiter zur Familie der Enterobacteriaceae, sondern zur neu gegründeten Familie *Morganellaceae*. Die ebenfalls neu gegründete Ordnung der Enterobacterales umfasst sowohl die Enterobacteriaceae, *Morganellaceae* und weitere taxonomische Familien. Korrekterweise wird Enterobacteriales nun verwendet, um alle ursprünglichen Mitglieder der Familie der Enterobacteriaceae einzuschließen. Auch diejenigen, die seit der Reorganisation 2016 nicht mehr zur Familie der Enterobacteriaceae gehören (Adelou 2016).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dies wird in Deutschland in der Leitlinie, die eine evidenzbasierte Entwicklung durchlaufen hat (S3-Leitlinie) „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ aufgegriffen. Sie schlägt Kernstrategien vor, wie die Qualität der Verordnung von Antiinfektiva bzgl. Auswahl der Substanzen, Dosierung, Applikation und Anwendungsdauer kontinuierlich verbessert werden kann. So empfiehlt die S3-Leitlinie als eine der Kernstrategien die Anwendung lokaler Behandlungsleitlinien/-pfade, Antiinfektiva-Hauslisten sowie spezieller Sonderrezept-, Freigaberegelungen bzw. Anwendungsbeschränkungen.

Die Empfehlungen der nationalen medizinischen Behandlungsleitlinien stehen im Einklang mit den Anforderungen an ABS (Antibiotic Stewardship) in Deutschland. Sie weisen grundsätzlich darauf hin, dass die lokale Resistenzsituation berücksichtigt und eine Deeskalation sowie Verkürzung der Behandlung erfolgen soll, wenn mikrobiologische Befunde vorliegen und eine klinische Besserung eingetreten ist. Durch die Reduktion der Therapiebreite und damit der Antibiotikalast soll die Resistenzentwicklung durch eine Minimierung des Selektionsdruckes günstig beeinflusst werden.

Das hat zur Folge, dass trotz der breiten Zulassung (und den daraus resultierenden potentiell hohen Fallzahlen), Ceftolozan/Tazobactam von den Fachgesellschaften in den bereits zugelassenen Anwendungsgebieten (AWG) dezidiert als Reserveantibiotikum positioniert wurde. So wird Ceftolozan/ Tazobactam nur bei Infektionen empfohlen, wenn ein sehr hohes Risiko für *P. aeruginosa* und multiresistente ESBL-bildende Enterobacterales vorliegen. Aus Gründen der „Antimicrobial Stewardship“ sollte dabei immer abgewogen werden, inwieweit die Anwendung von breit wirksamen Antibiotika (z. B. Cephalosporine/BLI) notwendig ist.

Dass im Versorgungsalltag die Empfehlungen der Leitlinien zum Einsatz von Ceftolozan/Tazobactam umgesetzt werden, spiegeln dessen geringe Verbrauchszahlen im Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance (AVS) Antiinfektiva-Report 2019 des Robert-Koch-Instituts (RKI) wider.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Zerbaxa [®] ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)	23.08.2019	A
Zerbaxa [®] ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen: Komplizierte intraabdominelle Infektionen (siehe Abschnitt 4.4); In einer Studie mit Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen waren Appendixperforation oder perityphlitischer Abszess die häufigste Diagnose, die bei 420/970 (43,3 %) der Patienten auftrat; 137/420 (32,6 %) dieser Patienten litten zu Studienbeginn an diffuser Peritonitis. Ungefähr 82 % aller Patienten hatten zu Studienbeginn einen APACHE II Score von < 10 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) und 2,3 % der Patienten hatten eine Bakteriämie. Für die klinisch evaluierbaren Patienten (Clinically Evaluable, CE) betragen die klinischen Heilungsraten unter Ceftolozan/Tazobactam bei den 293 Patienten unter 65 Jahren 95,9 % und bei den 82 Patienten ab 65 Jahren 87,8 %.	18.09.2015	B

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<p>Zerbaxa® ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen: Komplizierte Harnwegsinfektionen (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Klinische Daten zur Wirksamkeit bei Patienten mit komplizierten unteren Harnwegsinfektionen sind begrenzt. In einer randomisierten kontrollierten Studie mit aktiver Kontrolle hatten 18,2 % (126/693) der mikrobiologisch evaluierbaren (ME) Patienten komplizierter untere Harnwegsinfektion (complicated lower urinary tract infection, cLUTI). Darunter waren 60/126 Patienten, die mit Ceftolozan/Tazobactam behandelt wurden. Einer dieser 60 Patienten hatte zu Studienbeginn eine Bakteriämie.</p>	18.09.2015	C
<p>Zerbaxa® ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen: Akute Pyelonephritis</p>	18.09.2015	D
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>AP: akute Pyelonephritis; APACHE II: Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation Score; CE: Clinically Evaluable (klinisch evaluierbar); cIAI: Complicated intra-abdominal infections (komplizierte intraabdominelle Infektion); cLUTI: Complicated lower urinary tract infections (komplizierte untere Harnwegsinfektion); HAP: Hospital-acquired pneumonia (im Krankenhaus erworbene Pneumonie); ME: Mikrobiologisch evaluierbar; VAP: Ventilator-associated pneumonia (beatmungsassoziierte Pneumonie)</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP), bei Erwachsenen	Patientenindividuelle antibiotische Therapie
B	Behandlung der komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI) bei Erwachsenen	Patientenindividuelle antibiotische Therapie
C	Behandlung der komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI) bei Erwachsenen	Patientenindividuelle antibiotische Therapie
D	Behandlung der akuten Pyelonephritis bei Erwachsenen	Patientenindividuelle antibiotische Therapie
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. cIAI: Complicated intra-abdominal infections (komplizierte intraabdominelle Infektion); cUTI: Complicated urinary tract infections (komplizierte Harnwegsinfektion); HAP: Hospital-acquired pneumonia (im Krankenhaus erworbene Pneumonie); VAP: Ventilator-associated pneumonia (beatmungsassoziierte Pneumonie)		

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

Allgemeine Begründung zur Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie über alle Anwendungsgebiete

Im Rahmen einer Beratung gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) am 14. September 2018 und 11. Januar 2019 hat der Gemeinsame

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bundesausschuss (G-BA) als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) in den vorliegenden AWG

eine „patientenindividuelle antibiotische Therapie unter Berücksichtigung

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

bestimmt.

MSD Sharp & Dohme GmbH (im folgenden MSD) folgt der vom G-BA festgelegten zVT. Innerhalb der zVT „patientenindividuelle antibiotische Therapie“ sind nur diejenigen Antibiotika relevant, die gemäß der indikationsspezifischen Leitlinien und der lokalen Resistenzsituation in Deutschland für das jeweilige AWG empfohlen werden. Die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) empfiehlt in ihrer „Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections“ für die Zulassungsstudie einen Komparator zu wählen, der eine der bestverfügbaren Therapien darstellt. Die Wahl soll auf den Ergebnissen einer oder mehrerer früherer Studien, ärztlicher Meinung, indikationsspezifischen Leitlinien relevanter Fachgesellschaften und der zu erwartenden lokalen Resistenzsituation beruhen. Die Vergleichssubstanz sollte zudem für die klinische Praxis in der Europäischen Union relevant sein.

Betrachtet man die Verordnungssituation der Carbapeneme (AWG A und AWG B), so ist laut AVS im Antiinfektiva Report 2019 des RKI im Fachbereich Innere Medizin auf der Intensivstation, also genau bei jenen Patienten, die in den der frühen Nutzenbewertung zu Grunde liegenden Studien eingeschlossen wurden, der Studienkomparator Meropenem das Antibiotikum der Wahl.

Fluorchinolone (AWG C und AWG D) spielen eine bedeutende Rolle in der Behandlung der Harnwegsinfektionen. Gerade bei den nosokomialen Infektionen sind sie laut Punktprävalenzstudie (PPS) des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) in deutschen Krankenhäusern mit 30,4 % bzgl. der Anzahl der Anwendungen die Antibiotikaklasse, die am häufigsten eingesetzt wurde.

Schließlich ergeben sich innerhalb der zVT „patientenindividuelle antibiotische Therapie“ die folgenden im jeweiligen AWG relevanten Antibiotika.

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden neben klinischen Daten (allgemeine Fragestellung) mit Ceftolozan/Tazobactam auch in-vitro-Daten (Antibiotika-spezifische Fragestellung) herangezogen, um die Resistenzsituation in Deutschland zu berücksichtigen. Für diese Fragestellung wird Ceftolozan/Tazobactam mit allen im AWG relevanten Antibiotika verglichen.

Relevante Antibiotika im jeweiligen Anwendungsgebiet innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Anwendungsgebiet A (im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziiierter Pneumonie)

Von offiziellen Leitlinien empfohlene und tatsächlich im vorliegenden AWG zum Einsatz kommende Antibiotika umfassen:

- Cefepim
- Ceftazidim
- Imipenem/Cilastin
- Meropenem
- Piperacillin/Tazobactam

Der in der nutzenbewertungsrelevanten PN008 Studie gewählte Komparator Meropenem entspricht der vom G-BA festgelegten zVT, da die Patienten ein entsprechendes Risikoprofil aufwiesen. Dies begründet sich wie folgt:

Risikofaktoren für eine Infektion mit multiresistenten Erregern (MRE) sind laut den Handlungsempfehlungen der S3 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie eine antimikrobielle Therapie in den letzten 90 Tagen, Hospitalisierung ≥ 5 Tage, medizinische Versorgung in Süd- und Osteuropa/Afrika/Naher Osten/Asien, septischer Schock, sepsisassoziierte Organdysfunktion, strukturelle Lungenerkrankung, bekannte *P. aeruginosa* - Kolonisation und Kolonialisierung durch multiresistente gramnegative Bakterien (MRGN). In der Leitlinie, bei der eine formale Konsensfindung stattgefunden hat (S2k-Leitlinie), die von der PEG herausgegeben wurde, werden Alter > 65 Jahre, strukturelle Lungenerkrankung, antiinfektive Vorbehandlung, Beginn der Pneumonie ab dem fünften Krankenhaustag, schwere respiratorische Insuffizienz mit oder ohne Beatmung (maschinell oder nicht invasiv), extrapulmonales Organversagen (Schock, akutes Leber- oder Nierenversagen, disseminierte intravasale Gerinnung) als Risikofaktoren mit entsprechenden Risikopunkten benannt.

Die in der PN008 Studie eingeschlossenen Patienten waren kritisch erkrankt. Mehr als 80 % der Patienten wiesen mindestens einen Risikofaktor der S3-Leitlinie (oder mindestens drei Punkte nach der S2k-Leitlinie) auf, so dass Meropenem für diese Patienten als geeignet und damit als die richtige patientenindividuelle antibiotische Therapie angesehen werden muss.

Die in der Studie eingeschlossenen Patienten hatten zudem ein hohes Risiko für eine Infektion mit einem ESBL-bildenden gramnegativen Keim. Als Ausgangswert konnte bei 30 % der Patienten ESBL-bildende Enterobacterales nachgewiesen werden. Nach S3-Leitlinie sind bei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten mit nosokomialer Pneumonie und Verdacht auf Infektionen mit ESBL-Bildnern, Carbapeneme – wie z. B. Meropenem – Mittel der Wahl.

Das Ausmaß des Zusatznutzens kann somit durch direkt vergleichende Evidenz gegenüber Meropenem als für diese Patienten geeignete patientenindividuelle antibiotische Therapie aus der Zulassungsstudie PN008 nachgewiesen werden. Gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA handelt es sich bei dieser Studie um einen Nachweis der Evidenzstufe Ib.

Anwendungsgebiet B (komplizierte intraabdominelle Infektionen)

Von offiziellen Leitlinien empfohlene und tatsächlich im vorliegenden AWG zum Einsatz kommende Antibiotika umfassen:

Enterobacterales:

- Ceftazidim/Avibactam
- Ertapenem
- Fosfomycin
- Imipenem/Cilastatin
- Meropenem
- Tigecyclin

P. aeruginosa:

- Cefepim
- Ciprofloxacin
- Imipenem/Cilastatin
- Levofloxacin
- Meropenem
- Piperacillin/Tazobactam

Der in den nutzenbewertungsrelevanten klinischen Studien PN003 und PN012 gewählte Komparator Meropenem entspricht der vom G-BA festgelegten zVT für eine relevante Teilpopulation (ESBL-bildenden Enterobacterales und/oder ambulant erworbener diffuser Peritonitis und/ oder Versagen einer vorherigen Antibiotikatherapie).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für Hoch-Risiko-Patienten mit komplizierter intraabdomineller Infektion (IAI) empfiehlt die Surgical Infection Society zur initialen empirischen Therapie bei health-care associated-IAI und dem Verdacht auf resistente gramnegative Erreger ein Breitspektrum Carbapenem oder Ceftolozan/Tazobactam oder Ceftazidim/Avibactam. Auch die deutsche S2k-Leitlinie empfiehlt bei IAI mit v. a. multiresistenten ESBL-Bildnern und *P. aeruginosa* u. a. Meropenem und Ceftolozan/Tazobactam. Patienten mit einer diffusen Peritonitis weisen eine schwere generalisierte Inflammation auf, die eher tödlich verlaufen kann. Liegt eine solche diffuse Peritonitis vor, empfiehlt auch hier die S2k-Leitlinie den Einsatz von Carbapenemen.

Entsprechend des ABS kommt auch bei Versagen der vorherigen Antibiotikatherapie ein Carbapenem oder auch Ceftolozan/Tazobactam zur Behandlung der komplizierten IAI in Frage. Die in-vitro-Aktivität der meisten potentiellen Antibiotika befinden sich an der 90 % Empfindlichkeitsgrenze, bei der von einer empirischen Wirksamkeit auszugehen ist. Meropenem stellt für diese ausgewählten Patienten der Studien PN003 und PN012 damit den geeigneten Studienkomparator dar.

Das Ausmaß des Zusatznutzens innerhalb der allgemeinen Fragestellung kann somit durch direkt vergleichende Evidenz gegenüber Meropenem als für diese Patienten geeignete patientenindividuelle antibiotische Therapie aus den Studien PN003 und PN012 nachgewiesen werden. Da eine Metaanalyse dieser beiden Randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trials, RCT) durchgeführt wird, handelt es sich gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 6 der Verfo des G-BA um einen Nachweis der Evidenzstufe Ia.

Anwendungsgebiet C (komplizierte Harnwegsinfektionen)

Von offiziellen Leitlinien empfohlene und tatsächlich im vorliegenden AWG zum Einsatz kommende Antibiotika umfassen:

- Amoxicillin/Clavulansäure
- Ceftazidim/Avibactam
- Ceftazidim
- Cefepim
- Cefotaxim
- Ceftriaxon
- Ciprofloxacin
- Ertapenem
- Imipenem/Cilastatin
- Levofloxacin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Meropenem
- Piperacillin/Tazobactam

Der in der nutzenbewertungsrelevanten Studie PN006 gewählte Komparator Levofloxacin entspricht der vom G-BA festgelegten zVT. Dies begründet sich wie folgt:

Für die parenterale Initialtherapie erstmals ambulant erworbener komplizierter Harnwegsinfektion (HWI) eignen sich laut der deutschen S2k- Leitlinie Cephalosporine der Gruppe 3a, Fluorchinolone und Aminopenicilline/BLI. Bei Patienten mit nosokomial erworbenen bzw. katheterassoziierten HWI treten vermehrt multiresistente Erreger auf. Deshalb kommen zur empirischen Therapie laut S2k-Leitlinie Antibiotika in Frage, die auch gegen seltenere und multiresistente gramnegative Erreger wirksam sind. Hierzu werden Cephalosporine der Gruppe 3b, einschließlich der Cephalosporin/BLI-Kombinationen Ceftolozan/Tazobactam und Ceftazidim/Avibactam, oder Gruppe 4 (Cefepim), Fluorchinolone der Gruppe 2 oder 3 (Levofloxacin) und Imipenem, Meropenem aufgeführt.

Das Ausmaß des Zusatznutzens kann somit innerhalb der allgemeinen Fragestellung durch direkt vergleichende Evidenz gegenüber Levofloxacin als für diese Patienten geeignete patientenindividuelle antibiotische Therapie, aus der für das vorliegende AWG relevanten Teilpopulation der Studie PN006 nachgewiesen werden. Gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 6 der VerfO des G-BA handelt es sich bei dieser Studie um einen Nachweis der Evidenzstufe Ib.

Anwendungsgebiet D (akute Pyelonephritis)

Von offiziellen Leitlinien empfohlene und tatsächlich im vorliegenden AWG zum Einsatz kommende Antibiotika umfassen:

- Amoxicillin/Clavulansäure
- Ceftazidim/Avibactam
- Ceftazidim
- Cefepim
- Cefotaxim
- Ceftriaxon
- Ciprofloxacin
- Ertapenem
- Imipenem/Cilastatin
- Levofloxacin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Meropenem
- Piperacillin/Tazobactam

Der in der nutzenbewertungsrelevanten Studie PN006 gewählte Komparator Levofloxacin entspricht der vom G-BA festgelegten zVT, da Fluorchinolone in den Leitlinien empfohlen werden. Dies begründet sich wie folgt:

Eine initiale (kalkulierte) parenterale Antibiotika-Therapie ist entsprechend der deutschen S2k Leitlinie nur bei schweren klinischen Verlaufsformen der unkomplizierten oder komplizierten bzw. nosokomialen Pyelonephritis oder bei Verdacht auf Sepsis nötig. Gleiches gilt, wenn mit multiresistenten Erregern gerechnet werden muss, für die keine oralen Antibiotika zur Verfügung stehen, und das Antibiogramm z. B. wegen einer nicht aufschiebbaren Operation nicht abgewartet werden kann. Auch die S3-Leitlinie empfiehlt eine initiale parenterale Antibiotikatherapie bei einer schweren Pyelonephritis, während leichte bis mittelschwere Verlaufsformen oral behandelt werden sollten. Beide Leitlinien empfehlen bei der unkomplizierten akuten Pyelonephritis Fluorchinolone unter Berücksichtigung der Resistenzsituation. Um eine Resistenzentwicklung zu vermeiden kommen hierbei nur Ciprofloxacin oder Levofloxacin in Frage, da sie hoch dosiert werden können.

Das Ausmaß des Zusatznutzens kann somit innerhalb der allgemeinen Fragestellung durch direkt vergleichende Evidenz gegenüber Levofloxacin als für diese Patienten geeignete patientenindividuelle antibiotische Therapie, aus der für das vorliegende AWG relevanten Teilpopulation der Studie PN006 nachgewiesen werden. Gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 6 der Verfo des G-BA handelt es sich bei dieser Studie um einen Nachweis der Evidenzstufe Ib.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Nach 5. Kapitel § 5 Abs. 5 S. 1 der Verfo soll bei der Bewertung von Antibiotika die Resistenzsituation berücksichtigt werden. Während des Beratungsgesprächs hat der G-BA erläutert, dass die Beurteilung der Resistenzsituation, auch unabhängig von klinischen Daten, im Rahmen einer separaten Fragestellung erfolgen sollte. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher neben klinischen Daten (Allgemeine Fragestellung) mit Ceftolozan/Tazobactam auch in-vitro-Daten (Antibiotika-spezifische Fragestellung) herangezogen.

Als Basis für die Ableitung des Zusatznutzens innerhalb der zusätzlichen antibiotikaspezifischen Fragestellung diente die Studie Kresken, 2019. In dieser Studie wurden im Rahmen des Routinebetriebs an deutschen Krankenhäusern klinische Isolate gesammelt und in einem Zentrallabor auf die Empfindlichkeit gegenüber Ceftolozan/Tazobactam und die zVT getestet. Die Studie wurde an 20 über Deutschland verteilten Zentren durchgeführt. Die Erregersensibilität wurde über die Messung der Minimale Hemmkonzentration (MHK) nach standardisierten Verfahren in einem Referenzlabor bestimmt. Die Einstufung der gemessenen MHK in sensibel (S), sensibel bei erhöhter Exposition (I) oder resistent (R) gegenüber einem Antibiotikum erfolgte anhand der für die aktive Substanz geltenden international gültigen aktuellen European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Grenzwerte (Version 10.0). Aufgrund der standardisierten Erfassung des Endpunktes ist von einem geringen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auszugehen.

Eine antibiotische Therapie erfolgt grundsätzlich erregerspezifisch. Die Darstellung der in-vitro-Aktivität erfolgt daher getrennt nach Erreger unabhängig von der Herkunft der Isolate aus einem bestimmten Infektionsort. Für die Beurteilung der in-vitro-Aktivität von Ceftolozan/Tazobactam werden nur diejenigen Erreger berücksichtigt, gegen die die klinische Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam erwiesen ist bzw. vermutet werden kann und bei denen in den vorliegenden AWG der Einsatz von Ceftolozan/Tazobactam durch die Leitlinien empfohlen wird. Ceftolozan wurde gezielt für die Therapie von Infektionen durch multiresistente *P. aeruginosa* entwickelt. Die Kombination mit Tazobactam ermöglicht weiterhin einen Einsatz von Ceftolozan/Tazobactam bei Infektionen durch multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen drei der vier Antibiotikagruppen (3MRGN)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Enterobacterales, die häufig Bildner von ESBL-Enzymen sind. In dieser Patientenpopulation besteht der höchste therapeutische Bedarf. Aufgrund der Einordnung von Ceftolozan/Tazobactam durch die WHO als Reserveantibiotikum innerhalb der AWaRe Gruppen, sollte Ceftolozan/Tazobactam auch nur in bestimmten begrenzten Therapiesituationen eingesetzt werden. In Deutschland stellen vor allem 3MRGN, multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotikagruppen (4MRGN), Carbapenem-resistente *P. aeruginosa* sowie ESBL-bildende Enterobacterales ein Problem dar.

Die in-vitro Suszeptibilität von Ceftolozan/Tazobactam und den im jeweiligen AWG relevanten Vergleichstherapien wurde in verschiedenen, dem deutschen Versorgungsalltag entsprechenden Erregern untersucht. Im Folgenden werden nur die Ergebnisse zu Erregern zusammengefasst, deren Bekämpfung in Deutschland aufgrund der vorliegenden Resistenzsituation die höchste Priorität zukommt. Pro AWG wurden die von offiziellen Leitlinien empfohlenen und tatsächlich in diesem AWG zum Einsatz kommenden Antibiotika mit Ceftolozan/Tazobactam verglichen.

Zur Beantwortung der allgemeinen Fragestellung wurden die klinischen Studien PN008 (AWG A), PN003 und PN012 (AWG B) sowie PN006 (AWG C und AWG D) herangezogen. Nähere Details zum Studiendesign werden in den entsprechenden Abschnitten gegeben. Im Folgenden werden die Ergebnisse, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden pro Anwendungsgebiet zusammengefasst. Innerhalb jedes AWG erfolgt zunächst die Darstellung der in-vitro Daten, gefolgt von den Ergebnissen der klinischen Studien. Einen Überblick über die Darstellung der Ergebnisse gibt Tabelle 1-8.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht über die Darstellung der Ergebnisse zum Zusatznutzen

Anwendungsgebiet	Tabellenübersicht der einzelnen Abschnitte		
	Antibiotika-spezifische Fragestellung	Allgemeine Fragestellung	Gesamtfazit Zusatznutzen
Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP), bei Erwachsenen	Tabelle 1-9	Tabelle 1-10	Tabelle 1-18
Behandlung der komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI) bei Erwachsenen	Tabelle 1-11	Tabelle 1-12	
Behandlung der komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI) bei Erwachsenen	Tabelle 1-13	Tabelle 1-14	
Behandlung der akuten Pyelonephritis bei Erwachsenen	Tabelle 1-15	Tabelle 1-16	
cIAI: Complicated intra-abdominal infections (komplizierte intraabdominelle Infektion); cUTI: Complicated urinary tract infections (komplizierte Harnwegsinfektion); HAP: Hospital-acquired pneumonia (im Krankenhaus erworbene Pneumonie); VAP: Ventilator-associated pneumonia (beatmungsassozierte Pneumonie)			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet A (im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierte Pneumonie)**Antibiotika-spezifische Fragestellung**

Als Basis für die Ableitung des Zusatznutzens innerhalb der zusätzlichen antibiotikaspezifischen Fragestellung diente die Studie Kresken, 2019. Im Folgenden werden nur die Ergebnisse zu Erregern zusammengefasst, deren Bekämpfung in Deutschland aufgrund der vorliegenden Resistenzsituation die höchste Priorität zukommt. Die Ergebnisse zu Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu den von offiziellen Leitlinien empfohlenen und tatsächlich im vorliegenden AWG zum Einsatz kommenden Antibiotika werden nachfolgend zusammengefasst.

Tabelle 1-9: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (Anwendungsgebiet A)

Erreger	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Ceftazidim	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Cefepim	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Meropenem	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Imipenem/ Cilastatin	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Piperacillin/ Tazobactam
	Risikodifferenz ^a [95 %-KI]				
P. aeruginosa gesamt ^b	0,12 [0,09; 0,15]	0,11 [0,08; 0,13]	0,09 [0,06; 0,11]	0,20 [0,17; 0,24]	0,12 [0,09; 0,15]
P. aeruginosa MER-R ^c	0,30 [0,19; 0,40]	0,37 [0,26; 0,48]	0,77 [0,70; 0,85] ^l	0,67 [0,57; 0,77]	0,32 [0,21; 0,43]
P. aeruginosa 3MRGN ^d	0,38 [0,26; 0,50]	0,34 [0,22; 0,47]	0,42 [0,29; 0,54]	0,78 [0,67; 0,88]	0,38 [0,26; 0,50]
P. aeruginosa 4MRGN ^e	0,57 [0,45; 0,68] ^l	0,47 [0,33; 0,61]	0,29 [0,13; 0,45]	0,56 [0,42; 0,69]	0,46 [0,29; 0,63]
Enterobacterales 3MRGN ^f	0,84 [0,76; 0,92] ^l	0,67 [0,53; 0,81]	-0,16 [-0,24; -0,08] ^l	-0,16 [-0,24; -0,08] ^l	0,06 [-0,01; 0,12]
Enterobacterales 4MRGN ^g	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	-0,29 [-0,65; 0,08] ^l	0,00 [-0,24; 0,24] ^l
E. coli ESBL ^h	0,54 [0,42; 0,66] ^l	0,72 [0,61; 0,83] ^l	0,00 [-0,03; 0,03] ^l	0,00 [-0,03; 0,03] ^l	0,09 [0,02; 0,16] ^l
K. pneumoniae ESBL ⁱ	0,77 [0,64; 0,90]	0,79 [0,66; 0,91]	-0,11 [-0,20; -0,03] ^l	-0,11 [-0,20; -0,03] ^l	0,08 [>0,00; 0,16]
K. oxytoca ESBL ^j	0,00 [-0,31; 0,31] ^l	0,00 [-0,31; 0,31] ^l	0,00 [-0,31; 0,31] ^l	0,00 [-0,31; 0,31] ^l	1,00 [0,69; 1,00] ^l
P. mirabilis ESBL ^k	-	-	-	-	-

a: Berechnung der RD pro Erreger, mittels GEE unter der Verwendung der Correlation Structure exchangeable für die im Model enthaltenen Antibiotika. Falls für mindestens ein Antibiotikum eine Rate von 0 % oder 100 % vorliegt, wird dieses aus der Berechnung ausgeschlossen.

b: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim, Cefepim, Meropenem, Imipenem/Cilastatin, Piperacillin/Tazobactam

c: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim, Cefepim, Imipenem/Cilastatin, Piperacillin/Tazobactam

d: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim, Cefepim, Meropenem, Imipenem/Cilastatin, Piperacillin/Tazobactam

e: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Cefepim, Meropenem, Imipenem/Cilastatin, Piperacillin/Tazobactam

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Erreger	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Ceftazidim	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Cefepim	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Meropenem	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Imipenem/ Cilastatin	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Piperacillin/ Tazobactam
	Risikodifferenz ^a [95 %-KI]				
<p>f: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Cefepim, Piperacillin/Tazobactam</p> <p>g: Es wurde keine GEE berechnet</p> <p>h: Es wurde keine GEE berechnet</p> <p>i: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim, Cefepim, Piperacillin/Tazobactam</p> <p>j: Es wurde keine GEE berechnet</p> <p>k: Da nur ein Isolat vorlag, erfolgten keine Berechnungen</p> <p>l: Berechnung der RD, mittels Nullzellenkorrektur falls 0 % oder 100 % für die Rate mindestens eines Antibiotikums vorliegen. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzuaddiert.</p> <p>RD größer null stellt einen Vorteil für Ceftolozan/Tazobactam dar (d.h. die Resistenz gegenüber Ceftolozan/Tazobactam ist geringer im Vergleich zur zVT)</p> <p>Der Wertebereich des Konfidenzintervalls der Risikodifferenz wurde auf „ 1 “ beschränkt</p> <p>3MRGN: Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen drei der vier Antibiotikagruppen; 4MRGN: Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotikagruppen; E. coli: Escherichia coli; ESBL: Extended Spectrum Beta-Lactamase; GEE: Generalized estimating equation; K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae; K. oxytoca: Klebsiella oxytoca; KI: Konfidenzintervall; MER-R: Meropenem-resistent; P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa; P. mirabilis: Proteus mirabilis; RD: Risikodifferenz; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>					

Bei *P. aeruginosa* gesamt zeigte sich für Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu jedem im Anwendungsgebiet relevanten Antibiotikum ein signifikanter Vorteil:

- Ceftolozan/Tazobactam vs. Ceftazidim: Risikodifferenz (RD) [95 %-KI]: 0,12 [0,09; 0,15]
- Ceftolozan/Tazobactam vs. Cefepim: Risikodifferenz (RD) [95 %-KI]: 0,11 [0,08; 0,13]
- Ceftolozan/Tazobactam vs. Meropenem: RD [95 %-KI]: 0,09 [0,06; 0,11]
- Ceftolozan/Tazobactam vs. Imipenem/Cilastatin: RD [95 %-KI]: 0,20 [0,17; 0,24]
- Ceftolozan/Tazobactam vs. Piperacillin/Tazobactam: RD [95 %-KI]: 0,12 [0,09; 0,15]

Zudem zeigte sich bei der Betrachtung der Meropenem-resistenten *P. aeruginosa* Isolate mit Resistenzen gegen drei (3MRGN) bzw. vier Antibiotikagruppen (4MRGN) ein signifikanter Vorteil, welcher noch wesentlich stärker ausgeprägt ist.

Bei den 3MRGN Enterobacterales, Breitspektrum-Beta-Laktamasen (Extended Spectrum Beta-Laktamase, ESBL)-bildenden *Escherichia coli* (*E. coli*) und ESBL-bildenden *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Ceftazidim und Cefepim. Gegenüber Piperacillin/Tazobactam zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Ceftolozan/Tazobactam bei ESBL-bildenden *E. coli*, ESBL-bildenden *K. pneumoniae* und ESBL-bildenden *Klebsiella oxytoca* (*K. oxytoca*) Isolaten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Lediglich bei den 3MRGN Enterobacterales und ESBL-bildenden *K. pneumoniae* zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem sowie Imipenem/Cilastatin.

Zusammenfassend überwiegen sowohl bei *P. aeruginosa* als auch bei ESBL-bildenden bzw. multiresistenten Enterobacterales die Vorteile gegenüber den Nachteilen deutlich.

Allgemeine Fragestellung

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ceftolozan/Tazobactam wurden im vorliegenden Anwendungsgebiet anhand der prospektiven, randomisierten, doppelblinden und multizentrischen Phase III-Studie im Vergleich zu Meropenem bei erwachsenen Patienten mit beatmungspflichtiger im Krankenhaus erworbener Pneumonie untersucht. Die beiden Zulassungsbehörden EMA und FDA haben unterschiedliche spezifische Anforderungen, denen in der Studie PN008 Rechnung getragen wurde. Für die EMA wurde deshalb als primäres Ziel die Nicht-Unterlegenheit von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem im Hinblick auf das Klinische Ansprechen zum Auswertungszeitpunkt Test auf Heilung (Test-Of-Cure, TOC) untersucht, für die FDA hingegen die Nicht-Unterlegenheit von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem im Hinblick auf die Gesamtmortalität zu Tag 28 (D28). Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie PN008 zusammengefasst.

Tabelle 1-10: Übersicht der Ergebnisse der Studie PN008 die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden

Studie: PN008 ^a	Ceftolozan/Tazobactam		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam vs. Meropenem	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^g
Mortalität						
Gesamtmortalität zu D28	362 ^b	87 (24,0)	364 ^b	92 (25,3)	0,95 [0,74; 1,22]	0,686
Subgruppe: Diagnose / Krankheitsschwere (vHAP)	99 ^b	24 (24,2)	108 ^b	40 (37,0)	0,65 [0,43; 1,00]	0,051
Subgruppe: Versagen einer vorrangegangenen antibiotischen Behandlung für die VNP (Ja)	53 ^b	12 (22,6)	40 ^b	18 (45,0)	0,50 [0,27; 0,92]	0,026
Morbidität						
Klinisches Ansprechen zu TOC (Heilung)	362 ^b	197 (54,4)	364 ^b	194 (53,3)	1,02 [0,89; 1,17]	0,771
Mikrobiologisches Ansprechen zu TOC	115 ^c	81 (70,4)	118 ^c	74 (62,7)	1,11 [0,92; 1,33]	0,270
Superinfektion	264 ^d	54 (20,5)	247 ^d	51 (20,6)	1,03 [0,73; 1,46]	0,856
Neue Infektion	264 ^d	26 (9,8)	247 ^d	16 (6,5)	1,54 [0,85; 2,81]	0,155

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: PN008 ^a	Ceftolozan/Tazobactam		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam vs. Meropenem	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^g
Nebenwirkungen						
Unerwünschtes Ereignis gesamt	361 ^e	310 (85,9)	359 ^e	299 (83,3)	1,03 [0,97; 1,10]	0,335
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	361 ^e	152 (42,1)	359 ^e	129 (35,9)	1,18 [0,99; 1,41]	0,070
Schwere unerwünschte Ereignisse	361 ^e	143 (39,6)	359 ^e	136 (37,9)	1,05 [0,87; 1,26]	0,613
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	361 ^e	37 (10,2)	359 ^e	42 (11,7)	0,89 [0,58; 1,35]	0,579
<p>a: Datenschnitt: 27.07.2018</p> <p>b: Anzahl der Patienten: Intention to Treat Population (ITT)</p> <p>c: Anzahl der Patienten: Mikrobiologisch Evaluierbar (ME)</p> <p>d: Anzahl der Patienten: Mikrobiologisch Intention to Treat (mITT)</p> <p>e: Anzahl der Patienten: Safety Population</p> <p>f: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Diagnose (VAP, vHAP) und Alter (<65, ≥ 65)</p> <p>g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) für das Relative Risiko bzw. Peto-Odds Ratio</p> <p>Die Tabelle enthält Endpunkte, welche für die Ableitung des Zusatznutzens verwendet werden (ausgenommen des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt, welcher ergänzend dargestellt wird). Des Weiteren werden Subgruppen beschrieben, welche als potenziell bewertungsrelevant eingestuft wurden.</p> <p>D28: Tag 28; KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention to Treat; ME: Mikrobiologisch Evaluierbar; mITT: Mikrobiologische Intention to Treat Population; TOC: Test-of-Cure; VAP: beatmungsassozierte Pneumonie; vHAP: beatmungspflichtige, im Krankenhaus erworbene Pneumonie</p>						

Mortalität

Zum Zeitpunkt D28 ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Meropenem (RR: 0,95; 95 %-KI: [0,74; 1,22]; $p = 0,686$). Die durchgeführte Nebenanalyse zum Zeitpunkt D14 war hierbei konsistent zu den Erkenntnissen der Hauptanalyse zum Zeitpunkt D28 (RR: 1,10; 95 %-KI: [0,76; 1,60]; $p = 0,618$).

In den Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt D28 (ITT-Population) zeigten sich Effektmodifikationen hinsichtlich der Diagnose (VAP vs. vHAP) und dem Versagen einer vorangegangenen antibiotischen Behandlung für die VNP (Ja vs. Nein). In der Gruppe der Patienten mit einer vorangegangenen antibiotischen Behandlung für die Grunderkrankung lag ein statistisch signifikanter Vorteil der Therapie mit Ceftolozan/Tazobactam vor (RR: 0,50; 95 %-KI: [0,27; 0,92]; $p = 0,026$). Der Anteil an verstorbenen Patienten in den beiden Subgruppen war im Ceftolozan/Tazobactam-Arm vergleichbar (VAP: 24,0 % vs. vHAP: 24,2 %), wobei im Meropenem-Arm deutlich mehr schwerer erkrankte Patienten verstarben (VAP: 20,3 % vs. vHAP: 37,0 %). Somit lässt sich die potenzielle Effektmodifikation bei der Krankheitsschwere (VAP vs. vHAP) auf ein sehr stabiles Wirksamkeitsprofil von Ceftolozan/Tazobactam auch bei den schwerer erkrankten vHAP Patienten zurückführen. Die potenzielle Effektmodifikation bei der Krankheitsschwere deutet

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

darauf hin, dass Ceftolozan/Tazobactam gerade für die schwer erkrankten Patienten mit einer vHAP eine sehr wirksame Behandlungsalternative darstellen kann.

Bei einer zusätzlichen Analyse der Gesamtmortalität, in der nur diejenigen Patienten eingeschlossen wurden, die sowohl gegenüber Ceftolozan/Tazobactam als auch gegenüber Meropenem empfindlich sind, zeigte sich der Vorteil von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber Meropenem hinsichtlich des Gesamtüberlebens besonders deutlich. In dieser Population lag der Anteil an verstorbenen Patienten in der Ceftolozan/Tazobactam-Gruppe bei 16,7 % (36 von 216), in der Meropenem-Gruppe bei 26,3 % (55 von 209) (ARD [95 %-KI]: 8,4 [0,57; 16,23]).

Zusammenfassend zeigte sich bei dem Endpunkt Gesamtmortalität in mehreren Analysen Effekte zugunsten von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem.

Morbidität

Bezüglich des Endpunkts Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite (ITT-Population) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Meropenem (ITT-Population: Relatives Risiko [RR]: 1,02; 95 %-KI: [0,89; 1,17]; $p = 0,771687$).

Beim Endpunkt Mikrobiologisches Ansprechen zeigte sich zur TOC-Visite kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Meropenem (ME-Population: RR: 1,11; 95 %-KI: [0,92; 1,33]; $p = 0,270$).

Für die Endpunkte Superinfektion und Neue Infektion zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Meropenem (Superinfektion: RR: 1,03; 95 %-KI: [0,73; 1,46]; $p = 0,856$; Neue Infektion: RR: 1,54; 95 %-KI: [0,85; 2,81]; $p = 0,155$).

Insgesamt zeigte sich folglich in der Endpunktkategorie Morbidität für keinen der hier betrachteten Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Meropenem.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Rahmen der Studie PN008 wurden keine Daten zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Dies liegt darin begründet, dass die Patienten aufgrund der Schwere ihrer Erkrankung beatmet werden mussten und bewusstlos waren. Dies machte eine Erfassung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels Fragebögen, welche durch den Patienten beantwortet werden, medizinisch nicht möglich.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) traten bei 85,9 % der Patienten im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und bei 83,3 % der Patienten im Meropenem-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (RR: 1,03; 95 %-KI: [0,97; 1,10]; $p = 0,335$). Auch hinsichtlich des Auftretens von SUE zeigten sich zwischen den Behandlungsgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Im Ceftolozan/Tazobactam-Arm trat bei 42,1 % der Patienten, im Meropenem-Arm bei 35,9 % der Patienten mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) auf (RR: 1,18; 95 %-KI: [0,99; 1,41];

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

p = 0,070). Auch der Anteil an Patienten mit schweren UE war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (Ceftolozan/Tazobactam: 39,6 %; Meropenem: 37,9 %; RR: 1,05; 95 %-KI: [0,87; 1,26]; p = 0,613). Therapieabbrüche wegen eines UE waren bei 10,2 % der Patienten im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und bei 11,7 % der Patienten im Meropenem-Arm aufgetreten. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant (RR: 0,89; 95 %-KI: [0,58; 1,35]; p = 0,579).

Bei Betrachtung der Nebenwirkungen auf Systemorganklassen (System Organ Class, SOC)-Ebene, zeigte sich für die SOC Untersuchungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Meropenem (RR: 1,39; 95 %-KI: [1,00; 1,92]; p = 0,049). UE in der SOC Untersuchungen traten bei 19,9 % der Patienten in der Ceftolozan/Tazobactam-Gruppe und 14,5 % der Patienten in der Meropenem-Gruppe auf. Hierbei ist anzumerken, dass es sich bei den auftretenden Preferred Term (PT), welche zu der SOC (UE gesamt) Untersuchungen gezählt werden, nahezu ausschließlich um Ergebnisse aus Laboruntersuchungen handelt. Im Rahmen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) werden Messungen aus Laboruntersuchungen regelhaft als nicht patientenrelevant betrachtet, weshalb in der vorliegenden Nutzenbewertung die SOC (UE gesamt) Untersuchungen nicht herangezogen wird. Des Weiteren zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr bei dieser SOC bei den Schweren UE, SUE und Therapieabbrüchen wegen eines UE.

Zusammenfassend ergibt sich bei der Betrachtung der Nebenwirkungen für keine der patientenrelevanten Kategorien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Meropenem.

Anwendungsgebiet B (komplizierte intraabdominelle Infektionen)***Antibiotika-spezifische Fragestellung***

Als Basis für die Ableitung des Zusatznutzens innerhalb der zusätzlichen antibiotikaspezifischen Fragestellung diente die Studie Kresken, 2019. Im Folgenden werden nur die Ergebnisse zu Erregern zusammengefasst, deren Bekämpfung in Deutschland aufgrund der vorliegenden Resistenzsituation die höchste Priorität zukommt. Die Ergebnisse zu Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu den von offiziellen Leitlinien empfohlenen und tatsächlich im vorliegenden AWG zum Einsatz kommenden Antibiotika werden nachfolgend zusammengefasst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (Anwendungsgebiet B)

Erreger	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Cefepim	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Meropenem	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Imipenem/ Cilastatin	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Piperacillin/ Tazobactam	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Levofloxacin	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Ciprofloxacin	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Fosfomycin	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Tigecyclin
	Risikodifferenz ^a [95 %-KI]							
P. aeruginosa gesamt ^b	0,11 [0,08; 0,13]	0,09 [0,06; 0,11]	0,20 [0,17; 0,24]	0,12 [0,09; 0,15]	0,29 [0,25; 0,33]	0,23 [0,20; 0,27]	-	-
P. aeruginosa MER-R ^c	0,37 [0,26; 0,48]	0,77 [0,70; 0,85] ^l	0,67 [0,57; 0,78]	0,32 [0,20; 0,44]	0,66 [0,55; 0,76]	0,48 [0,37; 0,60]	-	-
P. aeruginosa 3MRGN ^d	0,34 [0,21; 0,47]	0,42 [0,29; 0,54]	0,78 [0,67; 0,89]	0,38 [0,25; 0,51]	0,81 [0,71; 0,90]	0,76 [0,65; 0,87]	-	-
P. aeruginosa 4MRGN ^e	0,47 [0,33; 0,61]	0,29 [0,13; 0,45]	0,56 [0,42; 0,69]	0,46 [0,29; 0,63]	0,57 [0,45; 0,68] ^l	0,57 [0,45; 0,68] ^l	-	-
Enterobacterales 3MRGN ^f	0,67 [0,52; 0,82]	-0,16 [-0,24; -0,08]	-0,16 [-0,24; -0,08]	0,06 [-0,02; 0,13]	0,63 [0,49; 0,76]	0,84 [0,76; 0,92] ^l	0,02 [-0,10; 0,14]	-
Enterobacterales 4MRGN ^g	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	-0,29 [-0,65; 0,08] ^l	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	-0,43 [-0,81; -0,05] ^l	-
E. coli ESBL ^h	0,72 [0,61; 0,83] ^l	0,00 [-0,03; 0,03] ^l	0,00 [-0,03; 0,03] ^l	0,09 [0,02; 0,16] ^l	0,76 [0,66; 0,87] ^l	0,76 [0,66; 0,87] ^l	0,03 [-0,02; 0,08] ^l	0,01 [-0,03; 0,06] ^l
K. pneumoniae ESBL ⁱ	0,79 [0,65; 0,92]	-0,11 [-0,20; -0,03]	-0,11 [-0,20; -0,03] ^l	0,08 [-0,01; 0,17]	0,34 [0,18; 0,51]	0,61 [0,44; 0,78]	0,10 [-0,03; 0,23]	-
K. oxytoca ESBL ^j	0,00 [-0,31; 0,31] ^l	0,00 [-0,31; 0,31] ^l	0,00 [-0,31; 0,31] ^l	1,00 [0,69; 1,00] ^l	0,40 [-0,05; 0,85] ^l	0,80 [0,39; 1,00] ^l	0,20 [-0,21; 0,61] ^l	-
P. mirabilis ESBL ^k	-	-	-	-	-	-	-	-

a: Berechnung der RD pro Erreger, mittels GEE unter der Verwendung der Correlation Structure exchangeable für die im Model enthaltenen Antibiotika. Falls für mindestens ein Antibiotikum eine Rate von 0 % oder 100 % vorliegt, wird dieses aus der Berechnung ausgeschlossen.

b: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Cefepim, Meropenem, Imipenem/Cilastatin, Piperacillin/Tazobactam, Levofloxacin, Ciprofloxacin

c: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Cefepim, Imipenem/Cilastatin, Piperacillin/Tazobactam, Levofloxacin, Ciprofloxacin

d: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Cefepim, Meropenem, Imipenem/Cilastatin, Piperacillin/Tazobactam, Levofloxacin, Ciprofloxacin

e: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Cefepim, Meropenem, Imipenem/Cilastatin, Piperacillin/Tazobactam

f: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Cefepim, Piperacillin/Tazobactam, Levofloxacin, Fosfomycin

g: Es wurde keine GEE berechnet

h: Es wurde keine GEE berechnet

i: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Cefepim, Piperacillin/Tazobactam, Levofloxacin, Ciprofloxacin, Fosfomycin

j: Es wurde keine GEE berechnet

k: Da nur ein Isolat vorlag, erfolgten keine Berechnungen

l: Berechnung der RD, mittels Nullzellenkorrektur falls 0 % oder 100 % für die Rate mindestens eines Antibiotikums vorliegen. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzuaddiert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Erreger	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Cefepim	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Meropenem	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Imipenem/ Cilastatin	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Piperacillin/ Tazobactam	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Levofloxacin	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Ciprofloxacin	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Fosfomycin	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Tigecyclin
Risikodifferenz^a [95 %-KI]								
<p>RD größer null stellt einen Vorteil für Ceftolozan/Tazobactam dar (d.h. die Resistenz gegenüber Ceftolozan/Tazobactam ist geringer im Vergleich zur zVT)</p> <p>Der Wertebereich des Konfidenzintervalls der Risikodifferenz wurde auf „ 1 “ beschränkt</p> <p>3MRGN: Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen drei der vier Antibiotikagruppen; 4MRGN: Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotikagruppen; E. coli: Escherichia coli; ESBL: Extended-Spectrum Beta-Lactamase; GEE: Generalized estimating equation; K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae; K. oxytoca: Klebsiella oxytoca; KI: Konfidenzintervall; MER-R: Meropenem-resistent; P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa; P. mirabilis: Proteus mirabilis; RD: Risikodifferenz; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>								

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei *P. aeruginosa* gesamt zeigte sich für Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu jedem im AWG relevanten Antibiotikum ein signifikanter Vorteil.

- Ceftolozan/Tazobactam vs. Cefepim: RD [95 %-KI]: 0,11 [0,08; 0,13]
- Ceftolozan/Tazobactam vs. Meropenem: RD [95 %-KI]: 0,09 [0,06; 0,11]
- Ceftolozan/Tazobactam vs. Imipenem/Cilastatin: RD [95 %-KI]: 0,20 [0,17; 0,24]
- Ceftolozan/Tazobactam vs. Piperacillin/Tazobactam: RD [95 %-KI]: 0,12 [0,09; 0,15]
- Ceftolozan/Tazobactam vs. Levofloxacin: RD [95 %-KI]: 0,29 [0,25; 0,33]
- Ceftolozan/Tazobactam vs. Ciprofloxacin: RD [95 %-KI]: 0,23 [0,20; 0,27]

Zudem zeigte sich bei der Betrachtung der Meropenem-resistenten, 3MRGN und 4MRGN *P. aeruginosa* Isolaten ein signifikanter Vorteil, welcher noch wesentlich stärker ausgeprägt ist.

Bei den 3MRGN Enterobacterales, ESBL-bildenden *E. coli* und ESBL-bildenden *K. pneumoniae* zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Cefepim sowie Levofloxacin. Gegenüber Piperacillin/Tazobactam zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Ceftolozan/Tazobactam bei ESBL-bildenden *E. coli* und ESBL-bildenden *K. oxytoca* Isolaten. Gegenüber Ciprofloxacin zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Ceftolozan/Tazobactam bei 3MRGN Enterobacterales, ESBL-bildenden *E. coli*, ESBL-bildenden *K. pneumoniae* sowie ESBL-bildenden *K. oxytoca* Isolaten.

Bei den 3MRGN Enterobacterales und ESBL-bildenden *K. pneumoniae* zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem sowie Imipenem/Cilastatin. Des Weiteren zeigte sich bei den 4MRGN Enterobacterales ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Fosfomycin.

Zusammenfassend überwiegen sowohl bei *P. aeruginosa* als auch bei ESBL-bildenden bzw. multiresistenten Enterobacterales die Vorteile gegenüber den Nachteilen deutlich.

Allgemeine Fragestellung

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol im Vergleich zu Meropenem bei erwachsenen Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen wurden anhand der Phase II-Studie PN012 und der Phase III-Studie PN003 untersucht. In der Studie PN012 war das primäre Ziel die nicht-konfirmatorische Bewertung von Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol im Vergleich zu Meropenem im Hinblick auf das Klinische Ansprechen für die modifizierte, Mikrobiologische Intention to Treat Population (mMITT) und ME-Population zur TOC-Visite. In der Studie PN003 war das primäre Ziel die Nicht-Unterlegenheit von Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol im Vergleich zu Meropenem im Hinblick auf das Klinische Ansprechen für die mMITT- und ME-Population

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zur TOC-Visite zu zeigen. Im Rahmen einer Meta-Analyse auf Basis patientenindividueller Daten wurden die Auswertungen der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst.

Tabelle 1-12: Übersicht der Ergebnisse aus der Meta-Analyse der Studien PN012 und PN003 die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden

Studie: PN003 und PN012 ^a	Ceftolozan/Tazobactam		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam vs. Meropenem	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^f
Mortalität						
Gesamtmortalität	240 ^b	11 (4,6)	226 ^b	6 (2,7)	1,70 [0,62; 4,63]	0,302
Morbidität						
Klinisches Ansprechen zu TOC (Heilung)	236 ^c	187 (79,2)	221 ^c	190 (86,0)	0,92 [0,85; 1,00]	0,063
Mikrobiologisches Ansprechen zu TOC	194 ^d	162 (83,5)	186 ^d	167 (89,8)	0,93 [0,86; 1,01]	0,069
Superinfektion	194 ^d	6 (3,1)	186 ^d	7 (3,8)	0,86 [0,29; 2,50]	0,778
Neue Infektion	194 ^d	11 (5,7)	186 ^d	1 (0,5)	5,36 [1,70; 16,94]	0,004
Nebenwirkungen						
Unerwünschtes Ereignis gesamt	240 ^b	105 (43,8)	226 ^b	100 (44,2)	0,97 [0,79; 1,19]	0,799
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	240 ^b	27 (11,3)	226 ^b	16 (7,1)	1,54 [0,87; 2,75]	0,139
Schwere unerwünschte Ereignisse	240 ^b	26 (10,8)	226 ^b	11 (4,9)	2,29 [1,16; 4,52]	0,017
Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses	240 ^b	11 (4,6)	226 ^b	6 (2,7)	1,79 [0,67; 4,75]	0,242
<p>a: Datenschnitt: 07. November 2013</p> <p>b: Anzahl der Patienten: MITT-Population (PN012) / Safety-Population (PN003)</p> <p>c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population (ITT)</p> <p>d: Anzahl der Patienten: mMITT-Population (PN012) / MITT-Population (PN003)</p> <p>e: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Region</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) für das Relative Risiko bzw. Peto-Odds Ratio</p> <p>Die Tabelle enthält Endpunkte, welche für die Ableitung des Zusatznutzens verwendet werden (ausgenommen des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt, welcher ergänzend dargestellt wird).</p> <p>KI: Konfidenzintervall; TOC: Test of Cure; ITT: Intention to Treat; MITT: Mikrobiologische Intention to Treat Population (PN003)/Modifizierte Intention to Treat Population (PN012); mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention-to-Treat Population; Peto-OR: Peto Odds Ratio</p>						

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Mortalität*

In der Meta-Analyse waren insgesamt elf Patienten (4,6 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und sechs Patienten (2,7 %) im Meropenem-Arm verstorben. Dies entspricht einem Relativen Risiko (RR) im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 1,70 (95 %-KI: [0,62; 4,63]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,302$).

Morbidität

Für den Endpunkt Klinisches Ansprechen ergab sich in der Meta-Analyse innerhalb der ITT-Population zur TOC-Visite kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol im Vergleich zu Meropenem (RR: 0,92; 95 %-KI: [0,85; 1,00]; $p = 0,063$).

Beim Mikrobiologischen Ansprechen zeigte sich in der Meta-Analyse zur TOC-Visite kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol im Vergleich zu Meropenem (RR: 0,93; 95 %-KI: [0,86; 1,01]; $p = 0,069$).

Für den Endpunkt Superinfektion zeigte sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol und Meropenem (RR: 0,86; 95 %-KI: [0,29; 2,50]; $p = 0,778$).

Für den Endpunkt Neue Infektion zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol (Peto-Odds-Ratio: 5,36; 95 %-KI: [1,70; 16,94]; $p = 0,004$). Bei Betrachtung der Einzelergebnisse der Studien, zeigt sich, dass der signifikante Unterschied durch die Studie PN003 bedingt ist. Neue Infektionen waren im Rahmen der Studie PN003 innerhalb der MITT Population bei 10 Patienten (5,8 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und bei einem Patienten (0,6 %) im Meropenem-Arm aufgetreten (RR: 5,38; 95 %-KI: [1,62; 17,93]; $p = 0,006$). Eine genauere Betrachtung der Ergebnisse zeigt, dass es sich bei der Mehrheit dieser neuen Infektionen um Infektionen mit Enterokokken und Staphylokokken handelt. Im Gegensatz zu Meropenem, welches eine breite Wirksamkeit im Bereich Gram-positiver und Gram-negativer Erreger aufweist, ist eine Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam aufgrund der natürlichen Resistenz von Enterokokken gegenüber Cephalosporinen und der begrenzten Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam in Staphylokokken in diesen Erregern nicht zu erwarten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Rahmen der Studien PN012 und PN003 wurden keine Daten zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Bei der Betrachtung der Nebenwirkungen ergibt sich im Rahmen der Meta-Analyse für UE, SUE und Therapieabbrüche wegen eines UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol und Meropenem. Für schwere UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol:

- UE gesamt: (RR: 0,97; 95 %-KI: [0,79; 1,19]; p = 0,799)
- SUE: (RR: 1,54; 95 %-KI: [0,87; 2,75]; p = 0,139)
- Schwere UE: (RR: 2,29; 95 %-KI: [1,16; 4,52]; p = 0,017)
- Therapieabbrüche wegen eines UE: (RR: 1,79; 95 %-KI: [0,67; 4,75]; p = 0,242)

Bei Betrachtung der Einzelergebnisse der Studien, zeigt sich, dass der signifikante Unterschied bezüglich der schweren UE durch die Studie PN003 bedingt ist. Schwere UE waren im Rahmen der Studie PN003 innerhalb der Safety-Population bei 23 Patienten (10,8 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und bei 10 Patienten (4,8 %) im Meropenem-Arm aufgetreten (RR: 2,24; 95 %-KI: [1,14; 4,37]; p = 0,019). Eine genauere Betrachtung dieser UE auf PT-Ebene zeigt, dass nur drei der UE im Ceftolozan/Tazobactam + Meropenem-Arm und keines der UE im Meropenem therapieassoziiert waren. Keines dieser UE wurde als schwerwiegend eingestuft und die Patienten erholten sich von diesen Ereignissen. Des Weiteren stellen alle diese therapieassoziierten schweren UE bekannte, in der Fachinformation von Ceftolozan/Tazobactam genannte, Nebenwirkungen dar.

Bereits auf Endpunktebene ist durch die Selektion der Teilpopulation von einer erhöhten Verzerrung auszugehen, welche durch die Betrachtung auf SOC und PT Ebene unter Umständen verstärkt wird. Die Ergebnisse der SOC und PT lassen daher keine eindeutigen Rückschlüsse zu und werden nicht für die Aussage zum Zusatznutzen herangezogen.

Anwendungsgebiet C (komplizierte Harnwegsinfektionen)

Antibiotika-spezifische Fragestellung

Als Basis für die Ableitung des Zusatznutzens innerhalb der zusätzlichen antibiotikaspezifischen Fragestellung diente die Studie Kresken, 2019. Im Folgenden werden nur die Ergebnisse zu Erregern zusammengefasst, deren Bekämpfung in Deutschland aufgrund der vorliegenden Resistenzsituation die höchste Priorität zukommt. Die Ergebnisse zu Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu den von offiziellen Leitlinien empfohlenen und tatsächlich im vorliegenden AWG zum Einsatz kommenden Antibiotika werden nachfolgend zusammengefasst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (Anwendungsgebiet C)

Erreger	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Ceftriaxon	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Ceftazidim	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Cefepim	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Meropenem	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Imipenem/ Cilastatin	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Ertapenem	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Amoxicillin/ Clavulansäure	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Piperacillin/ Tazobactam	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Levofloxacin	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Ciprofloxacin
Risikodifferenz ^a [95 %-KI]										
P. aeruginosa gesamt ^b	-	0,12 [0,09; 0,15]	0,11 [0,08; 0,14]	0,09 [0,06; 0,11]	0,20 [0,17; 0,24]	-	-	0,12 [0,09; 0,15]	0,29 [0,25; 0,33]	0,23 [0,20; 0,27]
P. aeruginosa MER-R ^c	-	0,30 [0,19; 0,40]	0,37 [0,25; 0,48]	0,77 [0,70; 0,85] ^l	0,67 [0,56; 0,78]	-	-	0,32 [0,20; 0,44]	0,66 [0,55; 0,77]	0,48 [0,37; 0,60]
P. aeruginosa 3MRGN ^d	-	0,38 [0,25; 0,51]	0,34 [0,21; 0,47]	0,42 [0,29; 0,55]	0,78 [0,67; 0,89]	-	-	0,38 [0,25; 0,51]	0,81 [0,71; 0,91]	0,76 [0,65; 0,87]
P. aeruginosa 4MRGN ^e	-	0,57 [0,45; 0,68] ^l	0,47 [0,33; 0,61]	0,29 [0,13; 0,45]	0,56 [0,42; 0,69]	-	-	0,46 [0,29; 0,63]	0,57 [0,45; 0,68] ^l	0,57 [0,45; 0,68] ^l
Enterobacterales 3MRGN ^f	0,84 [0,76; 0,92] ^l	0,84 [0,76; 0,92] ^l	0,67 [0,51; 0,83]	-0,16 [-0,24; 0,08] ^l	-0,16 [-0,24; -0,08] ^l	-0,13 [-0,21; -0,04]	0,65 [0,52; 0,78]	0,06 [-0,02; 0,13]	0,63 [0,49; 0,76]	0,84 [0,76; 0,92] ^l
Enterobacterales 4MRGN ^g	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	-0,29 [-0,65; 0,08] ^l	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	0,00 [-0,24; 0,24] ^l
E. coli ESBL ^h	1,00 [0,97; 1,00] ^l	0,54 [0,42; 0,66] ^l	0,72 [0,61; 0,83] ^l	0,00 [-0,03; 0,03] ^l	0,00 [-0,03; 0,03] ^l	0,00 [-0,03; 0,03] ^l	0,57 [0,45; 0,69] ^l	0,09 [0,02; 0,16] ^l	0,76 [0,66; 0,87] ^l	0,76 [0,66; 0,87] ^l
K. pneumoniae ESBL ⁱ	0,84 [0,70; 0,98]	0,77 [0,63; 0,91]	0,79 [0,65; 0,93]	-0,11 [-0,20; -0,03] ^l	-0,11 [-0,20; -0,03] ^l	-0,08 [-0,18; 0,01]	0,64 [0,48; 0,80]	0,08 [-0,01; 0,18]	0,34 [0,17; 0,52]	0,61 [0,43; 0,78]
K. oxytoca ESBL ^j	1,00 [0,69; 1,00] ^l	0,00 [-0,31; 0,31] ^l	0,00 [-0,31; 0,31] ^l	0,00 [-0,31; 0,31] ^l	0,00 [-0,31; 0,31] ^l	0,00 [-0,31; 0,31] ^l	1,00 [0,69; 1,00] ^l	1,00 [0,69; 1,00] ^l	0,40 [-0,05; 0,85] ^l	0,80 [0,39; 1,00] ^l
P. mirabilis ESBL ^k	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

a: Berechnung der RD pro Erreger, mittels GEE unter der Verwendung der Correlation Structure exchangeable für die im Model enthaltenen Antibiotika. Falls für mindestens ein Antibiotikum eine Rate von 0 % oder 100 % vorliegt, wird dieses aus der Berechnung ausgeschlossen.

b: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim, Cefepim, Meropenem, Imipenem/Cilastatin, Piperacillin/Tazobactam, Levofloxacin, Ciprofloxacin

c: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim, Cefepim, Imipenem/Cilastatin, Piperacillin/Tazobactam, Levofloxacin, Ciprofloxacin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Erreger	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Ceftriaxon	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Ceftazidim	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Cefepim	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Meropenem	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Imipenem/ Cilastatin	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Ertapenem	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Amoxicillin/ Clavulansäure	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Piperacillin/ Tazobactam	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Levofloxacin	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Ciprofloxacin
Risikodifferenz^a [95 %-KI]										
<p>d: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim, Cefepim, Meropenem, Imipenem/Cilastatin, Piperacillin/Tazobactam, Levofloxacin, Ciprofloxacin</p> <p>e: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Cefepim, Meropenem, Imipenem/Cilastatin, Piperacillin/Tazobactam</p> <p>f: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Cefepim, Ertapenem, Amoxicillin/Clavulansäure, Piperacillin/Tazobactam, Levofloxacin</p> <p>g: Es wurde keine GEE berechnet</p> <p>h: Es wurde keine GEE berechnet</p> <p>i: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Ceftriaxon, Ceftazidim, Cefepim, Ertapenem, Amoxicillin/Clavulansäure, Piperacillin/Tazobactam, Levofloxacin, Ciprofloxacin</p> <p>j: Es wurde keine GEE berechnet</p> <p>k: Da nur ein Isolat vorlag, erfolgten keine Berechnungen</p> <p>l: Berechnung der RD, mittels Nullzellenkorrektur falls 0 % oder 100 % für die Rate mindestens eines Antibiotikums vorliegen. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzuaddiert. RD größer null stellt einen Vorteil für Ceftolozan/Tazobactam dar (d.h. die Resistenz gegenüber Ceftolozan/Tazobactam ist geringer im Vergleich zur zVT)</p> <p>Der Wertebereich des Konfidenzintervalls der Risikodifferenz wurde auf „ 1 “ beschränkt</p> <p>3MRGN: Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen drei der vier Antibiotikagruppen; 4MRGN: Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotikagruppen; E. coli: Escherichia coli; ESBL: Extended Spectrum Beta-Lactamase; GEE: Generalized estimating equation; K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae; K. oxytoca: Klebsiella oxytoca; KI: Konfidenzintervall; MER-R: Meropenem-resistent; P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa; P. mirabilis: Proteus mirabilis; RD: Risikodifferenz; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>										

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei *P. aeruginosa* gesamt zeigte sich für Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu jedem im Anwendungsgebiet relevanten Antibiotikum ein signifikanter Vorteil.

- Ceftolozan/Tazobactam vs. Ceftazidim: RD [95 %-KI]: 0,12 [0,09; 0,15]
- Ceftolozan/Tazobactam vs. Cefepim: RD [95 %-KI]: 0,11 [0,08; 0,14]
- Ceftolozan/Tazobactam vs. Meropenem: RD [95 %-KI]: 0,09 [0,06; 0,11]
- Ceftolozan/Tazobactam vs. Imipenem/Cilastatin: RD [95 %-KI]: 0,20 [0,17; 0,24]
- Ceftolozan/Tazobactam vs. Piperacillin/Tazobactam: RD [95 %-KI]: 0,12 [0,09; 0,15]
- Ceftolozan/Tazobactam vs. Levofloxacin: RD [95 %-KI]: 0,29 [0,25; 0,33]
- Ceftolozan/Tazobactam vs. Ciprofloxacin: RD [95 %-KI]: 0,23 [0,20; 0,27]

Zudem zeigte sich bei der Betrachtung der Meropenem-resistenten, 3MRGN und 4MRGN *P. aeruginosa* Isolaten ein signifikanter Vorteil, welcher noch wesentlich stärker ausgeprägt ist.

Bei den 3MRGN Enterobacterales, ESBL-bildenden *E. coli*, ESBL-bildenden *K. pneumoniae* und ESBL-bildenden *K. oxytoca* Isolaten zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Ceftriaxon, Amoxicillin/Clavulansäure sowie Ciprofloxacin. Gegenüber Ceftazidim, Cefepim sowie Levofloxacin zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Ceftolozan/Tazobactam bei 3MRGN Enterobacterales, ESBL-bildenden *E. coli* und ESBL-bildenden *K. pneumoniae* Isolaten. Gegenüber Piperacillin/Tazobactam zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Ceftolozan/Tazobactam bei ESBL-bildenden *E. coli* und ESBL-bildenden *K. oxytoca* Isolaten.

Bei den 3MRGN Enterobacterales zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem, Imipenem/Cilastatin sowie Ertapenem. Bei ESBL-bildenden *K. pneumoniae* Isolaten zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem sowie Imipenem/Cilastatin.

Zusammenfassend überwiegen sowohl bei *P. aeruginosa* als auch bei ESBL-bildenden bzw. multiresistenten Enterobacterales die Vorteile gegenüber den Nachteilen deutlich.

Allgemeine Fragestellung

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ceftolozan/Tazobactam wurden im vorliegenden AWG anhand der prospektiven, randomisierten, doppelblinden und multizentrischen Phase III-Studie PN006 im Vergleich zu Levofloxacin bei erwachsenen Patienten mit komplizierter Harnwegsinfektion untersucht. Als primäres Ziel wurde die Nicht-Unterlegenheit von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Levofloxacin im Hinblick auf das Mikrobiologische

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ansprechen zum Auswertungszeitpunkt TOC definiert. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie PN006 zusammengefasst.

Tabelle 1-14: Übersicht der Ergebnisse der Studie PN006 (Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen) die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden

Studie: PN006 ^a	Ceftolozan/Tazobactam		Levofloxacin		Ceftolozan/Tazobactam vs. Levofloxacin	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^g
Mortalität						
Gesamt mortalität	113 ^b	1 (0,9)	114 ^b	0 (0,0)	n.b.	n.b.
Morbidität						
Klinisches Ansprechen zu TOC (Heilung)	113 ^c	85 (75,2)	114 ^c	81 (71,1)	1,06 [0,90; 1,24]	0,495
Mikrobiologisches Ansprechen zu TOC	70 ^d	50 (71,4)	74 ^d	36 (48,6)	1,48 [1,12; 1,97]	0,007
Superinfektion	70 ^d	3 (4,3)	74 ^d	3 (4,1)	1,15 [0,24; 5,47]	0,857
Neue Infektion	70 ^d	13 (18,6)	74 ^d	6 (8,1)	2,35 [0,93; 5,91]	0,070
Nebenwirkungen						
Unerwünschtes Ereignis gesamt	113 ^b	36 (31,9)	114 ^b	35 (30,7)	1,01 [0,68; 1,48]	0,979
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	113 ^b	6 (5,3)	114 ^b	3 (2,6)	2,05 [0,51; 8,28]	0,315
Schwere unerwünschte Ereignisse	113 ^b	2 (1,8)	114 ^b	2 (1,8)	1,01 [0,14; 7,50]	0,994
Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses	113 ^b	2 (1,8)	114 ^b	2 (1,8)	0,87 [0,10; 7,23]	0,898
a: Datenschnitt: 07. November 2013 b: Anzahl der Patienten: Safety Population c: Anzahl der Patienten: Intention to Treat Population (ITT) d: Anzahl der Patienten: Mikrobiologisch Intention to Treat (mMITT) e: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Region f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) für das Relative Risiko bzw. Peto-Odds Ratio Die Tabelle enthält Endpunkte, welche für die Ableitung des Zusatznutzens verwendet werden (ausgenommen des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt, welcher ergänzend dargestellt wird). ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechnet; mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention to Treat Population; TOC: Test of Cure						

Mortalität

Innerhalb der Safety-Population waren bis Studienende ein Patient (0,9 %) mit Blasenkrebs im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und kein Patient (0,0 %) im Levofloxacin-Arm verstorben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Morbidität***

Für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zeigte sich innerhalb der ITT-Population zur TOC-Visite kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Levofloxacin (RR: 1,06; 95 %-KI: [0,90; 1,24]; $p = 0,495$).

Für den Endpunkt Mikrobiologisches Ansprechen zeigte sich innerhalb der mMITT-Population zur TOC-Visite ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Levofloxacin zugunsten von Ceftolozan/Tazobactam (RR: 1,48; 95 %-KI: [1,12; 1,97]; $p = 0,007$).

Für die Endpunkte Superinfektion und Neue Infektion zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Levofloxacin (Superinfektion: RR: 1,15; 95 %-KI: [0,24; 5,47]; $p = 0,857$; Neue Infektion: RR: 2,35; 95 %-KI: [0,93; 5,91]; $p = 0,070$).

Nebenwirkungen

Bei der Betrachtung der Nebenwirkungen ergibt sich für keine der Gesamtraten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Levofloxacin:

- UE gesamt: (RR: 1,01; 95 %-KI: [0,68; 1,48]; $p = 0,979$)
- SUE: (RR: 2,05; 95 %-KI: [0,51; 8,28]; $p = 0,315$)
- Schwere UE: (RR: 1,01; 95 %-KI: [0,14; 7,50]; $p = 0,994$)
- Therapieabbrüche wegen eines UE: (RR: 0,87; 95 %-KI: [0,10; 7,23]; $p = 0,898$)

Zusätzlich erfolgte für UE gesamt, SUE, Schwere UE und Therapieabbrüche wegen eines UE eine Aufschlüsselung nach SOC und ausgewählten PT. Hierbei ergaben sich in keiner SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Levofloxacin.

Anwendungsgebiet D (akute Pyelonephritis)***Antibiotika-spezifische Fragestellung***

Als Basis für die Ableitung des Zusatznutzens innerhalb der zusätzlichen antibiotikaspezifischen Fragestellung diente die Studie Kresken, 2019. Im Folgenden werden nur die Ergebnisse zu Erregern zusammengefasst, deren Bekämpfung in Deutschland aufgrund der vorliegenden Resistenzsituation die höchste Priorität zukommt. Die Ergebnisse zu Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu den von offiziellen Leitlinien empfohlenen und tatsächlich im vorliegenden AWG zum Einsatz kommenden Antibiotika werden nachfolgend zusammengefasst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (Anwendungsgebiet D)

Erreger	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Ceftriaxon	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Ceftazidim	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Cefepim	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Meropenem	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Imipenem/ Cilastatin	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Ertapenem	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Amoxicillin/ Clavulansäure	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Piperacillin/ Tazobactam	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Levofloxacin	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Ciprofloxacin
Risikodifferenz ^a [95 %-KI]										
P. aeruginosa gesamt ^b	-	0,12 [0,09; 0,15]	0,11 [0,08; 0,14]	0,09 [0,06; 0,11]	0,20 [0,17; 0,24]	-	-	0,12 [0,09; 0,15]	0,29 [0,25; 0,33]	0,23 [0,20; 0,27]
P. aeruginosa MER-R ^c	-	0,30 [0,19; 0,40]	0,37 [0,25; 0,48]	0,77 [0,70; 0,85] ^l	0,67 [0,56; 0,78]	-	-	0,32 [0,20; 0,44]	0,66 [0,55; 0,77]	0,48 [0,37; 0,60]
P. aeruginosa 3MRGN ^d	-	0,38 [0,25; 0,51]	0,34 [0,21; 0,47]	0,42 [0,29; 0,55]	0,78 [0,67; 0,89]	-	-	0,38 [0,25; 0,51]	0,81 [0,71; 0,91]	0,76 [0,65; 0,87]
P. aeruginosa 4MRGN ^e	-	0,57 [0,45; 0,68] ^l	0,47 [0,33; 0,61]	0,29 [0,13; 0,45]	0,56 [0,42; 0,69]	-	-	0,46 [0,29; 0,63]	0,57 [0,45; 0,68] ^l	0,57 [0,45; 0,68] ^l
Enterobacterales 3MRGN ^f	0,84 [0,76; 0,92] ^l	0,84 [0,76; 0,92] ^l	0,67 [0,51; 0,83]	-0,16 [-0,24; 0,08] ^l	-0,16 [-0,24; -0,08] ^l	-0,13 [-0,21; -0,04]	0,65 [0,52; 0,78]	0,06 [-0,02; 0,13]	0,63 [0,49; 0,76]	0,84 [0,76; 0,92] ^l
Enterobacterales 4MRGN ^g	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	-0,29 [-0,65; 0,08] ^l	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	0,00 [-0,24; 0,24] ^l
E. coli ESBL ^h	1,00 [0,97; 1,00] ^l	0,54 [0,42; 0,66] ^l	0,72 [0,61; 0,83] ^l	0,00 [-0,03; 0,03] ^l	0,00 [-0,03; 0,03] ^l	0,00 [-0,03; 0,03] ^l	0,57 [0,45; 0,69] ^l	0,09 [0,02; 0,16] ^l	0,76 [0,66; 0,87] ^l	0,76 [0,66; 0,87] ^l
K. pneumoniae ESBL ⁱ	0,84 [0,70; 0,98]	0,77 [0,63; 0,91]	0,79 [0,65; 0,93]	-0,11 [-0,20; -0,03] ^l	-0,11 [-0,20; -0,03] ^l	-0,08 [-0,18; 0,01]	0,64 [0,48; 0,80]	0,08 [-0,01; 0,18]	0,34 [0,17; 0,52]	0,61 [0,43; 0,78]
K. oxytoca ESBL ^j	1,00 [0,69; 1,00] ^l	0,00 [-0,31; 0,31] ^l	0,00 [-0,31; 0,31] ^l	0,00 [-0,31; 0,31] ^l	0,00 [-0,31; 0,31] ^l	0,00 [-0,31; 0,31] ^l	1,00 [0,69; 1,00] ^l	1,00 [0,69; 1,00] ^l	0,40 [-0,05; 0,85] ^l	0,80 [0,39; 1,00] ^l
P. mirabilis ESBL ^k	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

a: Berechnung der RD pro Erreger, mittels GEE unter der Verwendung der Correlation Structure exchangeable für die im Model enthaltenen Antibiotika. Falls für mindestens ein Antibiotikum eine Rate von 0 % oder 100 % vorliegt, wird dieses aus der Berechnung ausgeschlossen.

b: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim, Cefepim, Meropenem, Imipenem/Cilastatin, Piperacillin/Tazobactam, Levofloxacin, Ciprofloxacin

c: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim, Cefepim, Imipenem/Cilastatin, Piperacillin/Tazobactam, Levofloxacin, Ciprofloxacin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Erreger	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Ceftriaxon	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Ceftazidim	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Cefepim	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Meropenem	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Imipenem/ Cilastatin	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Ertapenem	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Amoxicillin/ Clavulansäure	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Piperacillin/ Tazobactam	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Levofloxacin	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Ciprofloxacin
Risikodifferenz^a [95 %-KI]										
<p>d: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim, Cefepim, Meropenem, Imipenem/Cilastatin, Piperacillin/Tazobactam, Levofloxacin, Ciprofloxacin</p> <p>e: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Cefepim, Meropenem, Imipenem/Cilastatin, Piperacillin/Tazobactam</p> <p>f: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Cefepim, Ertapenem, Amoxicillin/Clavulansäure, Piperacillin/Tazobactam, Levofloxacin</p> <p>g: Es wurde keine GEE berechnet</p> <p>h: Es wurde keine GEE berechnet</p> <p>i: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Ceftriaxon, Ceftazidim, Cefepim, Ertapenem, Amoxicillin/Clavulansäure, Piperacillin/Tazobactam, Levofloxacin, Ciprofloxacin</p> <p>j: Es wurde keine GEE berechnet</p> <p>k: Da nur ein Isolat vorlag, erfolgten keine Berechnungen</p> <p>l: Berechnung der RD, mittels Nullzellenkorrektur falls 0 % oder 100 % für die Rate mindestens eines Antibiotikums vorliegen. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzuaddiert. RD größer null stellt einen Vorteil für Ceftolozan/Tazobactam dar (d.h. die Resistenz gegenüber Ceftolozan/Tazobactam ist geringer im Vergleich zur zVT)</p> <p>Der Wertebereich des Konfidenzintervalls der Risikodifferenz wurde auf „ 1 “ beschränkt</p> <p>3MRGN: Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen drei der vier Antibiotikagruppen; 4MRGN: Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotikagruppen; E. coli: Escherichia coli; ESBL: Extended Spectrum Beta-Lactamase; GEE: Generalized estimating equation; K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae; K. oxytoca: Klebsiella oxytoca; KI: Konfidenzintervall; MER-R: Meropenem-resistent; P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa; P. mirabilis: Proteus mirabilis; RD: Risikodifferenz; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>										

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei *P. aeruginosa* gesamt zeigte sich für Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu jedem im Anwendungsgebiet relevanten Antibiotikum ein signifikanter Vorteil.

- Ceftolozan/Tazobactam vs. Ceftazidim: RD [95 %-KI]: 0,12 [0,09; 0,15]
- Ceftolozan/Tazobactam vs. Cefepim: RD [95 %-KI]: 0,11 [0,08; 0,14]
- Ceftolozan/Tazobactam vs. Meropenem: RD [95 %-KI]: 0,09 [0,06; 0,11]
- Ceftolozan/Tazobactam vs. Imipenem/Cilastatin: RD [95 %-KI]: 0,20 [0,17; 0,24]
- Ceftolozan/Tazobactam vs. Piperacillin/Tazobactam: RD [95 %-KI]: 0,12 [0,09; 0,15]
- Ceftolozan/Tazobactam vs. Levofloxacin: RD [95 %-KI]: 0,29 [0,25; 0,33]
- Ceftolozan/Tazobactam vs. Ciprofloxacin: RD [95 %-KI]: 0,23 [0,20; 0,27]

Zudem zeigte sich bei der Betrachtung der Meropenem-resistenten, 3MRGN und 4MRGN *P. aeruginosa* Isolaten ein signifikanter Vorteil, welcher noch wesentlich stärker ausgeprägt ist.

Bei den 3MRGN Enterobacterales, ESBL-bildenden *E. coli*, ESBL-bildenden *K. pneumoniae* und ESBL-bildenden *K. oxytoca* Isolaten zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Ceftriaxon, Amoxicillin/Clavulansäure sowie Ciprofloxacin. Gegenüber Ceftazidim, Cefepim sowie Levofloxacin zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Ceftolozan/Tazobactam bei 3MRGN Enterobacterales, ESBL-bildenden *E. coli* und ESBL-bildenden *K. pneumoniae* Isolaten. Gegenüber Piperacillin/Tazobactam zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Ceftolozan/Tazobactam bei ESBL-bildenden *E. coli* und ESBL-bildenden *K. oxytoca* Isolaten.

Bei den 3MRGN Enterobacterales zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem, Imipenem/Cilastatin sowie Ertapenem. Bei ESBL-bildenden *K. pneumoniae* Isolaten zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem sowie Imipenem/Cilastatin.

Zusammenfassend überwiegen sowohl bei *P. aeruginosa* als auch bei ESBL-bildenden bzw. multiresistenten Enterobacterales die Vorteile gegenüber den Nachteilen deutlich.

Allgemeine Fragestellung

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ceftolozan/Tazobactam wurden im vorliegenden AWG anhand der prospektiven, randomisierten, doppelblinden und multizentrischen Phase III-Studie PN006 im Vergleich zu Levofloxacin bei erwachsenen Patienten mit akuter Pyelonephritis untersucht. Als primäres Ziel wurde die Nicht-Unterlegenheit von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Levofloxacin im Hinblick auf das Mikrobiologische Ansprechen zum

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auswertungszeitpunkt TOC definiert. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie PN006 zusammengefasst.

Tabelle 1-16: Übersicht der Ergebnisse der Studie PN006 (Patienten mit akuter Pyelonephritis) die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden

Studie: PN006 ^a	Ceftolozan/Tazobactam		Levofloxacin		Ceftolozan/Tazobactam vs. Levofloxacin	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f
Mortalität						
Gesamt mortalität	420 ^b	0 (0,0)	421 ^b	0 (0,0)	n.b.	n.b.
Morbidität						
Klinisches Ansprechen zu TOC (Heilung)	418 ^c	347 (83,0)	420 ^c	342 (81,4)	1,02 [0,96; 1,09]	0,506
Mikrobiologisches Ansprechen zu TOC	328 ^d	263 (80,2)	328 ^d	245 (74,7)	1,07 [0,99; 1,17]	0,095
Superinfektion	328 ^d	11 (3,4)	328 ^d	18 (5,5)	0,60 [0,29; 1,25]	0,173
Neue Infektion	328 ^d	23 (7,0)	328 ^d	21 (6,4)	1,07 [0,60; 1,90]	0,820
Nebenwirkungen						
Unerwünschtes Ereignis gesamt	420 ^b	149 (35,5)	421 ^b	149 (35,4)	1,00 [0,84; 1,20]	0,957
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	420 ^b	9 (2,1)	421 ^b	15 (3,6)	0,60 [0,26; 1,35]	0,216
Schwere unerwünschte Ereignisse	420 ^b	15 (3,6)	421 ^b	8 (1,9)	1,99 [0,84; 4,70]	0,117
Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses	420 ^b	5 (1,2)	421 ^b	7 (1,7)	0,71 [0,23; 2,22]	0,554

a: Datenschnitt: 07. November 2013

b: Anzahl der Patienten: Safety Population

c: Anzahl der Patienten: Intention to Treat Population (ITT)

d: Anzahl der Patienten: Mikrobiologisch Intention to Treat (mMITT)

e: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Region

f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) für das Relative Risiko bzw. Peto-Odds Ratio

Die Tabelle enthält Endpunkte, welche für die Ableitung des Zusatznutzens verwendet werden (ausgenommen des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt, welcher ergänzend dargestellt wird).

ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechnet; mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention to Treat Population; TOC: Test of Cure

Mortalität

In der Studie PN006 verstarb kein Patient mit akuter Pyelonephritis.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Morbidität*

Für den Endpunkt Klinisches Ansprechen ergab sich innerhalb der ITT-Population zur TOC-Visite kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Levofloxacin (RR: 1,02; 95 %-KI: [0,96; 1,09]; p = 0,506).

Beim Mikrobiologischen Ansprechen zeigte sich innerhalb der mMITT Population zur TOC-Visite kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Levofloxacin (RR: 1,07; 95 %-KI: [0,99; 1,17]; p = 0,095).

Für die Endpunkte Superinfektion und Neue Infektion zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Levofloxacin (Superinfektion: RR: 0,60; 95 %-KI: [0,29; 1,25]; p = 0,173; Neue Infektion: RR: 1,07; 95 %-KI: [0,60; 1,90]; p = 0,820).

Nebenwirkungen

Bei der Betrachtung der Nebenwirkungen ergibt sich für keine der Gesamtraten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Levofloxacin:

- UE gesamt: (RR: 1,00; 95 %-KI: [0,84; 1,20]; p = 0,957)
- SUE: (RR: 0,60; 95 %-KI: [0,26; 1,35]; p = 0,216)
- Schwere UE: (RR: 1,99; 95 %-KI: [0,84; 4,70]; p = 0,117)
- Therapieabbrüche wegen eines UE: (RR: 0,71; 95 %-KI: [0,23; 2,22]; p = 0,554)

Zusätzlich erfolgte für UE gesamt, SUE, Schwere UE und Therapieabbrüche wegen eines UE eine Aufschlüsselung nach SOC und ausgewählten PT. Hierbei ergaben sich bis auf die SOC Erkrankungen des Nervensystems keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Levofloxacin. Innerhalb der SOC Erkrankungen des Nervensystems trat lediglich das PT Kopfschmerz auf (vier Patienten im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und kein Patient im Levofloxacin-Arm). Keines dieser schweren UE wurde als schwerwiegend klassifiziert.

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei dieser SOC bei den UE gesamt, SUE und Therapieabbrüchen wegen eines UE.

Geben Sie in Tabelle 1-17 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP), bei Erwachsenen	ja
B	Behandlung der komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI) bei Erwachsenen	ja
C	Behandlung der komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI) bei Erwachsenen	ja
D	Behandlung der akuten Pyelonephritis bei Erwachsenen	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. cIAI: Complicated intra-abdominal infections (komplizierte intraabdominelle Infektion); cUTI: Complicated urinary tract infections (komplizierte Harnwegsinfektion); HAP: Hospital-acquired pneumonia (im Krankenhaus erworbene Pneumonie); VAP: Ventilator-associated pneumonia (beatmungsassozierte Pneumonie)		

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

Ceftolozan/Tazobactam ist für die Therapie von erwachsenen Patienten mit einer im Krankenhaus erworbenen Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (AWG A), komplizierten intraabdominellen Infektion (AWG B), komplizierten Harnwegsinfektion (AWG C) oder akuten Pyelonephritis (AWG D) zugelassen und wurde von der WHO innerhalb der AWaRe Gruppen als Reserveantibiotikum eingeordnet.

Das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens begründet sich einerseits auf Basis von RCT in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Andererseits soll nach 5. Kapitel

§ 5 Abs. 5 S. 1 der VerFO des G-BA bei der Bewertung von Antibiotika die Resistenzsituation berücksichtigt werden. Daher werden neben klinischen Daten (Allgemeine Fragestellung) auch Daten zur in-vitro-Aktivität (Antibiotika-spezifische Fragestellung) zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Auf diese Weise soll der Besonderheit der Antibiotika im Rahmen der Nutzenbewertung Rechnung getragen werden.

Durch den vermehrten Einsatz von Carbapenemen kam es in den letzten Jahren zu einer Zunahme Carbapenem-resistenter Bakterien. Auch die Resistenz gegen Fluorchinolone nahm ebenso wie die ESBL-Bildung bei Enterobacterales über die letzten zwanzig Jahre zu. Da bei Isolaten mit ESBL-Phänotyp regelmäßig ebenfalls eine Resistenz gegenüber Fluorchinolonen vorliegt (3MRGN), kommen zur Therapie von Infektionen mit diesen Erregern meist nur noch Carbapeneme in Betracht.

Es besteht somit ein hoher ungedeckter Bedarf an neuen und wirksamen antimikrobiellen Medikamenten. Die starke Zunahme gramnegativer Erreger mit Resistenzen gegenüber den wichtigsten Antibiotikaklassen erfordert die stetige Entwicklung neuer Antibiotika. Hierbei steht jedoch nicht die Überlegenheit eines neuen Wirkstoffes gegenüber den bereits verfügbaren Therapien im Vordergrund; vielmehr entspricht der Nachweis der gleichwertigen Wirksamkeit und Sicherheit den Erfordernissen dieser Situation. Ceftolozan/Tazobactam wurde daher von der EMA auf Basis von Nicht-Unterlegenheitsstudien zugelassen. Die relevante Fragestellung zur Ableitung des Zusatznutzens stellt die Wirksamkeit eines Antibiotikums unter Berücksichtigung der aktuellen Resistenzsituation dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abbildung 1 zeigt das allgemeine Vorgehen bei der Ableitung des Zusatznutzens. So wird für jedes AWG zunächst geprüft ob anhand der klinischen Daten mindestens eine gleichwertige Wirksamkeit und Sicherheit von Ceftolozan/Tazobactam mit Meropenem (AWG A und AWG B) bzw. Levofloxacin (AWG C und AWG D) gezeigt werden kann. Ist von einer Gleichwertigkeit auszugehen wird das Ausmaß des Zusatznutzens ausschließlich anhand der Antibiotika-spezifischen Fragestellung bestimmt.

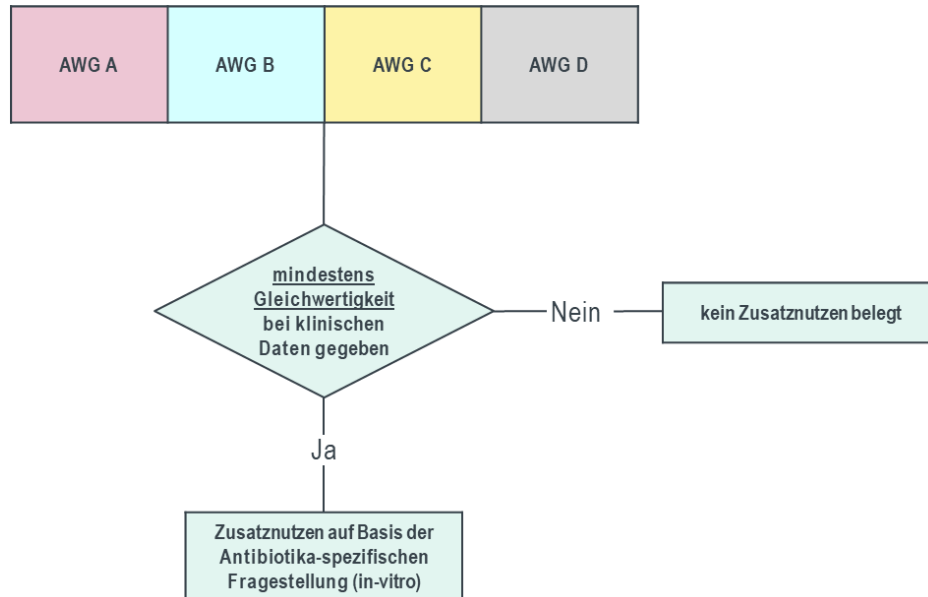


Abbildung 1: Übersicht zur Ableitung des Zusatznutzens

AWG: Anwendungsgebiet

Bei Betrachtung der klinischen Ergebnisse (Allgemeine Fragestellung) für jedes AWG zeigt sich, dass Ceftolozan/Tazobactam eine mit Meropenem (AWG A und AWG B) bzw. Levofloxacin (AWG C und AWG D) mindestens gleichwertige Therapieoption darstellt.

Somit ergibt sich der Zusatznutzen von Ceftolozan/Tazobactam aus dem Vorteil der Therapie unter Berücksichtigung der aktuellen Resistenzsituation in Deutschland (Antibiotika-spezifische Fragestellung). In den für den deutschen Versorgungskontext maßgeblich relevanten resistenten Erregern zeigten sich für jedes AWG deutliche Vorteile von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber allen relevanten zVT. Folglich kann in jedem AWG für den Endpunkt Suszeptibilität aufgrund der bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens innerhalb der Antibiotika-spezifischen Fragestellung für Ceftolozan/Tazobactam gegenüber der zVT ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Zusammenfassend wird aufgrund der klinischen Gleichwertigkeit und der deutlichen Überlegenheit bei den in-vitro-Daten für **jedes AWG** der Zusatznutzen von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zur zVT als **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** bewertet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ableitung des Zusatznutzens ist in Tabelle 1-18 zusammengefasst.

Tabelle 1-18: Zusammenfassung der Ableitung des Zusatznutzens (alle Anwendungsgebiete)

Anwendungsgebiet	Antibiotika-spezifische Fragestellung	Allgemeine Fragestellung	Gesamtfazit Zusatznutzen
Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP), bei Erwachsenen	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	Mindestens Gleichwertigkeit gegeben	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Behandlung der komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI) bei Erwachsenen	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	Mindestens Gleichwertigkeit gegeben	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Behandlung der komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI) bei Erwachsenen	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	Mindestens Gleichwertigkeit gegeben	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Behandlung der akuten Pyelonephritis bei Erwachsenen	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	Mindestens Gleichwertigkeit gegeben	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
cIAI: Complicated intra-abdominal infections (komplizierte intraabdominelle Infektion); cUTI: Complicated urinary tract infections (komplizierte Harnwegsinfektion); HAP: Hospital-acquired pneumonia (im Krankenhaus erworbene Pneumonie); VAP: Ventilator-associated pneumonia (beatmungsassozierte Pneumonie)			

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

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

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

Anwendungsgebiet A (im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie)

Zerbaxa[®] ist angezeigt zur Behandlung der HAP, einschließlich VAP, bei Erwachsenen.

Zerbaxa[®] ist unwirksam gegen Bakterien, die Beta-Laktamasen produzieren und nicht durch Tazobactam gehemmt werden können.

Die Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung entspricht somit erwachsenen Patienten mit einer im Krankenhaus erworbenen Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie, mit einem hohen Risiko für folgende gramnegative Erreger:

- E. cloacae
- E. coli
- H. influenzae
- K. oxytoca
- K. pneumoniae
- P. mirabilis
- P. aeruginosa
- S. marcescens

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**Anwendungsgebiet B (komplizierte intraabdominelle Infektionen)**

Zerbaxa® ist angezeigt zur Behandlung der komplizierten IAI bei Erwachsenen.

Zerbaxa® ist unwirksam gegen Bakterien, die Beta-Laktamasen produzieren und nicht durch Tazobactam gehemmt werden können.

Die Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung entspricht somit erwachsenen Patienten mit komplizierten IAI, mit einem hohen Risiko für folgende gramnegative Erreger:

- E. cloacae
- E. coli
- K. oxytoca
- K. pneumoniae
- P. mirabilis
- P. aeruginosa

Zerbaxa® zeigt ebenfalls eine Wirkung bei den grampositiven Erregern Streptococcus anginosus, Streptococcus constellatus und Streptococcus salivarius. Grampositive Erreger spielen jedoch innerhalb des AWG keine bedeutende Rolle, da der komplizierten IAI, wie bereits beschrieben, größtenteils gramnegative Spezies mit immer häufiger auftretender Multiresistenz zugrunde liegen.

Anwendungsgebiet C und D (komplizierte Harnwegsinfektionen und akute Pyelonephritis)

Zerbaxa® ist angezeigt zur Behandlung der komplizierten Harnwegsinfektion und akuten Pyelonephritis bei Erwachsenen.

Zerbaxa® wurde in klinischen Studien bei Patienten mit akuter Pyelonephritis untersucht. Hierbei traten in der Zulassungsstudie folgende gramnegative Erreger auf: E. coli, K. pneumoniae, P. mirabilis.

Entsprechend der Leitlinie sollte Zerbaxa® bei erwachsenen Patienten mit akuten Pyelonephriden, die ein hohes Risiko für Infektionen mit gramnegativen MRE haben, eingesetzt werden.

Zu diesen gehören vor allem ESBL-bildenden Enterobacterales und multiresistente P. aeruginosa.

Dies entspricht insgesamt der Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Laut in-vitro-Studien zeigen zudem die Erreger *Citrobacter freundii* (*C. freundii*), *Citrobacter koseri* (*C. koseri*), *K. Enterobacter aerogenes*, *Morganella morganii* (*M morganii*), *Proteus vulgaris* (*P. vulgaris*), *Serratia liquefacians* (*S. liquefacians*) und *S. marcescens* ebenfalls eine Empfindlichkeit gegen Zerbaxa[®], sofern sie keine erworbenen Resistenzmechanismen aufweisen. Die klinische Wirksamkeit von Zerbaxa[®] gegenüber diesen Erregern konnte jedoch auf Grund ihrer geringen Prävalenz in klinischen Studien nicht direkt nachgewiesen werden.

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

Therapeutischer Bedarf***Einleitung***

Gramnegative Erreger stellen weltweit eine Hauptursache für Krankenhausinfektionen dar. Sie verursachen weltweit 38 % bis 74 % der Infektionen, die in zeitlichem Zusammenhang mit einer medizinischen Maßnahme stehen und als solche nicht bereits vorher bestanden.

Aufgrund der in den letzten 20 Jahren stark gestiegenen Rate an antibiotikaresistenten gramnegativen Erregern ist eine breite Auswahl an noch wirksamen Antibiotika wünschenswert. Denn nur so lässt sich unter Berücksichtigung der Kriterien des ABS das richtige Antibiotikum für den richtigen Erreger auswählen. Eine nicht angemessene kalkulierte Therapie führt zwangsläufig auch zu erhöhten Behandlungskosten und einer Verlängerung des stationären Aufenthalts und kann mit zu einer erhöhten Letalität führen. Eine unzureichende Therapie ist zudem mit einem gesteigerten Selektionsdruck und somit einer Ausbreitung von Resistenzen verbunden, weshalb es einen hohen medizinischen Bedarf für die Entwicklung neuer Strategien in diesem Bereich gibt.

Therapeutischer Bedarf Anwendungsgebiet A (im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie)

Die häufigste Todesursache aufgrund einer Infektion ist in der EU die Pneumonie. Im Jahr 2014 starben daran ca. 118.300 Menschen. Im Krankenhaus erworbene Infektionen führen häufig zur Entwicklung einer nosokomialen Pneumonie. HAP und VAP machen etwa 22 % aller im Krankenhaus erworbenen Infektionen in Europa aus. In Europa und den USA stellt HAP auf Intensivstationen sogar die häufigste und außerhalb von Intensivstationen die zweithäufigste nosokomiale Infektion dar. Sie geht mit einer erhöhten Mortalität und Verlängerung der Verweildauer sowohl auf der Intensivstation als auch im Krankenhaus einher.

Gramnegative Bakterien machen mehr als 50 % der üblicherweise isolierten Pathogenen bei nosokomialen Pneumonien aus. *P. aeruginosa* mit dokumentierter Resistenz gegenüber Beta-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Laktamen, Carbapenemen, Aminoglycosiden und Fluorchinolonen stellen das größte Problem dar.

Therapeutischer Bedarf Anwendungsgebiet B (komplizierte intraabdominale Infektionen)

Betrachtet man Patienten mit komplizierten IAI, so werden 14,2 % der Patienten in einem kritischen Zustand in das Krankenhaus eingeliefert, 29,8 % der Patienten werden nach einer Operation auf die Intensivstation verlegt und 0,5 % sterben im Krankenhaus. Sepsis und septischer Schock sind die häufigsten beobachteten Komplikationen bei Patienten mit komplizierten IAI, v.a. wenn sie initial nicht adäquat behandelt wurden. Komplizierte IAI sind für 20 % der schweren Sepsisfälle auf der Intensivstation verantwortlich und sind nach der Pneumonie der zweithäufigste Grund für infektionsassoziierte Morbidität und Mortalität.

Gerade bei denjenigen Erregerspezies, die wie E. coli häufig Ursache der IAI sind, kam es im Zeitraum zwischen 2001 und 2011 zu einem starken Anstieg der Resistenzraten. Dementsprechend ist auch die Gefahr resistenter Erreger gerade bei IAI stark angestiegen. Die Resistenzrate von ESBL-produzierenden E. coli liegt mittlerweile auf Intensivstationen bei 16,3 %. Da bei Isolaten mit ESBL-Phänotyp regelmäßig ebenfalls eine Resistenz gegenüber Fluorchinolonen vorliegt [laut Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO)-Klassifikation 3MRGN-Erreger], kommen zur Therapie von Infektionen mit diesen Erregern meist nur noch Carbapeneme in Betracht.

Therapeutischer Bedarf Anwendungsgebiet C (komplizierte Harnwegsinfektionen)

HWI stellen in der PPS 2016 des NRZ mit einer Prävalenz von 21,6 % die dritthäufigste dokumentierte nosokomiale Infektion dar. Eine primäre Sepsis lag bei 5,1 % der nosokomialen Infektionen vor. Die Rate der Patienten mit einer Urosepsis beträgt auf der Intensivstation in Deutschland 30,8 %.

Eine akut lebensbedrohliche Urosepsis entwickelt sich meist als Folge einer komplizierten HWI.

Das Erregerspektrum einer komplizierten HWI hängt stark davon ab, unter welchen Umständen diese erworben wurde. Bei ambulant erworbenen komplizierten HWI ist v. a. mit E. coli zu rechnen. Handelt es sich allerdings um eine nosokomial erworbene komplizierte HWI kommen weitere Vertreter der Enterobacterales und P. aeruginosa hinzu. Ein wichtiges Kriterium für eine zielgerichtete und leitliniengerechte Therapie ist u. a. das Vorliegen einer Multiresistenz der Infektion auslösenden bakteriellen Keime. In der Global prevalence of infections in urology (GPIU)-Studie betrug die Multiresistenzrate für Enterobacterales 45 % und für P. aeruginosa 21 %.

Therapeutischer Bedarf Anwendungsgebiet D (akute Pyelonephritis)

Bei einer Pyelonephritis handelt es sich um eine obere HWI. HWI stellen in der PPS 2016 des NRZ mit einer Prävalenz von 21,6 % die dritthäufigste dokumentierte nosokomiale Infektion dar. Eine Pyelonephritis kann u. a. eine Zerstörung des Nierenparenchyms, Abszessbildung und eine Urosepsis zur Komplikation haben. Die Rate der Patienten mit einer Urosepsis beträgt auf

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Intensivstation in Deutschland 30,8 %. Eine rechtzeitig eingeleitete Therapie kann, laut S2k-Leitlinie, einen Nierenparenchymschaden möglicherweise vermeiden.

Bei einer akuten Pyelonephritis ist v. a. mit E. coli zu rechnen. Bei einer Urosepsis mit vorangegangenem Eingriff oder aufgrund eines Katheters kommen weitere Vertreter der Enterobacterales und P. aeruginosa als mögliche auslösende Keime hinzu. Ein wichtiges Kriterium für eine zielgerichtete und Leitliniengerechte Therapie ist u. a. das Vorliegen einer Multiresistenz der Infektion auslösenden bakteriellen Keime. In der GPIU-Studie betrug die Multiresistenzrate für Enterobacterales 45 % und für P. aeruginosa 21 %.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Zerbaxa® (Anwendungsgebiete A bis D)

Es besteht somit ein hoher ungedeckter Bedarf an neuen und wirksamen antimikrobiellen Medikamenten. Folgende Erreger haben dabei laut WHO die höchste Priorität für die Erforschung und Entwicklung neuer Antibiotika:

- A. baumannii, Carbapenem-resistent
- P. aeruginosa, Carbapenem-resistent
- Enterobacterales, Carbapenem-resistent, ESBL-produzierend

Da im deutsch-sprachigen Raum Carbapenem-resistente Enterobacterales bisher selten auftreten, kommt den ESBL-produzierenden Enterobacterales entgegen des weltweiten Trends eine höhere Bedeutung zu.

Zerbaxa® kann durch die Kombination aus dem neuen und Pseudomonas-wirksamen Cephalosporin Ceftolozan und dem BLI Tazobactam den bestehenden, hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf zur Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP), komplizierter IAI, komplizierter HWI und der akuten Pyelonephritis bei Erwachsenen decken, da es folgende Eigenschaften erfüllt:

- Resistenzüberwindender Mechanismus
- Breites Wirkspektrum
- Wirksamkeit gegen zwei der drei laut WHO wichtigsten Erreger

Zerbaxa® wurde von der WHO in die AWaRe Reserve Group, eingestuft, womit der Reservestatus von Ceftolozan/Tazobactam de facto bestätigt wird.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-19 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-19: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP), bei Erwachsenen	8.657
B	Behandlung der komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI) bei Erwachsenen	4.608
C	Behandlung der komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI) bei Erwachsenen	40.729
D	Behandlung der akuten Pyelonephritis bei Erwachsenen	831
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. cIAI: Complicated intra-abdominal infections (komplizierte intraabdominelle Infektion); cUTI: Complicated urinary tract infections (komplizierte Harnwegsinfektion); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAP: Hospital-acquired pneumonia (im Krankenhaus erworbene Pneumonie); VAP: Ventilator-associated pneumonia (beatmungsassozierte Pneumonie)		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-20 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-20: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP), bei Erwachsenen	Erwachsene mit im Krankenhaus erworbener Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	8.657
B	Behandlung der komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI) bei Erwachsenen	Erwachsene mit komplizierten intraabdominellen Infektionen	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	4.608
C	Behandlung der komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI) bei Erwachsenen	Erwachsene mit komplizierten Harnwegsinfektionen	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	40.729
D	Behandlung der akuten Pyelonephritis bei Erwachsenen	Erwachsene mit akuter Pyelonephritis	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	831
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. cIAI: Complicated intra-abdominal infections (komplizierte intraabdominelle Infektion); cUTI: Complicated urinary tract infections (komplizierte Harnwegsinfektion); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAP: Hospital-acquired pneumonia (im Krankenhaus erworbene Pneumonie); VAP: Ventilator-associated pneumonia (beatmungsassoziierte Pneumonie)</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-21 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-21: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP), bei Erwachsenen	5.226,48 € bis 9.146,34 €	45.245.637,36 € bis 79.179.865,38 €
B	Behandlung der komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI) bei Erwachsenen	1.310,73 € bis 4.687,41 €	6.039.843,84 € bis 21.599.585,28 €
C	Behandlung der komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI) bei Erwachsenen	2.286,59 €	93.130.524,11 €
D	Behandlung der akuten Pyelonephritis bei Erwachsenen	2.286,59 €	1.900.156,29 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

cIAI: Complicated intra-abdominal infections (komplizierte intraabdominelle Infektion); cUTI: Complicated urinary tract infections (komplizierte Harnwegsinfektion); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAP: Hospital-acquired pneumonia (im Krankenhaus erworbene Pneumonie); VAP: Ventilator-associated pneumonia (beatmungsassozierte Pneumonie)

Ceftolozan/Tazobactam wird ausschließlich im stationären Bereich eingesetzt. Die Schätzung der Prävalenz von jährlich insgesamt 54.825 Fällen, stellt zwar die potentiellen bei Weitem aber nicht die erwarteten Fallzahlen und damit verbundenen Kosten dar.

Dass im Versorgungsalltag die Empfehlungen der Leitlinien zum Einsatz von Ceftolozan/Tazobactam umgesetzt werden, spiegeln die Verbrauchszahlen des AVS Antinfektiva-Report 2019 des RKI wider. Dieser enthält die Verbrauchszahlen von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

215 Referenzkrankenhäusern und 3125 Stationen. So wurde im Jahr 2017/2018 in deutschen Krankenhäusern (ohne Fachkrankenhäuser) Ceftolozan/Tazobactam im Mittel mit einer definierten Tagesdosis (Defined Daily Dose, DDD) von 0,0 pro Patiententage (Range 0,00-0,16) aufgeführt. Zum Vergleich wurde Meropenem, welches in den Leitlinien ebenfalls bei hohem Risiko für *P. aeruginosa* und multiresistenten Enterobacteriaceae empfohlen wird, im Mittel mit 1,58 DDD (Range 0,00-7,27) verbraucht.

Unter der Annahme, dass eine Zählleinheit einer Infusion entspricht, wurden 2018 ca. 1.432 Fälle in den bereits zugelassenen AWG mit Zerbaxa® mit einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von sieben Tagen behandelt.

Damit ist davon auszugehen, dass die tatsächlich zu erwartenden Fallzahlen für Ceftolozan/Tazobactam ca. 3,5 % der hergeleiteten theoretischen potentiellen Fallzahlen entsprechen.

Geben Sie in Tabelle 1-22 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-21.

Tabelle 1-22: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
146.316.161,60 € bis 195.810.131,10 €

Geben Sie in Tabelle 1-23 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-23: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP), bei Erwachsenen	Erwachsene mit im Krankenhaus erworbener Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)	5.226,48 € bis 9.146,34 €	45.245.637,36 € bis 79.179.865,38 €
B	Behandlung der komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI) bei Erwachsenen	Erwachsene mit komplizierten intraabdominellen Infektionen	1.310,73 € bis 4.687,41 €	6.039.843,84 € bis 21.599.585,28 €
C	Behandlung der komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI) bei Erwachsenen	Erwachsene mit komplizierten Harnwegsinfektionen	2.286,59 €	93.130.524,11 €
D	Behandlung der akuten Pyelonephritis bei Erwachsenen	Erwachsene mit akuter Pyelonephritis	2.286,59 €	1.900.156,29 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
cIAI: Complicated intra-abdominal infections (komplizierte intraabdominelle Infektion); cUTI: Complicated urinary tract infections (komplizierte Harnwegsinfektion); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAP: Hospital-acquired pneumonia (im Krankenhaus erworbene Pneumonie); VAP: Ventilator-associated pneumonia (beatmungsassozierte Pneumonie)

Geben Sie in Tabelle 1-24 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-23.

Tabelle 1-24: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
146.316.161,60 € bis 195.810.131,10 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-25 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-25: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungs-assoziiierter Pneumonie (VAP), bei Erwachsenen	Meropenem	Erwachsene und Kinder älter als 3 Monate mit schwerer Pneumonie, einschließlich im Krankenhaus erworbener sowie beatmungs-assoziiierter Pneumonie	373,84 € bis 2.704,04 €	3.236.332,88 € bis 23.408.874,28 €
		Cefepim	Erwachsene und Kinder mit schwerer Lungenentzündung	396,17 € bis 792,34 €	3.429.643,69 € bis 6.859.287,38 €
		Ceftazidim	Erwachsene und Kinder inklusive Neugeborenen (von Geburt an) mit nosokomialer Pneumonie	183,78 € bis 526,84 €	1.590.983,46 € bis 4.560.853,88 €
		Imipenem/Cilastatin	Erwachsene und Kinder ab 1 Jahr mit schwerwiegender Pneumonie einschließlich nosokomialer und Beatmungspneumonie	437,00 € bis 1.747,98 €	3.783.109,00 € bis 15.132.262,86 €
		Piperacillin/Tazobactam	Erwachsene und Jugendliche mit schweren Pneumonien, einschließlich nosokomialen und ventilator-	368,20 € bis 1.030,96 €	3.187.507,40 € bis 8.925.020,72 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

			assozierten Pneumonien		
B	Behandlung der komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI) bei Erwachsenen	Meropenem	Erwachsene und Kinder älter als 3 Monate mit komplizierten intraabdominellen Infektionen	267,03 € bis 2.704,04 €	1.230.474,24 € bis 12.460.216,32 €
		Ceftazidim/ Avibactam	Erwachsene mit komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI)	2.056,86 € bis 5.861,94 €	9.478.010,88 € bis 27.011.819,52 €
		Ciprofloxacin Parenteral	Erwachsene mit intraabdominalen Infektionen	140,94 € bis 591,95 €	649.451,52 € bis 2.727.705,60 €
		Ciprofloxacin Oral (Filmtabletten)	Erwachsene mit intraabdominalen Infektionen	2,41 € bis 10,09 €	11.105,28 € bis 46.494,72 €
		Ciprofloxacin Oral (Suspension)	Erwachsene mit intraabdominalen Infektionen	59,70 € bis 250,74 €	275.097,60 € bis 1.155.409,92 €
		Ertapenem	Kinder und Jugendliche (im Alter von 3 Monaten bis 17 Jahren) und Erwachsene mit intraabdominellen Infektionen	166,02 € bis 774,76 €	765.020,16 € bis 3.570.094,08 €
		Fosfomycin	Akute und chronische Infektionen, insbesondere wenn Penicilline und Cephalosporine nicht gegeben werden können bzw. deren Wirksamkeit aufgrund der Lokalisation der Infektion und der Empfindlichkeit der Erreger nicht ausreicht	255,85 € bis 2.332,40 €	1.178.956,80 € bis 10.747.699,20 €
		Imipenem/Cilastatin	Erwachsene und Kinder ab 1 Jahr mit komplizierten intraabdominellen Infektionen	312,14 € bis 1.747,98 €	1.438.341,12 € bis 8.054.691,84 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		Levofloxacin ^b Parenteral	Erwachsene mit Infektionen	95,20 € bis 266,56 €	438.681,60 € bis 1.228.308,48 €
		Levofloxacin ^b Oral	Erwachsene mit Infektionen	1,60 € bis 4,48 €	7.372,80 € bis 20.643,84 €
		Piperacillin/ Tazobactam	Erwachsene und Kinder über 2 Jahre mit komplizierten intraabdominellen Infektionen	276,15 € bis 773,22 €	1.272.499,20 € bis 3.562.997,76 €
		Tigecyclin	Erwachsene und Kinder ab 8 Jahren mit komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI)	742,56 € bis 1.856,40 €	3.421.716,48 € bis 8.554.291,20 €
C	Behandlung der komplizierten Harnwegs- infektionen (cUTI) bei Erwachsenen	Levofloxacin Parenteral	Erwachsene mit komplizierten Harnwegs- infektionen	133,28 € bis 266,56 €	5.428.361,12 € bis 10.856.722,24 €
		Levofloxacin Oral (Filmtabletten)	Erwachsene mit komplizierten Harnwegs- infektionen	2,24 € bis 4,48 €	91.232,96 € bis 182.465,92 €
		Amoxicillin/ Clavulansäure Parenteral	Erwachsene und Kinder mit Urozystitis	109,91 € bis 357,34 €	4.476.524,39 € bis 14.554.100,86 €
		Amoxicillin/ Clavulansäure Oral (Filmtabletten)	Erwachsene und Kinder mit Urozystitis	19,11 € bis 57,33 €	778.331,19 € bis 2.334.993,57 €
		Amoxicillin/ Clavulansäure Oral (Suspension)	Erwachsene und Kinder mit Urozystitis	18,46 € bis 62,71 €	751.857,34 € bis 2.554.115,59 €
		Cefepim	Erwachsene und Kinder mit komplizierten Harnwegs- infektionen	396,17 € bis 792,34 €	16.135.607,93 € bis 32.271.215,86 €
		Cefotaxim	Infektionen der Niere und ableitenden Harnwege	101,86 € bis 1.222,37 €	4.148.655,94 € bis 49.785.907,73 €
		Ceftazidim	Erwachsene und Kinder inklusive Neugeborenen (von Geburt an) mit komplizierten Harnwegs- infektionen	85,76 € bis 514,58 €	3.492.919,04 € bis 20.958.328,82 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Ceftazidim/ Avibactam	Erwachsene mit komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis	2.052,75 € bis 4.105,50 €	83.606.454,75 € bis 167.212.909,50 €
	Ceftriaxon	Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis) bei Erwachsenen und Kindern, einschließlich Neugeborenen (ab der Geburt)	56,97 € bis 213,08 €	2.320.331,13 € bis 8.678.535,32 €
	Ciprofloxacin Parenteral	Erwachsene mit Harnwegsinfektionen	197,32 € bis 887,92 €	8.036.646,28 € bis 36.164.093,68 €
	Ciprofloxacin Oral (Filmtabletten)	Erwachsene, Jugendliche und Kinder mit komplizierten Harnwegsinfektionen	3,58 €	145.809,82 €
	Ciprofloxacin Oral (Suspension)	Erwachsene mit Harnwegsinfektionen	83,58 €	3.404.129,82 €
	Ertapenem ^c	Kinder und Jugendliche (im Alter von 3 Monaten bis 17 Jahren) und Erwachsene mit intraabdominellen Infektionen, ambulant erworbener Pneumonie, akute gynäkologische Infektionen und Infektionen der Haut und Weichteile beim diabetischen Fuß	166,02 € bis 774,76 €	6.761.828,58 € bis 31.555.200,04 €
	Imipenem/Cilastatin	Erwachsene und Kinder ab 1 Jahr mit komplizierten Infektionen der Harnwege	437,00 € bis 1.747,98 €	17.798.573,00 € bis 71.193.477,42 €
	Meropenem	Erwachsene und Kinder älter als 3 Monate mit komplizierten	373,84 € bis 2.704,04 €	15.226.129,36 € bis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

			Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege		110.132.845,16 €
		Piperacillin/ Tazobactam	Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis) bei Erwachsenen und Jugendlichen	276,15 € bis 773,22 €	11.247.313,35 € bis 31.492.477,38 €
D	Behandlung der akuten Pyelonephritis bei Erwachsenen	Levofloxacin Parenteral	Erwachsene mit akuter Pyelonephritis	133,28 € bis 190,40 €	110.755,68 € bis 158.222,40 €
		Levofloxacin Oral (Filmtabletten)	Erwachsene mit akuter Pyelonephritis	2,24 € bis 3,20 €	1.861,44 € bis 2.659,20 €
		Amoxicillin/ Clavulansäure Parenteral	Erwachsene und Kinder mit Pyelonephritis	78,51 € bis 178,67 €	65.241,81 € bis 148.474,77 €
		Amoxicillin/ Clavulansäure Oral (Filmtabletten)	Erwachsene und Kinder mit Pyelonephritis	13,65 € bis 28,67 €	11.343,15 € bis 23.824,77 €
		Amoxicillin/ Clavulansäure Oral (Suspension)	Erwachsene und Kinder mit Pyelonephritis	13,18 € bis 31,35 €	10.952,58 € bis 26.051,85 €
		Cefepim	Erwachsene und Kinder über 12 Jahre und einem Körpergewicht von ≥ 40 kg mit komplizierten Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis)	417,72 € bis 835,44 €	347.125,32 € bis 694.250,64 €
		Cefotaxim	Infektionen der Niere und ableitenden Harnwege	72,76 € bis 611,18 €	60.463,56 € bis 507.890,58 €
		Ceftazidim	Komplizierte Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen und Kindern inklusive Neugeborenen (von Geburt an)	61,26 € bis 257,29 €	50.907,06 € bis 213.807,99 €
		Ceftazidim/ Avibactam	Komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI),	2.052,75 € bis 4.105,50 €	1.705.835,25 € bis 3.411.670,50 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

			einschließlich Pyelonephritis		
		Ceftriaxon	Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis) bei Erwachsenen und Kindern, einschließlich Neugeborenen (ab der Geburt)	40,69 € bis 106,54 €	33.813,39 € bis 88.534,74 €
		Ciprofloxacin Parenteral	Erwachsene mit akuter Pyelonephritis	197,32 € bis 887,92 €	163.972,92 € bis 737.861,52 €
		Ciprofloxacin Oral (Filmtabletten)	Erwachsene mit akuter Pyelonephritis	03,58 € bis 07,21 €	2.974,98 € bis 5.991,51 €
		Ciprofloxacin Oral (Suspension)	Erwachsene mit Harnwegsinfektionen	83,58 € bis 179,10 €	69.454,98 € bis 148.832,10 €
		Ertapenem ^d	Kinder und Jugendliche (im Alter von 3 Monaten bis 17 Jahren) und Erwachsene mit intraabdominellen Infektionen, ambulant erworbener Pneumonie, akute gynäkologische Infektionen und Infektionen der Haut und Weichteile beim diabetischen Fuß	166,02 € bis 774,76 €	137.962,62 € bis 643.825,56 €
		Imipenem/Cilastatin	Erwachsene und Kinder ab 1 Jahr mit komplizierten Infektionen der Harnwege	312,14 € bis 873,99 €	259.388,34 € bis 726.285,69 €
		Meropenem	Erwachsene und Kinder ab einem Alter von 3 Monaten mit komplizierten Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege	267,03 € bis 1.352,02 €	221.901,93 € bis 1.123.528,62 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		Piperacillin/ Tazobactam	Komplizierte Harnwegs- infektionen (einschließlich Pyelonephritis) bei Erwachsenen und Jugendlichen	276,15 € bis 773,22 €	229.480,65 € bis 642.545,82 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: AWG gemäß Fachinformation stimmen nicht mit dem AWG der komplizierten IAI überein. Wirkstoff wurde jedoch aufgrund der Empfehlung in der S2k-Leitlinie aufgeführt</p> <p>c: AWG gemäß Fachinformation stimmen nicht mit dem AWG der komplizierten HWI überein. Wirkstoff wurde jedoch aufgrund der Empfehlung in der S2k-Leitlinie aufgeführt.</p> <p>d: AWG gemäß Fachinformation stimmen nicht mit dem AWG der akuten Pyelonephritis überein. Wirkstoff wurde jedoch aufgrund der Empfehlung in der S2k-Leitlinie aufgeführt.</p> <p>AWG: Anwendungsgebiet; cIAI: Complicated intra-abdominal infections (komplizierte intraabdominelle Infektion); cUTI: Complicated urinary tract infections (komplizierte Harnwegsinfektion); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAP: Hospital-acquired pneumonia (im Krankenhaus erworbene Pneumonie); VAP: Ventilator-associated pneumonia (beatmungsassoziierte Pneumonie)</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.