

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa<sup>®</sup>)*

MSD SHARP & DOHME GMBH

### **Modul 4 A**

*Zerbaxa<sup>®</sup> ist angezeigt bei Erwachsenen zur  
Behandlung der im Krankenhaus erworbenen  
Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP),  
einschließlich der beatmungsassoziierten Pneumonie  
(ventilator-associated pneumonia, VAP)*

**Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen**

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>11</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>16</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.2 Methodik .....	28
4.2.1 Fragestellung .....	28
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	33
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	37
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	37
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	37
4.2.3.3 Suche in Studienregistern .....	38
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien .....	40
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	40
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	42
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	42
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	42
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika .....	43
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	43
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden.....	50
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	57
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	58
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	59
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	66
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	68
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	68
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	68
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	70
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern .....	73
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	76
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	91
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	92
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	92
4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT.....	94
4.3.1.3.1.2 Klinisches Ansprechen - RCT .....	99

4.3.1.3.1.3	Mikrobiologisches Ansprechen– RCT .....	108
4.3.1.3.1.4	Superinfektion – RCT .....	112
4.3.1.3.1.5	Neue Infektion – RCT .....	115
4.3.1.3.1.6	Nebenwirkungen – RCT .....	118
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT .....	130
4.3.1.3.2.1	Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen .....	132
4.3.1.3.2.2	Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) .....	143
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	164
4.3.2	Weitere Unterlagen .....	168
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	168
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	168
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....	169
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	169
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	169
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	172
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	172
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	172
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	173
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	173
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	173
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	175
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen .....	175
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	175
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen .....	175
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	177
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern .....	180
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool - weitere Untersuchungen .....	180
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	182
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	182
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	189
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	190
4.3.2.3.3.1	Suszeptibilität – weitere Untersuchungen .....	190
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	205
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	205
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	206
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	206
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß .....	209
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	217
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	217

4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	217
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	218
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	218
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	218
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	220
4.7	Referenzliste.....	221
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>227</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>237</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>241</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>		<b>259</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>285</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>300</b>
<b>Anhang 4-G : Zusätzliche Inhalte.....</b>		<b>313</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCT für das zu bewertenden Arzneimittel .....	19
Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien für weitere Untersuchungen (Antibiotika-spezifische Fragestellung) .....	20
Tabelle 4-3: Übersicht der Ergebnisse der Studie PN008 die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden .....	22
Tabelle 4-4: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität.....	25
Tabelle 4-5: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	34
Tabelle 4-6: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien für weitere Untersuchungen (Antibiotika-spezifische Fragestellung) .....	35
Tabelle 4-7: Für die Nutzenbewertung herangezogene patientenrelevante Endpunkte .....	44
Tabelle 4-8: Überblick der in Modul 4 A dargestellten Analysen gegliedert nach Endpunkt, zugrundeliegender Population und Auswertungszeitpunkt der Studie PN008 .....	54
Tabelle 4-9: Berechnungssystematik bei binären Endpunkten .....	56
Tabelle 4-10: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 5.0 .....	60
Tabelle 4-11: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen zur Studie PN008.....	64
Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	69
Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	73
Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-18: Charakterisierung der ITT-Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN008) .....	79
Tabelle 4-19: Studiendesign der Studie PN008 .....	83
Tabelle 4-20: Risikofaktoren für eine Infektion mit MRE laut S3-Leitlinie und Extraktion dieser Risikofaktoren aus den Daten der Studie PN008 .....	86
Tabelle 4-21: Häufigkeiten der Risikofaktoren für eine Infektion mit MRE laut S3-Leitlinie in der Studie PN008 .....	87

Tabelle 4-22: Risikofaktoren laut S2k-Leitlinie und Extraktion dieser Risikofaktoren aus den Daten der Studie PN008 .....	88
Tabelle 4-23: Häufigkeiten der Risikofaktoren laut S2k-Leitlinie in der Studie PN008 .....	88
Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN008) .....	92
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität .....	94
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität zum Zeitpunkt D28 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, PN008).....	95
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität zum Zeitpunkt D14 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, PN008).....	96
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Klinisches Ansprechen .....	99
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Klinisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	101
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, PN008).....	101
Tabelle 4-33: Darstellung der Gründe warum ein Patient beim klinischen Ansprechen zur TOC-Visite als nicht geheilt gezählt wurde (ITT-Population, PN008) .....	102
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population, PN008).....	103
Tabelle 4-35: Darstellung der Gründe warum ein Patient beim Endpunkt Klinischen Ansprechen zur TOC-Visite als nicht geheilt gezählt wurde (mITT-Population, PN008) ....	103
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CE-Population PN008).....	104
Tabelle 4-37: Darstellung der Gründe warum ein Patient beim Endpunkt Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite als nicht geheilt gezählt wurde (CE-Population, PN008) .....	104
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, PN008).....	105
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population, PN008).....	106
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CE-Population, PN008).....	106
Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts Mikrobiologisches Ansprechen .....	108
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mikrobiologisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	109
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Mikrobiologisches Ansprechen zur TOC-Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ME-Population, PN008) .....	109

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Mikrobiologisches Ansprechen zur TOC-Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population, PN008).....	110
Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts Superinfektion .....	112
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Superinfektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	112
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Superinfektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN008, mITT-Population) .....	113
Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts Neue Infektion .....	115
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Neue Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	115
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Neue Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN008, mITT-Population) .....	116
Tabelle 4-51: Operationalisierung der Endpunkte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen .....	118
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-53: Übersicht der Behandlungsdauer der Safety-Population (PN008) .....	120
Tabelle 4-54: Übersicht der Beobachtungsdauer der Safety-Population (PN008) .....	120
Tabelle 4-55: Ergebnisse für UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN008, Safety-Population).....	121
Tabelle 4-56: Systematik zur Darstellung der UE nach SOC und PT .....	123
Tabelle 4-57: Ergebnisse für UE gesamt nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN008, Safety-Population) .....	124
Tabelle 4-58: Ergebnisse für SUE nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN008, Safety-Population) .....	126
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Schwere UE gesamt nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN008, Safety-Population).....	127
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Therapieabbruch wegen eines UE nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN008, Safety-Population).....	128
Tabelle 4-61: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen.....	131
Tabelle 4-62: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Mortalität, Tabelle 1 von 4 (PN008) .....	134
Tabelle 4-63: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Mortalität, Tabelle 2 von 4 (PN008) .....	134
Tabelle 4-64: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Mortalität, Tabelle 3 von 4 (PN008) .....	135
Tabelle 4-65: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Mortalität, Tabelle 4 von 4 (PN008) .....	135

Tabelle 4-66: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Morbidität, Tabelle 1 von 4 (PN008) .....	136
Tabelle 4-67: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Morbidität, Tabelle 2 von 4 (PN008) .....	137
Tabelle 4-68: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Morbidität, Tabelle 3 von 4 (PN008) .....	138
Tabelle 4-69: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Morbidität, Tabelle 4 von 4 (PN008) .....	139
Tabelle 4-70: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie UE, Tabelle 1 von 4 (PN008) .....	140
Tabelle 4-71: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie UE, Tabelle 2 von 4 (PN008) .....	141
Tabelle 4-72: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie UE, Tabelle 3 von 4 (PN008) .....	142
Tabelle 4-73: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie UE, Tabelle 4 von 4 (PN008) .....	142
Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen, Endpunkt Gesamtmortalität zu D28 – Ergebnisse der Subgruppen Krankheitsschwere und Versagen einer vorrangegangenen antibiotischen Behandlung für die VNP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN008) .....	144
Tabelle 4-75: Subgruppenanalysen, Endpunkt Klinisches Ansprechen – Ergebnisse der Subgruppen Alter (< 75 vs. ≥ 75) und Begleitende Therapie zur Behandlung gramnegativer Infektionen zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN008) .....	147
Tabelle 4-76: Subgruppenanalysen, Endpunkt Superinfektion – Ergebnisse der Subgruppen APACHE-II-Score zu Baseline (< 20 vs. ≥ 20), P. aeruginosa und Enterobacterales aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN008) .....	150
Tabelle 4-77: Subgruppenanalysen, Endpunkt UE gesamt – Ergebnisse der Subgruppe Begleitende Therapie zur Behandlung gramnegativer Infektionen zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN008) .....	154
Tabelle 4-78: Subgruppenanalysen, Endpunkt SUE – Ergebnisse der Subgruppen Versagen einer vorrangegangenen antibiotischen Behandlung und Dauer der Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN008) .....	156
Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen, Endpunkt Schwere UE – Ergebnisse der Subgruppe Enterobacterales aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN008) .....	159
Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen, Endpunkt Therapieabbruch wegen eines UE – Ergebnisse der Subgruppe SOFA Score und Pleuraerguss aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN008) .....	161
Tabelle 4-81: Übersicht der Ergebnisse der Studie PN008 die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden .....	165
Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	169

Tabelle 4-83: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	170
Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	170
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	171
Tabelle 4-86: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	171
Tabelle 4-87: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	173
Tabelle 4-88: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	174
Tabelle 4-89: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	174
Tabelle 4-90: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	175
Tabelle 4-91: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	177
Tabelle 4-92: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen.....	180
Tabelle 4-93: Studienpool – weitere Untersuchungen .....	181
Tabelle 4-94: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	183
Tabelle 4-95: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen .....	184
Tabelle 4-96: Charakterisierung der Studienpopulation nach Zentrum – weitere Untersuchungen.....	185
Tabelle 4-97: Charakterisierung der Studienpopulation nach Station – weitere Untersuchungen.....	185
Tabelle 4-98: Charakterisierung der Studienpopulation nach Erreger – weitere Untersuchungen.....	186
Tabelle 4-99: EUCAST Grenzwerte (Version 10.0).....	188
Tabelle 4-100: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	189
Tabelle 4-101: Operationalisierung der Suszeptibilität – weitere Untersuchungen.....	190
Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Suszeptibilität – Weitere Untersuchungen .....	191
Tabelle 4-103: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (P. aeruginosa) .....	192
Tabelle 4-104: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (Meropenem-resistente P. aeruginosa) .....	192
Tabelle 4-105: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (3MRGN P. aeruginosa) .....	193
Tabelle 4-106: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (4MRGN P. aeruginosa) .....	193

Tabelle 4-107: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (Enterobacterales gesamt).....	194
Tabelle 4-108: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (3MRGN Enterobacterales) .....	194
Tabelle 4-109: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (4MRGN Enterobacterales) .....	195
Tabelle 4-110: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (E. coli) .....	195
Tabelle 4-111: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (E. coli mit ESBL-Phänotyp).....	196
Tabelle 4-112: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (K. pneumoniae) .....	196
Tabelle 4-113: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (K. pneumoniae mit ESBL- Phänotyp) .....	197
Tabelle 4-114: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (K. oxytoca) .....	197
Tabelle 4-115: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (K. oxytoca mit ESBL-Phänotyp)....	198
Tabelle 4-116: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (P. mirabilis) .....	198
Tabelle 4-117: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (P. mirabilis mit ESBL-Phänotyp)...	199
Tabelle 4-118: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (P. vulgaris).....	199
Tabelle 4-119: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (S. marcescens) .....	200
Tabelle 4-120: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (M. morgani).....	200
Tabelle 4-121: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (K. aerogenes) .....	201
Tabelle 4-122: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (E. cloacae) .....	201
Tabelle 4-123: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (C. freundii).....	202
Tabelle 4-124: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (C. koseri) .....	202
Tabelle 4-124: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität von Erregern mit höchster Priorität..	203
Tabelle 4-125: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber Meropenem in Bezug auf die allgemeine Fragestellung (PN008) .....	211
Tabelle 4-126: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität.....	214
Tabelle 4-127: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	217
Tabelle 4-128 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PN008.....	285
Tabelle 4-129 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Kresken, 2019.....	298
Tabelle 4-130 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PN008.....	301
Tabelle 4-131 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Kresken, 2019.....	309
Tabelle 4-132: Ergebnisse für die SOC Untersuchungen für UE gesamt mit einer Inzidenz > 0 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN008, Safety-Population).....	313
Tabelle 4-133: Übersicht der Dauer der Hospitalisierung, Tage auf der Intensivstation und Dauer der mechanischen Beatmung .....	314

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Klinisches Ansprechen in der Studie PN008 zur TOC- und LFU-Visite .....	47
Abbildung 2: Übersicht der Populationen in der Studie PN008 .....	51
Abbildung 3: Mehrstufiges Vorgehen zur Bewertung des Vorliegens einer Effektmodifikation .....	60
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	72
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Tod (PN008, ITT-Population).....	97
Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	179
Abbildung 7: Übersicht zur Ableitung des Zusatznutzens.....	210
Abbildung 8: Flow Chart nach CONSORT für die Studie PN008 .....	297

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
3MRGN	Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen drei der vier Antibiotikagruppen
4MRGN	Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotikagruppen
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AmpC	Ambler Klasse C Beta-Laktamase
ANCOVA	Analysis of Covariance
APACHE	Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation
ARD	Absolute Risikodifferenz
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATCC <sup>®</sup>	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AVS	Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance
AWaRe	Access, Watch and Reserve
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BLI	Beta-Laktamase-Inhibitoren
BMI	Body Mass Index
C. freundii	Citrobacter freundii
C. koseri	Citrobacter koseri
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CE	Clinically Evaluable (klinisch evaluierbar)
CENTRAL	Central Register of Controlled Trials
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CPIS	Clinical Pulmonary Infection Score (klinischer Wert für Lungeninfektionen)
CrCl	Creatinine clearance (Kreatinin-Clearance)
CSR	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)
D14	Tag 14

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
D28	Tag 28
DAO	Data-as-Observed
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DSMB	Data and Safety Monitoring Board
E. cloacae	Enterobacter cloacae
E. coli	Escherichia coli
EMA	European Medicines Agency (Europäische Zulassungsbehörde)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EOT	End-of-Therapy (Therapieende)
ESBL	Extended Spectrum Beta-Lactamase (Breitspektrum-Beta-Laktamase)
EU	Europäische Union
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
FSFV	First Subject First Visit
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEE	Generalized estimating equation
H. influenzae	Haemophilus influenzae
HAP	Hospital-acquired pneumonia (im Krankenhaus erworbene Pneumonie)
HWI	Harnwegsinfektion(en)
I	Sensibel bei erhöhter Exposition
i. v.	Intravenös
IAI	Intraabdominelle Infektion
ICH E3	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use Topic E 3 (Structure and Content of Clinical Study Reports)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ICU	Intensive Care Unit (Intensivstation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interaktive Response Technologie

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ISO	International Organization for Standardization (Internationale Organisation für Normung)
ITT	Intention to Treat
K. aerogenes	Klebsiella aerogenes
K. oxytoca	Klebsiella oxytoca
K. pneumoniae	Klebsiella pneumoniae
KBE	Koloniebildende Einheiten
KI	Konfidenzintervall
LFU	Late-Follow-up
LRT	Lower Respiratory Tract (untere Atemwege)
M. morgani	Morganella morgani
ME	Mikrobiologisch evaluierbar
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MHK	Minimale Hemmkonzentration
mITT	Mikrobiologische Intention to Treat
MER-R	Meropenem-resistent
MRE	Multiresistenter Erreger
MRGN	Multiresistente gramnegative Erreger
MRSA	Methicillin-resistente Staphylococcus aureus
MSD	Merck Sharp & Dohme GmbH
MTC	Mixed-Treatment-Comparison
n	Patienten mit Ereignis/Anzahl der Erreger/Isolate
N	Anzahl der Patienten
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds-Ratio
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
P. mirabilis	Proteus mirabilis
P. vulgaris	Proteus vulgaris
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Partial pressure of oxygen to the fraction of inspired oxygen
PBP	Penicillin-bindendes Protein
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Peto-OR	Peto-Odds-Ratio
PT	Preferred Term
R	Resistent oder intermediär empfindlich
RCT	Randomized Clinical Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
S	Sensibel
S. aureus	Staphylococcus aureus
S. liquefaciens	Serratia liquefaciens
S. marcescens	Serratia marcescens
S. pneumoniae	Streptococcus pneumoniae
S2k-Leitlinie	Leitlinie, bei der eine formale Konsensfindung stattgefunden hat
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SOFA	Sequential-Related Organ Failure Assessment
spp.	Species pluralis
STROBE	The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TDM	Therapeutic Drug Monitoring (Therapeutische Arzneimittelüberwachung)
TFA	Treatment Failure Approach
TOC	Test-of-Cure (Test auf Heilung)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs
TTE	Time to Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal (Obergrenze des Normalwertes)
USA	United States of America
VAP	Ventilator Associated Pneumonia (beatmungsassoziierte Pneumonie)
VerfO	Verfahrensordnung
vHAP	Ventilated hospital-acquired pneumonia (beatmungspflichtige, im Krankenhaus erworbene Pneumonie)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
VNP	Ventilated nosocomial pneumonia (beatmungsassoziierte nosokomiale Pneumonie)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

### Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei erwachsenen Patienten mit einer im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP). Nach 5. Kapitel § 5 Abs. 5 S. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) soll bei der Bewertung von Antibiotika die Resistenzsituation berücksichtigt werden. Während des Beratungsgesprächs hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) erläutert, dass die Beurteilung der Resistenzsituation, auch unabhängig von klinischen Daten, im Rahmen einer separaten Fragestellung erfolgen sollte. Aufgrund der Dringlichkeit einer Therapie von Patienten mit schweren Infektionen und der zeitaufwendigen mikrobiologischen Diagnostik, bilden klinische Studien in Patienten mit schwerer Infektion häufig die Situation der kalkulierten Therapie ab. In-vitro-Daten ermöglichen die umfangreiche Erhebung von Ergebnissen zur Wirksamkeit von Antibiotika in klinischen Isolaten und dienen gleichzeitig dazu, die Versorgungsrealität bezüglich des Vorliegens von Resistenzen zu bestimmen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher neben klinischen Daten (Allgemeine Fragestellung) mit Ceftolozan/Tazobactam auch in-vitro-Daten aus Deutschland (Antibiotika-spezifische Fragestellung) herangezogen.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die MSD SHARP & DOHME GMBH (im Folgenden als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt eine patientenindividuelle antibiotische Therapie für die unter Kodierung A betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A).

### Datenquellen

Zur Untersuchung der Antibiotika-spezifischen Fragestellung wurde eine systematische Literaturrecherche und eine Suche in Studienregistern nach Studien durchgeführt, welche die antibakterielle Aktivität/Erregersensibilität untersuchen. Hierüber konnte eine relevante Studie identifiziert werden. 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. Nur diejenigen Erreger wurden getestet, gegen die die klinische Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam erwiesen ist bzw. vermutet werden kann. Die Studie wurde an 20 Zentren in über ganz Deutschland verteilten Städten durchgeführt und stellt daher eine geeignete Untersuchung dar, um die in-vitro-Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zur zVT unter Berücksichtigung der aktuellen Resistenzsituation in Deutschland zu untersuchen. Die Einstufung der Wirksamkeit der Antibiotika in vitro erfolgt über die Verwendung international gültiger Grenzwerte, bei denen eine Korrelation zwischen in-vitro-Testung und therapeutischer Wirksamkeit nachgewiesen wurde. Es ist davon auszugehen, dass die Verwendung dieser Grenzwerte die Vorhersage über einen zu erwartenden Therapieerfolg in vivo ermöglicht.

Zur Beantwortung der allgemeinen Fragestellung wurde neben internen Informationssystemen und Datenbanken eine systematische Literaturrecherche anhand verschiedener Datenbanken durchgeführt. Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane. Zudem wurde eine systematische Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und im International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)-Search Portal durchgeführt. Mit der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnte als relevante Studie die Zulassungsstudie PN008 identifiziert werden.

Bei der Studie PN008 handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, doppelblinde und multizentrische Phase-III-Studie. Untersucht wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem bei erwachsenen Patienten, die aufgrund einer HAP beatmet werden mussten oder erwachsene Patienten mit VAP. Die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) und die Food and Drug Administration (FDA) haben unterschiedliche spezifische Anforderungen, denen in der Studie PN008 Rechnung getragen wurde. Für die EMA wurde deshalb als primäres Ziel die Nichtunterlegenheit von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem im Hinblick auf das Klinische Ansprechen zum Auswertungszeitpunkt Test-of-Cure (TOC) untersucht, für die FDA hingegen die Nichtunterlegenheit von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem im Hinblick auf die Gesamtmortalität zu Tag 28.

MSD sieht die Behandlung mit Meropenem in der Vergleichsgruppe der Studie PN008 als die vom G-BA festgelegte zVT patientenindividuelle antibiotische Therapie an. Ausführliche Erläuterungen dazu befinden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1 und im Modul 3A.

**Ein-/Ausschlusskriterien für Studien*****Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für das zu bewertenden Arzneimittel***

Die Auswahl der relevanten randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial(s), RCT) für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgte nach den in Tabelle 4-1 gelisteten Ein- bzw. Ausschlusskriterien.

Tabelle 4-1: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCT für das zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	
<b>Patientenpopulation</b>	Erwachsene Patienten mit einer im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP)	Patientenpopulation, die nicht der Zulassung entspricht	A1
<b>Prüfintervention</b>	Ceftolozan/Tazobactam (2 g Ceftolozan/1 g Tazobactam alle 8 Stunden, 8 bis 14 Tage) Bei Verdacht auf eine Infektion mit anaeroben Krankheitserregern in Kombination mit Metronidazol anzuwenden.	Abweichende Intervention oder Dosierung	A2
<b>Vergleichsintervention</b>	Patientenindividuelle antibiotische Therapie <sup>a</sup>	Andere Vergleichsintervention	A3
<b>Patientenrelevante Endpunkte</b>	Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: Gesamtmortalität Morbidity Gesundheitsbezogene Lebensqualität UE	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	A4
<b>Studiendauer</b>	Keine Einschränkung		A5
<b>Studientyp</b>	Randomisierte kontrollierte Studien	Alle anderen Studientypen	A6
<b>Publikationstyp</b>	Vollpublikationen, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Alle anderen Publikationstypen	A7

a: Für die zVT „Patientenindividuelle antibiotische Therapie“ wurden vom G-BA weitere zu berücksichtigende Faktoren definiert: lokales Erregerspektrum, (lokales) Resistenzprofil, Risiko für Infektion mit multiresistenten Erreger gemäß allgemein anerkanntem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse, Erregersensibilität (bei Vorliegen eines Antibiogramms). Im Rahmen der Selektion wurde auf eine Einschränkung hinsichtlich dieser Faktoren verzichtet, um eine möglichst breite Erfassung von Studien zu ermöglichen.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAP: im Krankenhaus erworbene Pneumonie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAP: Beatmungsassozierte Pneumonie; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

**Suche nach relevanten Studien für die Antibiotika-spezifische Fragestellung (weitere Untersuchungen)**

Die Auswahl der relevanten Studien für die Antibiotika-spezifische Fragestellung der Resistenzsituation innerhalb des deutschen Versorgungskontexts anhand von in-vitro-Daten für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgte nach den in Tabelle 4-2 gelisteten Ein- bzw. Ausschlusskriterien.

Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien für weitere Untersuchungen (Antibiotika-spezifische Fragestellung)

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	
<b>Isolate</b>	Klinische Isolate von erwachsenen Patienten <sup>a</sup> mit Erregern, gegen die die klinische Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam erwiesen ist bzw. vermutet werden kann (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation) und bei denen der Einsatz von Ceftolozan/Tazobactam durch nationale Leitlinien empfohlen wird.	Alle anderen Erreger	A1
<b>Herkunft der Isolate</b>	Isolate aus deutschen Kliniken/Zentren <sup>b</sup>	Alle anderen Länder	A2
<b>Intervention<sup>c</sup></b>	Ceftolozan/Tazobactam	Alle anderen Interventionen	A3
<b>Vergleichsintervention<sup>c</sup></b>	Von offiziellen Leitlinien empfohlene und tatsächlich im vorliegenden AWG zum Einsatz kommende Antibiotika: Cefepim Ceftazidim Imipenem/Cilastin Meropenem Piperacillin/Tazobactam	Alle anderen Interventionen	A4
<b>Daten</b>	Resistenzraten (gemäß aktuellen Grenzwerten) oder MHK	Alle anderen Daten	A5
<b>Studientyp</b>	Keine Einschränkung		A6
<b>Publikationstyp</b>	Abstracts, Poster, Vollpublikationen, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Alle anderen Publikationstypen	A7
<p>a: Aufgrund der unterschiedlichen Ätiologie von Infektionen bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen, ist bei Kindern ein anderes Erregerspektrum mit anderen Resistenzen im Vergleich zu erwachsenen Patienten zu erwarten. Aus diesem Grund und auf Basis der Zulassung von Ceftolozan/Tazobactam bei erwachsenen Patienten, wird beim Ursprung der klinischen Isolate auf erwachsene Patienten eingeschränkt.</p> <p>b: Um die Resistenzsituation in Deutschland adäquat darstellen zu können, ist eine breite geografische Verteilung der Zentren von hoher Relevanz. Bei der Selektion von Studien werden folglich nur solche Studien berücksichtigt, die deutsche Isolate von mehreren Zentren und in ausreichendem Umfang berichten.</p> <p>c: Intervention und Vergleichsintervention beziehen sich hier ausschließlich auf diejenigen Wirkstoffe, mit denen die klinischen Isolate in vitro behandelt wurden, nicht auf die Wirkstoffe, die die Patienten zuvor erhalten hatten.</p> <p>AWG: Anwendungsgebiet; MHK: Hemmkonzentration</p>			

## **Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen**

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichte und/oder Studienprotokolle. Eine ausführliche Darstellung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene und Endpunktebene ist den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen. Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studie wird mit Hilfe des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Item 2b bis Item 14) bzw. Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs (TREND)-Statements beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt.

Bei der zur Beantwortung der allgemeinen Fragestellung eingeschlossenen Studie PN008 handelt es sich um eine RCT. Dies entspricht damit dem Evidenzgrad Ib der Evidenzklassifizierung nach § 5 Nr. 6 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV). Darüber hinaus weist die Studie ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagesicherheit auf.

Zur Beantwortung der Antibiotika-spezifischen Fragestellung anhand von in-vitro-Daten wurde die Studie Kresken, 2019 herangezogen. Aufgrund der Durchführung der Studie unter anerkannten Standards bietet die Studie eine hohe Aussagequalität. Des Weiteren stellt die hier dargestellte Studie wegen der breiten geografischen Verteilung der teilnehmenden Zentren in Deutschland, sowie der verschiedenen teilnehmenden Fachgebiete der die Labore versorgenden Krankenhäuser ein repräsentatives Abbild der Resistenzsituation in Deutschland dar. Grundlage einer Nutzenbewertung ist der Nachweis von Kausalität, wobei die unverzichtbare Bedingung für den Nachweis von Kausalität ein vergleichendes Experiment darstellt, das so angelegt sein muss, dass ein Unterschied zwischen Interventionsgruppen nur auf die geprüfte Intervention zurückgeführt werden kann. Bei der Studie von Kresken handelt es sich um ein direkt vergleichendes, verbundenes Experiment, bei dem die in-vitro-Aktivität des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT innerhalb eines Isolates untersucht wurde. Insgesamt verfügen die in dieser Studie vorgelegten Ergebnisse daher über eine hohe Ergebnissicherheit und eine hohe Aussagekraft, um einen Zusatznutzen von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber der zVT rechtfertigen zu können.

## **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

### ***Allgemeine Fragestellung***

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ceftolozan/Tazobactam wurde 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

Nichtunterlegenheit von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem im Hinblick auf das Klinische Ansprechen zum Auswertungszeitpunkt TOC untersucht, für die FDA hingegen die Nichtunterlegenheit 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 4-3: Übersicht der Ergebnisse der Studie PN008 die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden

Studie: PN008 <sup>a</sup>	Ceftolozan/Tazobactam		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam vs. Meropenem	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>f</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>g</sup>
<b>Mortalität</b>						
Gesamtmortalität zu D28	362 <sup>b</sup>	87 (24,0)	364 <sup>b</sup>	92 (25,3)	0,95 [0,74; 1,22]	0,686
Subgruppe: Diagnose / Krankheitsschwere (vHAP)	99 <sup>b</sup>	24 (24,2)	108 <sup>b</sup>	40 (37,0)	0,65 [0,43; 1,00]	0,051
Subgruppe: Versagen einer vorrangegangenen antibiotischen Behandlung für die VNP (Ja)	53 <sup>b</sup>	12 (22,6)	40 <sup>b</sup>	18 (45,0)	0,50 [0,27; 0,92]	0,026
<b>Morbidität</b>						
Klinisches Ansprechen zu TOC (Heilung)	362 <sup>b</sup>	197 (54,4)	364 <sup>b</sup>	194 (53,3)	1,02 [0,89; 1,17]	0,771
Mikrobiologisches Ansprechen zu TOC	115 <sup>c</sup>	81 (70,4)	118 <sup>c</sup>	74 (62,7)	1,11 [0,92; 1,33]	0,270
Superinfektion	264 <sup>d</sup>	54 (20,5)	247 <sup>d</sup>	51 (20,6)	1,03 [0,73; 1,46]	0,856
Neue Infektion	264 <sup>d</sup>	26 (9,8)	247 <sup>d</sup>	16 (6,5)	1,54 [0,85; 2,81]	0,155
<b>Nebenwirkungen</b>						
Unerwünschtes Ereignis gesamt	361 <sup>e</sup>	310 (85,9)	359 <sup>e</sup>	299 (83,3)	1,03 [0,97; 1,10]	0,335
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	361 <sup>e</sup>	152 (42,1)	359 <sup>e</sup>	129 (35,9)	1,18 [0,99; 1,41]	0,070
Schwere unerwünschte Ereignisse	361 <sup>e</sup>	143 (39,6)	359 <sup>e</sup>	136 (37,9)	1,05 [0,87; 1,26]	0,613
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	361 <sup>e</sup>	37 (10,2)	359 <sup>e</sup>	42 (11,7)	0,89 [0,58; 1,35]	0,579
a: Datenschnitt: 27.07.2018						
b: Anzahl der Patienten: Intention to Treat Population (ITT)						
c: Anzahl der Patienten: Mikrobiologisch Evaluierbar (ME)						
d: Anzahl der Patienten: Mikrobiologisch Intention to Treat (mITT)						

Studie: PN008 <sup>a</sup>	Ceftolozan/Tazobactam	Meropenem	Ceftolozan/Tazobactam vs. Meropenem
	Patienten mit Ereignis N n (%)	Patienten mit Ereignis N n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>f</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>g</sup>
e: Anzahl der Patienten: Safety Population			
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 ( $<65$ , $\geq 65$ )			
g: 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). Des Weiteren werden Subgruppen beschrieben, welche als potenziell bewertungsrelevant eingestuft wurden.			
D28: Tag 28; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; ME: Mikrobiologisch Evaluierbar; mITT: Mikrobiologisch Intention to Treat; TOC: Test-of-Cure; VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie; vHAP: beatmungspflichtige, im Krankenhaus erworbene Pneumonie			

### Mortalität

Zum Zeitpunkt D28 ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Meropenem (Relatives Risiko [RR]: 0,95; 95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,74; 1,22;  $p = 0,686$ ). Die durchgeführte Nebenanalyse zum Zeitpunkt Tag 14 (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 (Intention to Treat [ITT]-Population) zeigten sich Effektmodifikationen hinsichtlich der Diagnose (VAP vs. beatmungspflichtige, im Krankenhaus erworbene Pneumonie [ventilated hospital-acquired pneumonia, 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 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) (Absolute Risikodifferenz [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: RR: 1,02; 95 %-KI: [0,89; 1,17];  $p = 0,771$ ).

Beim Mikrobiologischen 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];  $p = 0,155$ ).

### *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 Schwerwiegenden UE (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 SUE auf (RR: 1,18; 95 %-KI: [0,99; 1,41];  $p = 0,070$ ). 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 Systemorganklasse (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 Terms (PT), welche zu der SOC (UE gesamt) Untersuchungen gezählt werden, nahezu ausschließlich um Ergebnisse aus

Laboruntersuchungen handelt. Im Rahmen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (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 Schwere 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.

### **Antibiotika-spezifische Fragestellung**

Als Basis für die Ableitung des Zusatznutzens innerhalb der zusätzlichen Antibiotika-spezifischen 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 Anwendungsgebiet zum Einsatz kommenden Antibiotika werden nachfolgend zusammengefasst

Tabelle 4-4: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität

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

Erreger	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Ceftazidim	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Cefepim	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Meropenem	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Imipenem/ Cilastatin	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Piperacillin/ Tazobactam
	Risikodifferenz <sup>a</sup> [95 %-KI]				
<p>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.</p> <p>b: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim, Cefepim, Meropenem, Imipenem/Cilastatin, Piperacillin/Tazobactam</p> <p>c: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim, Cefepim, Imipenem/Cilastatin, Piperacillin/Tazobactam</p> <p>d: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim, Cefepim, Meropenem, Imipenem/Cilastatin, Piperacillin/Tazobactam</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, 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 *Pseudomonas aeruginosa* (*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.

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.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

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 Arzneimitteln. 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 Nichtunterlegenheitsstudien zugelassen. Die relevante Fragestellung zur Ableitung des Zusatznutzens stellt die Wirksamkeit eines Antibiotikums unter Berücksichtigung der aktuellen Resistenzsituation dar.

Bei Betrachtung der klinischen Ergebnisse (Allgemeine Fragestellung) zeigt sich, dass Ceftolozan/Tazobactam eine mit Meropenem 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 Anwendungsgebiet deutliche Vorteile von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber allen relevanten zVT.

Zusammenfassend wird für das vorliegende Anwendungsgebiet über beide Fragestellungen hinweg der Zusatznutzen von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zur zVT als **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** bewertet.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®) im Vergleich zur zVT bei erwachsenen Patienten mit einer HAP, einschließlich VAP. 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 (1). Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher neben klinischen Daten (allgemeine Fragestellung) mit Ceftolozan/Tazobactam auch in-vitro-Daten (Antibiotika-spezifische Fragestellung) herangezogen.

Ceftolozan/Tazobactam ist gemäß Fachinformation bei Patienten mit einer HAP, einschließlich VAP zugelassen. Bei der Anwendung sollten zudem die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika beachtet werden (2). Die erfolgreiche Eradikation der Infektionserreger ist in hohem Maße vom Vorliegen von Resistenzen abhängig. Die mikrobiologische Diagnostik zur Resistenzbestimmung ist ein zeitaufwendiger Prozess von zwei bis vier Tagen und ist in vielen Fällen nicht erfolgreich, da die Anzucht der Erreger anspruchsvoll ist oder das Wachstum der Erreger durch eine bestehende antimikrobielle Therapie der Patienten behindert wird. Aufgrund des Zeitbedarfs der Erregerdiagnostik muss eine antimikrobielle Therapie initial vielfach ohne Kenntnis des Erregers ausgewählt werden, sodass besonders in der frühen Behandlungsphase die kalkulierte antimikrobielle Therapie der Regelfall ist (3). Bei der Therapie einer schwerwiegenden Infektion beruht die Entscheidung über die Auswahl des richtigen Antibiotikums folglich auf einer Risikoabwägung bezüglich der Wahrscheinlichkeit auf multiresistente Erreger (MRE), unter Berücksichtigung des gesundheitlichen Grundzustands des Patienten und seinen Komorbiditäten sowie der lokalen Resistenzsituation (4). Infektionen durch MRE stellen eine weltweite, große Herausforderung dar. Insbesondere bei gramnegativen Erregern konnte innerhalb der letzten 20 Jahre ein deutlicher Anstieg der Resistenzraten gegenüber den wichtigsten Antibiotikaklassen beobachtet werden (5–8). Innerhalb Europas weist die Resistenzsituation je nach Spezies und Antibiotikagruppe große Unterschiede auf (9). Die Unterschiede im Resistenzspektrum finden sich nicht nur im weltweiten oder europäischen Vergleich, sondern auch auf nationaler und regionaler Ebene. Um diesen individuellen und lokalen Herausforderungen gerecht zu werden, empfehlen die nationalen Leitlinien je nach Risikokonstellation mehrere möglichst gleichwertige Optionen. Bei Verdacht auf Erreger, bei denen Resistenzen aufgrund des Vorliegens von ESBL vorliegen können, sind Carbapeneme häufig die erste Wahl, was zu einem vermehrten Einsatz führt und möglicherweise eine Zunahme von Carbapenem-resistenten Erregern fördert. Gramnegative Erreger mit krankenhaushygienischer Relevanz (bspw. *P. aeruginosa* und Enterobacterales<sup>1</sup>) werden abhängig von ihrer Empfindlichkeit gegenüber vier Antibiotikagruppen klassifiziert. Ist ein Erreger gegenüber drei dieser vier Antibiotikagruppen nicht mehr sensibel, liegt ein sogenannter 3MRGN vor. 4MRGN sind entsprechend gegen alle vier Antibiotikagruppen resistent. Besonders kritisch sind Infektionen durch Erreger mit Carbapenem-Resistenzen, die in Deutschland häufiger bei *P. aeruginosa* auftreten (11). Eine mögliche Maßnahme zur Eindämmung des Selektionsdrucks zur Bildung von Carbapenem-Resistenzen ist die Restriktion des Einsatzes von Carbapenemen und die Verwendung von Carbapenem-sparenden Therapien. 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

---

<sup>1</sup> Im Dokument wird durchgängig von Enterobacterales 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 Enterobacterales 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 (10)..

durch 3MRGN Enterobacterales, die häufig Bildner von ESBL-Enzymen sind. Folglich stellt Ceftolozan/Tazobactam, insbesondere für den deutschen Versorgungskontext, in dem Carbapenemase-bildende 4MRGN Enterobacterales bis dato eine Seltenheit sind, eine Carbapenem-sparende alternative Therapieoption für den kalkulierten Einsatz bei Patienten mit Versagen einer vorangegangenen Antibiotika-Therapie bzw. für den zielgerichteten Einsatz bei Vorliegen einer Infektion durch Carbapenem-resistente Erreger dar. Aufgrund der Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber multiresistenten *P. aeruginosa*-Stämmen sowie multiresistenten Enterobacterales, wie bspw. ESBL-produzierenden *E. coli* oder *K. pneumoniae*, wurde Ceftolozan/Tazobactam als Reserveantibiotikum innerhalb der Access, Watch, and Reserve (AWaRe) Gruppen durch die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) eingeordnet, wonach es nur in bestimmten begrenzten Therapiesituation eingesetzt werden sollte (12).

Aufgrund der Dringlichkeit einer Therapie und der zeitaufwendigen mikrobiologischen Diagnostik, bilden klinische Studien in Patienten mit schwerer Infektion häufig die Situation der kalkulierten Therapie ab. In-vitro-Daten ermöglichen die umfangreiche Erhebung von Ergebnissen zur Wirksamkeit von Antibiotika in klinischen Isolaten und dienen gleichzeitig dazu, die Versorgungsrealität bezüglich des Vorliegens von Resistenzen zu bestimmen. Bereits im Rahmen der Zulassung von Antibiotika ist es notwendig, die Wirksamkeit anhand verschiedenster Methoden zu untersuchen und zu belegen. Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität sind, neben klinischen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit beim Menschen, Bestandteil der Anforderungen der Zulassungsbehörden an neue Antibiotika. Die Empfindlichkeit der Erreger gegenüber einem Antibiotikum ist die Grundlage dafür, ob ein Wirkstoff zur Behandlung eingesetzt werden sollte. Nur so sind eine zielgerichtete erregerspezifische Therapie und damit ein Therapieerfolg möglich. Die Einstufung der Wirksamkeit eines Antibiotikums in vitro erfolgt über die Verwendung international gültiger Grenzwerte, bei denen eine Korrelation zwischen in-vitro-Testung und therapeutischer Wirksamkeit nachgewiesen wurde. Es ist davon auszugehen, dass die Einstufung der in-vitro-Aktivität anhand dieser Grenzwerte die Vorhersage über einen zu erwartenden Therapieerfolg in vivo ermöglicht.

Aus dieser Situation ergeben sich für das vorliegende Dossier zwei Fragestellungen. Die Antibiotika-spezifische Fragestellung, welche die in-vitro-Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam spezifisch unter Berücksichtigung des deutschen Versorgungskontexts untersucht (siehe Abschnitt 4.3.2.3), sowie die allgemeine Fragestellung, die die klinische Sicherheit und Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam in der kalkulierten Therapie von schweren Infektionen untersucht (siehe Abschnitt 4.3.1). Der Zusatznutzen ergibt sich aus der gemeinsamen Betrachtung der Ergebnisse aus beiden Fragestellungen.

### **In-vitro-Daten (Antibiotika-spezifische Fragestellung)**

#### ***Isolate***

Für die Beurteilung der in-vitro-Aktivität von Ceftolozan/Tazobactam werden nur Daten mit klinischen Isolaten aus deutschen Zentren eingeschlossen. Um die Resistenzsituation in Deutschland adäquat darstellen zu können, ist hierbei eine breite geografische Verteilung der

Zentren von hoher Relevanz. Bei der Selektion werden folglich nur solche Studien berücksichtigt, die deutsche Isolate von mehreren Zentren mit breiter geografischer Verteilung und in ausreichendem Umfang berichten. Eine antibiotische Therapie erfolgt grundsätzlich erregerspezifisch – es erfolgt folglich keine Einschränkung auf die Herkunft der Isolate aus einem bestimmten Infektionsort. Der G-BA wies im Beratungsgespräch darauf hin, dass die in-vitro-Daten in klinischen Isolaten mit für die zugelassene Indikation typischen/relevanten Erregern (Leiterreger) erfolgen sollen (1). Es werden daher nur diejenigen Erreger berücksichtigt, gegen die die klinische Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam erwiesen ist bzw. vermutet werden kann (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) (2) und bei denen im vorliegenden Anwendungsgebiet der Einsatz von Ceftolozan/Tazobactam durch die Leitlinien empfohlen wird (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.2.):

Bei der HAP, einschließlich VAP wird Ceftolozan/Tazobactam laut Fachinformation und Leitlinien beim Vorliegen folgender Erreger empfohlen:

- *Enterobacter cloacae* (E. cloacae)
- *Escherichia coli* (E. coli)
- *Haemophilus influenzae* (H. influenzae)
- *Klebsiella oxytoca* (K. oxytoca)
- *Klebsiella pneumoniae* (K. pneumoniae)
- *Proteus mirabilis* (P. mirabilis)
- *Pseudomonas aeruginosa* (P. aeruginosa)
- *Serratia marcescens* (S. marcescens)

Gegen die folgenden Erreger ist die klinische Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam aufgrund ihres seltenen Vorkommens nicht erwiesen, obwohl in-vitro-Studien auf eine Empfindlichkeit dieser Erreger gegen Ceftolozan/Tazobactam schließen lassen, solange sie keine erworbenen Resistenzmechanismen aufweisen:

- *Citrobacter freundii* (C. freundii)
- *Citrobacter koseri* (C. koseri)
- *Klebsiella (Enterobacter) aerogenes* (K. aerogenes)
- *Morganella morganii* (M. morganii)
- *Proteus vulgaris* (P. vulgaris)
- *Serratia liquefaciens* (S. liquefaciens)

### ***Intervention***

Die Bestimmung der in-vitro-Aktivität von Ceftolozan/Tazobactam erfolgt über die Erhebung der minimalen Hemmkonzentration (MHK). Die MHK beschreibt die niedrigste Konzentration eines Antibiotikums, die nötig ist, um das Wachstum des Infektionserregers zu verhindern.

Folglich wird im Testansatz eine Spanne an Ceftolozan/Tazobactam-Konzentrationen untersucht. Anhand von MHK-Grenzwerten des European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) erfolgt schließlich die Einordnung eines Erregers gegenüber Ceftolozan/Tazobactam zu den Kategorien sensibel (S), sensibel bei erhöhter Exposition (I) und resistent (R). Aufgrund der in der Regel fehlenden antimikrobiellen Wirksamkeit von Beta-Laktamase-Inhibitoren (BLI), werden diese im Testansatz konstant eingesetzt. Für den BLI Tazobactam beträgt die Konzentration konstant 4 mg/l (13).

### ***Vergleichstherapie***

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt eine patientenindividuelle antibiotische Therapie als zVT (1). Für den Vergleich der in-vitro-Aktivität von Ceftolozan/Tazobactam und der zVT werden nur diejenigen im Anwendungsgebiet zugelassenen Antibiotika betrachtet, die von der deutschen S3- und S2k-Leitlinie empfohlen werden und folglich im entsprechenden Anwendungsgebiet auch tatsächlich zum Einsatz kommen, wodurch sie dem deutschen Versorgungskontext entsprechen (4, 14). Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommen daher die folgenden Antibiotika als zVT für Ceftolozan/Tazobactam infrage (siehe auch Abschnitt 3.2.1 im Modul 3A):

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

Zur Bestimmung der MHK der Vergleichstherapie werden im Testansatz Spannen verschiedener Antibiotika-Konzentrationen untersucht. Aufgrund der nahezu fehlenden antimikrobiellen Wirksamkeit von BLI, werden diese im Testansatz konstant eingesetzt. Für den BLI Tazobactam beträgt die Konzentration konstant 4 mg/l.

### ***Endpunkte***

Die Bewertung des Zusatznutzens von Ceftolozan/Tazobactam im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt neben patientenrelevanten klinischen Endpunkten anhand der antibakteriellen in-vitro-Aktivität/Erregersensibilität. Hierfür wird die MHK sowie die Resistenzrate der jeweiligen Antibiotika berücksichtigt, sofern sie über standardisierte Grenzwerte bestimmt wurde.

### ***Studientypen***

Es werden keine Einschränkungen hinsichtlich des Studientyps vorgenommen.

## **Klinische Daten (Allgemeine Fragestellung)**

### ***Patientenpopulation***

Beim vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um die Indikationserweiterung von Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®) für die Behandlung einer im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP) bei erwachsenen Patienten.

### ***Intervention***

Für die Behandlung einer im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP) bei erwachsenen Patienten beträgt die empfohlene Dosis 2 g Ceftolozan und 1 g Tazobactam alle 8 Stunden, für 8 bis 14 Tage (2).

### ***Vergleichstherapie***

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt eine patientenindividuelle antibiotische Therapie für die unter Kodierung A betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A) (1).

MSD sieht die Behandlung mit Meropenem in der Vergleichsgruppe der Studie PN008 als die vom G-BA festgelegte zVT, patientenindividuelle antibiotische Therapie, an. Ausführliche Erläuterungen dazu befinden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1 und im Modul 3A.

### ***Endpunkte***

Die Bewertung von Ceftolozan/Tazobactam im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt anhand der folgenden Endpunktkategorien:

- Mortalität
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- UE

### ***Studientypen***

Die Bewertung der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE wird auf Grundlage von RCT zur oben genannten Fragestellung vorgenommen.

## **4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung**

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in

einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.*

### Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird nach Studien mit Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®) für die Behandlung einer HAP, einschließlich VAP bei erwachsenen Patienten mit der Vergleichstherapie patientenindividuelle antibiotische Therapie gesucht. Um die in Abschnitt 4.2.1 benannte Fragestellung zu beantworten, werden für die Auswahl klinischer Studien im Folgenden Ein- und Ausschlussgründe definiert und in Tabelle 4-5 abgebildet.

Tabelle 4-5: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
<b>Patientenpopulation</b>	Erwachsene Patienten mit einer HAP, einschließlich VAP	Patientenpopulation, die nicht der Zulassung entspricht
<b>Prüfintervention</b>	Ceftolozan/Tazobactam (2 g Ceftolozan/1 g Tazobactam alle 8 Stunden, 8 bis 14 Tage) Bei Verdacht auf eine Infektion mit anaeroben Krankheitserregern in Kombination mit Metronidazol anzuwenden.	Abweichende Intervention oder Dosierung
<b>Vergleichsintervention</b>	Patientenindividuelle antibiotische Therapie <sup>a</sup>	Andere Vergleichsintervention
<b>Patientenrelevante Endpunkte</b>	Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: Gesamtmortalität Morbidity Gesundheitsbezogene Lebensqualität UE	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
<b>Studiendauer</b>	Keine Einschränkung	
<b>Studientyp</b>	RCT	Alle anderen Studientypen
<b>Publikationstyp</b>	Vollpublikationen, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Alle anderen Publikationstypen
<p>a: Für die zVT patientenindividuelle antibiotische Therapie wurden vom G-BA weitere zu berücksichtigende Faktoren definiert: lokales Erregerspektrum, (lokales) Resistenzprofil, Risiko für Infektion mit multiresistenten Erreger gemäß allgemein anerkanntem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse, Erregersensibilität (bei Vorliegen eines Antibiogramms). Im Rahmen der Selektion wurde auf eine Einschränkung hinsichtlich dieser Faktoren verzichtet, um eine möglichst breite Erfassung von Studien zu ermöglichen.</p>		

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAP: Beatmungsassoziierte Pneumonie; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

### Suche nach relevanten Studien für die Antibiotika-spezifische Fragestellung (weitere Untersuchungen)

Die Auswahl der relevanten Studien für die Antibiotika-spezifische Fragestellung der Resistenzsituation innerhalb des deutschen Versorgungskontexts anhand von in-vitro-Daten für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgte nach den in Tabelle 4-2 gelisteten Ein- bzw. Ausschlusskriterien.

Tabelle 4-6: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien für weitere Untersuchungen (Antibiotika-spezifische Fragestellung)

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	
<b>Isolate</b>	Klinische Isolate von erwachsenen Patienten <sup>a</sup> mit Erregern, gegen die die klinische Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam erwiesen ist bzw. vermutet werden kann (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation) und bei denen der Einsatz von Ceftolozan/Tazobactam durch nationale Leitlinien empfohlen wird.	Alle anderen Erreger	A1
<b>Herkunft der Isolate</b>	Isolate aus deutschen Kliniken/Zentren <sup>b</sup>	Alle anderen Länder	A2
<b>Intervention<sup>c</sup></b>	Ceftolozan/Tazobactam	Alle anderen Interventionen	A3
<b>Vergleichs-intervention<sup>c</sup></b>	Von offiziellen Leitlinien empfohlene und tatsächlich im vorliegenden AWG zum Einsatz kommende Antibiotika: Cefepim Ceftazidim Imipenem/Cilastin Meropenem Piperacillin/Tazobactam	Alle anderen Interventionen	A4
<b>Daten</b>	Resistenzraten (gemäß aktuellen Grenzwerten) oder MHK	Alle anderen Daten	A5
<b>Studientyp</b>	Keine Einschränkung		A6
<b>Publikationstyp</b>	Abstracts, Poster, Vollpublikationen, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Alle anderen Publikationstypen	A7
<p>a: Aufgrund der unterschiedlichen Ätiologie von Infektionen bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen, ist bei Kindern ein anderes Erregerspektrum mit anderen Resistenzen im Vergleich zu erwachsenen Patienten zu erwarten. Aus diesem Grund und auf Basis der Zulassung von Ceftolozan/Tazobactam bei erwachsenen Patienten, wird beim Ursprung der klinischen Isolate auf erwachsene Patienten eingeschränkt.</p> <p>b: Um die Resistenzsituation in Deutschland adäquat darstellen zu können, ist eine breite geografische Verteilung der Zentren von hoher Relevanz. Bei der Selektion werden folglich nur solche Studien berücksichtigt, die deutsche Isolate von mehreren Zentren und in ausreichendem Umfang berichten.</p>			

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
<p>c: Intervention und Vergleichsintervention beziehen sich hier ausschließlich auf diejenigen Wirkstoffe, mit denen die klinischen Isolate in vitro behandelt wurden, nicht auf die Wirkstoffe, die die Patienten zuvor erhalten hatten.</p> <p>AWG: Anwendungsgebiet, MHK: Hemmkonzentration</p>		

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.2.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

### ***Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel***

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgt in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Central Register of Controlled Trials [CENTRAL], Cochrane Database of Systematic Reviews [CDSR]). Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien werden in Blöcken getrennt nach Indikation und Intervention aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (RCT) wird für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet (15). Die Suchstrategien in den Cochrane-Datenbanken werden hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen. Für die Suchen in den Datenbanken wird die Plattform OVID verwendet. Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist im Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben. Alle Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-A im Unterabschnitt 4-A1 dokumentiert.

### ***Suche nach relevanten Studien zur Beantwortung der Antibiotika-spezifischen Fragestellung (Weitere Untersuchungen)***

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgt in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (CENTRAL, CDSR) mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie. Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich des Studientyps oder der Sprache vorgenommen. Für die Suchen in den Datenbanken wird die Plattform OVID verwendet. Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 beschrieben. Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-A im Unterabschnitt 4-A4 dokumentiert.

### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern**

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann

durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

#### ***Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel***

Die Suche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien erfolgt in den Studienregistern [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov), EU-CTR, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das ICTRP Search Portal. Es werden keine Einschränkungen hinsichtlich Indikation, Sprache sowie Jahren vorgenommen. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben. Die Suchstrategie und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-B im Unterabschnitt 4-B1 dokumentiert.

#### ***Suche nach relevanten Studien zur Beantwortung der Antibiotika-spezifischen Fragestellung (Weitere Untersuchungen)***

Die Suche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien erfolgt in den Studienregistern [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov), EU-CTR, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das ICTRP Search Portal. Es werden keine Einschränkungen hinsichtlich Indikation, Sprache sowie Veröffentlichungsdatum vorgenommen. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.2.3.1.3 beschrieben. Die Suchstrategie und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-B im Unterabschnitt 4-B4 dokumentiert.

#### 4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

##### ***Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche***

Zwei Reviewer bewerten unabhängig voneinander, ob die identifizierten Publikationen die in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen und somit für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Diese Bewertung erfolgt in zwei Schritten: 1.) Sichtung des Titels und – sofern vorhanden – des Abstracts aller identifizierter Publikationen, 2.) Sichtung des Volltextes der nach Selektionsschritt 1 verbleibenden Publikationen. Diskrepanzen zwischen den Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst; wenn nötig, wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche sind mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C im Unterabschnitt 4-C1 (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) bzw. Unterabschnitt 4-C4 (Suche nach weiteren Untersuchungen) dokumentiert.

##### ***Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Studienregisterrecherche***

Die aus den Recherchen in den Studienregistern identifizierten Studien werden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst; wenn nötig, wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studien werden dem Studienpool zugeführt. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Ausgeschlossene Studien sind mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D im Unterabschnitt 4-D1 (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) bzw. Unterabschnitt 4-D4 (Suche nach weiteren Untersuchungen) dokumentiert.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)

- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

#### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichte (Clinical Study Report, CSR)/-protokolle, aus denen alle relevanten Angaben in den Bewertungsbogen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten im Anhang 4-F extrahiert werden. Das

Verzerrungspotenzial wird entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann ausgegangen werden, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Eine relevante Verzerrung liegt dann vor, wenn sich die Ergebnisse in ihrer Grundaussage verändern würden.

Die Verzerrungsaspekte auf Studienebene und Endpunktebene werden in den Bewertungsbögen in Anhang 4-F ausführlich dargestellt.

#### 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

##### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.3, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studien werden mit Hilfe des CONSORT-Statements (Item 2b bis 14) bzw. des TREND-Statements beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt. Als primäre Informationsquelle werden CSR/Studienprotokolle herangezogen. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

##### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.3 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>3</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

#### **4.2.5.2.1 Patientencharakteristika**

Die Studienpopulation der eingeschlossenen Studie PN008 wird anhand folgender demografischer Merkmale und krankheitsspezifischer Charakteristika beschrieben: Geschlecht, Alter, Hauptdiagnose, Region, Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie, Bakteriämie zu Baseline (alle Erreger), Bakteriämie zu Baseline (alle gramnegativen Erreger in den Atemwegen), Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.(PEG)-Leitlinie, Pseudomonas, Enterobacterales, Body Mass Index (BMI), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE)- II-Score zu Baseline, Kreatinin-Clearance (CrCl) zu Baseline, vorherige Antibiotika-Therapie, Sequential-Related Organ Failure Assessment (SOFA)- Score, Dauer der mechanischen Beatmung, Dauer der Beatmung vor Randomisierung, Dauer der Hospitalisierung, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD), Begleitende Therapie zur Behandlung gramnegativer Infektionen zu Baseline, Begleitende Therapie zur Behandlung grampositiver Infektionen zu Baseline, Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS), Partial pressure of oxygen to the fraction of inspired oxygen (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) zu Baseline, Diabetes mellitus, Systolische Herzinsuffizienz, Empyem, Pleuraerguss und Anzahl an Erregern in den unteren Atemwegen (Lower Respiratory Tract, LRT) zu Baseline.

#### **4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte**

Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (16). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf den Patienten beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen (17).

Die folgende Tabelle 4-7 zeigt in einer Übersicht die patientenrelevanten Endpunkte, die in der Nutzenbewertung von Ceftolozan/Tazobactam herangezogen wurden, sowie ihre Zuordnung

zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE. Die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte ist nachfolgend zur Tabelle näher erläutert.

Tabelle 4-7: Für die Nutzenbewertung herangezogene patientenrelevante Endpunkte

<b>Endpunktkategorien</b>	<b>Patientenrelevante Endpunkte</b>
Mortalität	Gesamtmortalität
Morbidität	Klinisches Ansprechen Mikrobiologisches Ansprechen Superinfektion Neue Infektion
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nicht erhoben
Nebenwirkungen	UE <sup>a</sup> SUE Schwere UE Therapieabbrüche wegen eines UE
<p>a: UE gesamt sind nicht patientenrelevant, die Darstellung erfolgt ausschließlich ergänzend, wohingegen die zusätzlich dargestellten SOC und ausgewählte PT (siehe Tabelle 4-56) patientenrelevant sind. PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

Um die Besonderheit von Antibiotika im Rahmen der Nutzenbewertung zu berücksichtigen, hat der G-BA im Beratungsgespräch weitergehend erläutert, dass die Beurteilung der Resistenzsituation im Rahmen einer separaten Fragestellung notwendig ist. Für die Fragestellung der Resistenzsituation innerhalb des deutschen Versorgungskontexts sollte eine separate Darstellung der Daten, auch unabhängig von klinischen Daten, erfolgen (1). Für die Beantwortung dieser Fragestellung werden in-vitro-Daten herangezogen. Die für diese Fragestellung herangezogenen Endpunkte geben neben epidemiologischen Daten Informationen über die Erregersensibilität gegenüber antimikrobiellen Substanzen unter Berücksichtigung der aktuellen Resistenzsituation. Die Operationalisierung der für diese Fragestellung herangezogenen Endpunkte ist in Abschnitt 4.3.2.3.3.1 beschrieben.

## **Mortalität**

### ***Gesamtmortalität***

Die Gesamtmortalität gilt aufgrund ihrer grundlegenden Bedeutung für den Patienten unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt. Durch die eindeutige Definition und objektive Erhebung sowie die implizierte Risiko-/Nutzen-Abwägung dieses Endpunkts zählt die Gesamtmortalität zu den harten Endpunkten und wird sowohl von der europäischen und der amerikanischen Zulassungsbehörde als auch vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als zuverlässiger Endpunkt anerkannt.

Die HAP ist mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden. Die Letalität für Patienten mit beatmungspflichtiger HAP ist am größten, gefolgt von VAP, während nicht-beatmete Patienten mit HAP die geringste Letalität haben (18). Der gesundheitliche Grundzustand und die jeweiligen Grunderkrankungen des Patienten tragen ebenfalls zur Letalität der Patienten bei. So wird bspw. für die VAP die der Pneumonie direkt zuschreibbare Letalität auf 13 % geschätzt. Liegt eine Sepsis vor, steigt die Letalität auf 30 bis 60 % an (4, 14).

Nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (16). Entsprechend ist das Gesamtüberleben als patientenrelevanter Endpunkt im Sinne der Verfo anzusehen.

### **Morbidität**

Das Erregerspektrum einer HAP, einschließlich VAP umfasst grundsätzlich eine Vielzahl unterschiedlicher Erreger. Die häufigsten Erreger stellen aerobe und fakultativ anaerobe gramnegative Stäbchenbakterien wie *P. aeruginosa*, Enterobacterales Spezies (*E. coli*, *Klebsiella Species pluralis [spp.]* und *Enterobacter spp.*), *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter baumannii* und *Stenotrophomonas maltophilia* dar. Zu den häufigsten grampositiven Erregern gehören *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) und *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) (14). Die Einwanderung dieser Pathogenen über die unteren Atemwege in die alveolären Kompartimente, äußert sich in einer inflammatorischen Reaktion, welche die klinische Symptomatik bedingt. So führt die Inflammation zu lokalen Ventilations-/Perfusionsverteilungsstörungen mit der Folge einer manifesten respiratorischen Insuffizienz (19). Die typischen klinischen Symptome wie Fieber, Dyspnoe, thorakale Schmerzen oder neurologische Symptome sind für sich genommen unspezifisch (20), weswegen auch die klinischen Kriterien zur Diagnose einer HAP bei beatmeten und nicht-beatmeten Patienten häufig wenig spezifisch sind (19). Die häufigsten Komplikationen einer HAP sind neben einer Bakteriämie und Sepsis, Atemstillstand, Koagulopathie und die Verschlimmerung bereits bestehender Komorbiditäten. Weitere berichtete Komplikationen der HAP sind Lungenabszesse, Empyeme und Bronchiektasen (21–23).

Die HAP ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, die eine sofortige Behandlung mit Antibiotika erfordert. Es handelt sich bei der HAP immer um eine Verdachtsdiagnose, die so bald wie möglich eine Einleitung einer adäquaten Antibiotika-Therapie erfordert. Ein Therapieversagen bei HAP stellt eine vital bedrohliche Situation dar, die rasches Handeln und eine zielgerichtete Diagnostik erfordert (14). Die patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte umfassen Klinisches Ansprechen, Mikrobiologisches Ansprechen, Superinfektion und Neue Infektion. Auf die Darstellung zusätzlicher Endpunkte wird im Anhang 4-G eingegangen.

### ***Klinisches Ansprechen***

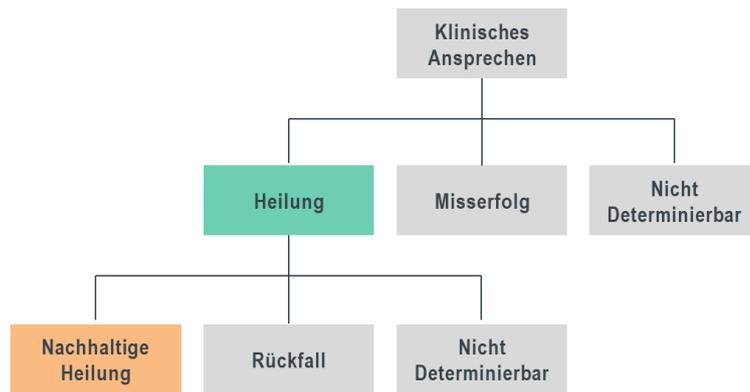
Das Klinische Ansprechen eines Patienten ist ein vom Prüfarzt bewerteter Endpunkt, der die Symptomatik und den allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten direkt widerspiegelt.

Bei einem kritisch kranken Patienten hat der behandelnde Arzt bei der Auswahl der initialen Antibiotika-Therapie die höchstmögliche Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolgs zum Ziel. Kann ein klinisches Ansprechen innerhalb eines definierten Zeitraums nicht erreicht werden, bedeutet dies für den Patienten eine verlängerte Beeinträchtigung durch die auftretenden Symptome. Die Patientenrelevanz des Endpunkts Klinisches Ansprechen ist somit gegeben.

Gemäß der „Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections“ des Ausschusses für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) sollte die Bewertung des klinischen Ansprechens anhand der drei Kategorien Heilung, Misserfolg und Nicht Determinierbar erfolgen (24). Dies entspricht der Operationalisierung im vorliegenden Dossier.

In der Studie PN008 wurde das klinische Ansprechen zu drei verschiedenen Zeitpunkten nach Abschluss der Behandlung bestimmt: bei der End-of-Therapy (EOT)-Visite (innerhalb von 24 Stunden nach Gabe der letzten Studienmedikation), der TOC-Visite (7 bis 14 Tage nach EOT) und der Late-Follow-up (LFU)-Visite (28 bis 35 Tage nach EOT). Die Beurteilung zur EOT- und TOC-Visite erfolgte in den drei Kategorien Heilung, Misserfolg und Nicht Determinierbar, bei der LFU-Visite in den Kategorien Nachhaltige Heilung, Rückfall und Nicht Determinierbar (25).

Die Definition der Kategorie Heilung umfasste die folgenden Bedingungen: bei der TOC-Visite mussten die Symptome des Patienten verschwunden sein bzw. es durften keine neuen Symptome aufgetreten sein, der Patient musste am Leben sein und es durfte, mit Ausnahme der im Studienprotokoll gelisteten Begleitmedikation, keine zusätzliche antibiotische Behandlung der Grunderkrankung erfolgen. Ein Misserfolg lag dagegen vor, wenn der Patient verstarb, die Symptome voranschritten oder wiederauftraten, keine ausreichende Verbesserung der Symptome, die zur Studienbeginn bereits vorhanden waren, eintrat, die Therapie wegen resistenten Erregern abgebrochen wurde oder medizinischer Bedarf für eine andere oder eine verlängerte antibiotische Therapie zur Behandlung der Grunderkrankung bestand. Die Kategorie Nicht Determinierbar wurde verwendet, wenn die Therapie frühzeitig abgebrochen wurde oder keine Daten für die Evaluation verfügbar waren. Bei der LFU-Visite wurden nur Patienten, die zuvor bei der TOC-Visite der Kategorie Heilung zugeordnet wurden, erneut bewertet. Eine nachhaltige Heilung lag dann vor, wenn die ursprünglichen Symptome der Infektion nach der TOC-Visite nicht wiederauftraten und keine antibiotische Therapie der Grunderkrankung (mit Ausnahme der im Studienprotokoll gelisteten Begleitmedikation) seit der TOC-Visite nötig war; andernfalls lag ein Rückfall vor. Die Kategorie Nicht Determinierbar wurde analog zur TOC-Visite verwendet (25).



Klinisches Ansprechen zum Zeitpunkt TOC

Klinisches Ansprechen zum Zeitpunkt LFU

Abbildung 1: Klinisches Ansprechen in der Studie PN008 zur TOC- und LFU-Visite

Quelle: 26

LFU: Late-Follow-up; TOC: Test-of-Cure

Das klinische Ansprechen ist ein hochgradig patientenindividueller Endpunkt, der sich nicht streng anhand einer vordefinierten Gewichtung einzelner Symptome und Befunde beurteilen lässt. Eine adäquate Beurteilung des klinischen Ansprechens kann nur durch den Prüfarzt unter Abwägung aller Faktoren und im direkten Kontakt mit dem Patienten erfolgen. Dieses Gesamtbild ist für den einzelnen Patienten hochgradig relevant und lässt eine weitaus stichhaltigere Aussage über den Erfolg der Behandlung zu, als es durch die reine Betrachtung einzelner Symptome möglich wäre.

Der Endpunkt Klinisches Ansprechen ist in dieser Operationalisierung ein direktes Maß für die Verbesserung der individuellen Symptomatik eines Patienten und somit seines Gesundheitszustands. Gemäß der VerFO des G-BA bemisst sich der patientenrelevante therapeutische Effekt eines Arzneimittels unter anderem an der Verbesserung des Gesundheitszustands eines Patienten (16). Somit ist das klinische Ansprechen in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt im Anwendungsgebiet der HAP, einschließlich VAP zu sehen.

### ***Mikrobiologisches Ansprechen***

Bei der Therapie der HAP ist ein möglichst schneller Therapiebeginn erforderlich, um ein Fortschreiten der Erkrankung und die damit einhergehenden Symptome und Komplikationen zu verhindern (14). Ziel einer rationalen antibakteriellen Therapie ist die gezielte Eliminierung der Erreger, um den Selektionsdruck möglichst gering zu halten und eine Zunahme von Resistenzen zu verhindern. Die Zunahme von MRE in den letzten 15-20 Jahren schränkt die Auswahl möglicher Therapieoptionen und deren Wirksamkeit ein (4). Laut CHMP-Guideline sollte die mikrobiologische Persistenz oder Eradikation soweit möglich dokumentiert werden, da anhand des klinischen Ansprechens nur Vermutungen über die tatsächliche Erregerlast

angestellt werden können (27). Zudem ist das mikrobiologische Ansprechen entscheidend für den weiteren Therapieverlauf.

Das mikrobiologische Gesamtansprechen eines Patienten wurde basierend auf dem individuellen mikrobiologischen Ansprechen jedes Erregers bei den EOT- und TOC-Visiten bestimmt. Dabei determiniert das mikrobiologische Ansprechen der Erreger das mikrobiologische Ansprechen des Patienten. Für die Kategorie mikrobiologische Heilung/mutmaßliche Heilung mussten alle Baseline Erreger als eliminiert/mutmaßlich eliminiert gelten. Ein mikrobiologischer Misserfolg oder mutmaßlicher Misserfolg wurde dokumentiert, sobald ein Baseline-Erreger als persistent, bzw. vermutlich persistent galt.

Der Endpunkt Mikrobiologisches Ansprechen ist in dieser Operationalisierung ein direktes Maß für das Ausmaß der Eradikation der Erreger und ein indirektes Maß für das klinische Ansprechen und somit für die Verbesserung der individuellen Symptomatik eines Patienten und seines Gesundheitszustands. Somit kann das mikrobiologische Ansprechen in der vorliegenden Operationalisierung als valider Endpunkt im Anwendungsgebiet der HAP, einschließlich VAP angesehen werden.

### ***Superinfektion***

Superinfektionen können durch den Selektionsdruck eine Folge der Antibiotikatherapie sein. Bei langfristigen und wiederholten Anwendungen von Beta-Lactam-Antibiotika (insbesondere solche mit breitem antibakteriellem Spektrum) kann es zu einer Superinfektion oder Kolonisation mit resistenten, potenziell pathogenen Erregern wie *Clostridium difficile* kommen (4).

Gemäß der Definition in Studie PN008 lag eine Superinfektion vor, wenn während der Behandlung mit der Studienmedikation aus einer LRT-Kultur eines Patienten ein Erreger isoliert wurde, welcher nicht dem ursprünglichen Baseline-Erreger des Patienten entsprach (25).

Das Auftreten einer Superinfektion bedeutet für den Patienten eine Fortführung oder Umstellung der Therapie, was eine spätere Entlassung aus dem Krankenhaus bedeuten könnte. Die anhaltende oder sich möglicherweise verschlechternde Symptomatik aufgrund der zusätzlichen Infektion stellt eine direkt spürbare Belastung für den Patienten dar.

Aufgrund des negativen Einflusses von Superinfektionen auf den Verlauf der HAP, einschließlich VAP und der Risiken, die mit ihnen verbunden sind, stellt die Vermeidung von Superinfektionen somit einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Im Beratungsgespräch zu Ceftolozan/Tazobactam für das vorliegende Anwendungsgebiet am 14.09.018 (Beratungsanforderung 2018-B-145) benannte der G-BA Superinfektion ebenfalls als patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt (28).

### ***Neue Infektion***

Im Sinne des Antibiotic Stewardship (ABS) sollte eine rationale Antibiotika-Therapie möglichst auf das Erregerspektrum der Infektion beschränkt sein. Dadurch kann eine Selektion von Erregern erfolgen, gegen die das primär angewandte Antibiotikum nicht wirksam ist. Diese Erreger können potenziell auch neue Infektionen auslösen. Kommt es nach Abschluss der antibiotischen Therapie bei Patienten mit HAP, einschließlich VAP zu einer erneuten Infektion mit einem anderen als dem ursprünglich identifizierten Erreger, so wird diese im Rahmen der Nachbeobachtung als neue Infektion gewertet. Eine neue Infektion kann für den Patienten bedeuten, dass eine erneute antibiotische Therapie gestartet werden muss und der Patient im Falle einer intravenösen Antibiotikagabe auch länger im Krankenhaus verbleiben muss. Daher kann die Vermeidung von neuen Infektionen einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen.

Allerdings können durch die neue Infektion andere Infektionsstellen betroffen sein und die neue Infektion muss nicht zwangsläufig kausal mit der primären Infektion in Verbindung stehen. Neue Infektionen müssen daher individuell auf Basis ihrer Symptomatik und hinsichtlich ihrer Auswirkung auf Mortalität und Morbidität bewertet werden.

Gemäß der Definition in Studie PN008 lag eine neue Infektion vor, wenn nach Abschluss der Behandlung mit der Studienmedikation aus einer LRT Kultur eines Patienten ein Erreger isoliert wurde, welcher nicht dem ursprünglichen Baseline-Erreger des Patienten entsprach (25).

### ***Nebenwirkungen***

Die im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung berichteten UE zählen zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und sind ein vom IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt (17). Üblicherweise erfolgt in der frühen Nutzenbewertung die Bewertung eines Arzneimittels bezüglich seiner Nebenwirkungen über die UE, die innerhalb der relevanten Studien im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung der Studienmedikation aufgetreten waren. Diesem Vorgehen wird auch in der vorliegenden Nutzenbewertung gefolgt. Es wurden alle UE betrachtet, die nach der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis zur LFU-Visite (28 bis 35 Tage nach EOT) auftraten. Generell ist hierbei zu beachten, dass der zeitliche Zusammenhang zwischen Anwendung der Studienmedikation und Auftreten eines UE nicht zwangsläufig mit einem kausalen Zusammenhang zwischen beiden gleichzusetzen ist.

Folgende Nebenwirkungen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung berichtet:

### ***Unerwünschte Ereignisse***

Diese umfassen SUE, Schwere UE und Therapieabbrüche wegen UE.

### ***Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach Systemorganklasse)***

UE wurden nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 17, SOC und PT und nach Schweregrad (mild, mittelschwer und schwer) tabellarisch dargestellt.

Für die signifikanten SOC werden die dokumentierten PT gemäß folgender Systematik dargestellt:

- UE gesamt (SOC): Häufigkeit der PT  $\geq 10$  %
- SUE (SOC): Häufigkeit der PT  $\geq 1$  %
- Schwere UE (SOC): Häufigkeit der PT  $\geq 2$  %
- Therapieabbruch wegen UE (SOC): Häufigkeit der PT  $\geq 1$  %

#### 4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden

##### **Kresken, 2019 Studie (Antibiotika-spezifische Fragestellung)**

Aufgrund des individuellen Resistenzprofils jedes isolierten Pathogens erfolgte die Berechnung der RD pro Erreger. Um die Abhängigkeit zwischen den Antibiotika innerhalb eines Isolates zu berücksichtigen bzw. die Messwiederholung eines Isolates, wurde für die Berechnung der RD ein GEE (Generalized estimating equation) unter der Verwendung der Correlation Structure exchangeable für die im Modell enthaltenen Antibiotika verwendet. Ein GEE-Modell ist geeignet, da das primäre Interesse dem Unterschied des „population-averaged Responses“ gilt und nicht den Unterschieden im „Response“ einzelner Isolate. Da die Isolate von unterschiedlichen Personen stammen, wird angenommen, dass zwischen den Isolaten Unabhängigkeit besteht. Das GEE-Modell wurde mithilfe der Software R (Version 3.6.2) berechnet unter der Verwendung des R-Packet mmmgee (Version 1.20) (29, 30).

Falls für mindestens ein Antibiotikum eine Resistenzrate von 0 % oder 100 % vorliegt, ist die Berechnung der RD mittels GEE nicht möglich. Deshalb wurden diese Antibiotika aus der Berechnung des jeweiligen GEE Modells ausgeschlossen und es erfolgte die Berechnung der RD mittels Nullzellenkorrektur. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzuaddiert.

Alternativ wäre, ähnlich zur Nullzellenkorrektur, eine Korrektur des Datensatzes möglich gewesen. Da bei diesem Vorgehen jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden kann, dass die Abhängigkeitsstruktur dadurch beeinflusst wird, wurde die klassische Nullzellenkorrektur angewendet.

Die 95 %-KI wurden mittel der Wald-Methode berechnet.

Eine Darstellung der Effektschätzer und KI wird nur für Erreger durchgeführt, welche für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

##### **PN008 Studie (Allgemeine Fragestellung)**

###### ***Populationen***

Abbildung 2 zeigt eine Übersicht der verschiedenen Populationen in der Studie PN008, welche nachfolgend beschrieben werden.

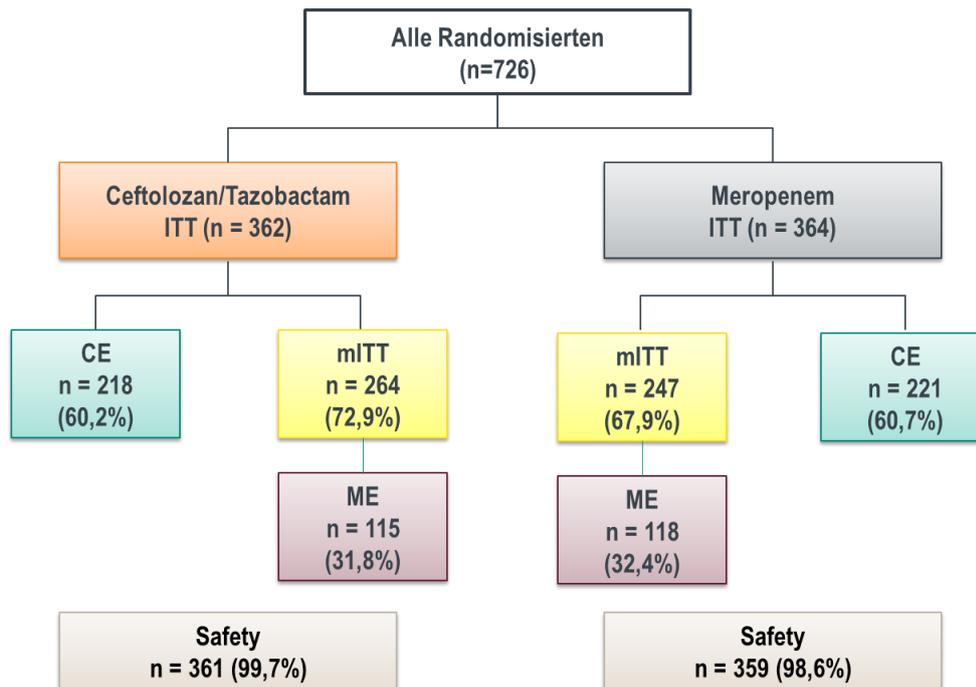


Abbildung 2: Übersicht der Populationen in der Studie PN008

Quelle: 26

CE: Klinisch evaluierbar; ITT: Intention to Treat; ME: Mikrobiologisch evaluierbar; mITT: Mikrobiologische Intention to Treat; n: Anzahl der Patienten

### *Intention to Treat*

Die ITT-Population wird definiert als (1) alle randomisierten Patienten.

Auswertungen auf Basis der ITT-Population erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patienten der Behandlungsgruppe zugeordnet wurden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden.

### *Safety*

Die Safety-Population wird definiert als (1) alle randomisierten Patienten, die (2) mindestens einmal die Studienmedikation erhielten.

Patienten wurden bei den Auswertungen der Behandlung zugeordnet, welche sie anfänglich tatsächlich bekommen hatten. Alle Patienten in Studie PN008 erhielten die Studienmedikation, zu welcher sie randomisiert wurden. Somit würde bei der Safety Population eine Unterscheidung nach den beiden Zuordnungsprinzipien „as treated“ und „as randomized“ zum selben Ergebnis führen.

### *Mikrobiologische Intention to Treat*

Die Mikrobiologische Intention to Treat (mITT)-Population stellt eine Teilmenge der ITT-Population dar und wird definiert als (1) alle randomisierten Patienten, die (2) mindestens einmal die Studienmedikation erhielten und bei denen (3) mindestens ein bakterieller Erreger der Atemwege aus der LRT-Ausgangskultur isoliert wurde, der gegenüber mindestens einer Studienmedikation empfindlich war. Des Weiteren wurden Patienten ausgeschlossen, (4) bei welchen ein grampositiver Erreger als einziger Erreger aus der LRT-Ausgangskultur isoliert wurde, ausgenommen Erreger aus der Familie der Streptokokken.

Auswertungen auf Basis der mITT-Population erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patienten der Behandlungsgruppe zugeordnet wurden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden.

Des Weiteren wurde post hoc eine erweiterte mITT-Population definiert, in die nur diejenigen Patienten eingeschlossen wurden, die zu Baseline sowohl gegenüber Ceftolozan/Tazobactam als auch gegenüber Meropenem empfindlich waren.

### *Klinisch Evaluierbar*

Die klinisch evaluierbare (Clinically Evaluable, CE)-Population stellt eine Teilmenge der ITT-Population dar und wird definiert als (1) alle randomisierten Patienten, die (2) mindestens einmal die Studienmedikation erhielten, (3) sich bis einschließlich der TOC-Visite an das Studienprotokoll hielten und (4) zur TOC-Visite ein auswertbares klinisches Ergebnis (entweder Heilung oder Misserfolg) aufwiesen (oder vor der TOC-Visite als Misserfolg eingestuft wurden).

Auswertungen auf Basis der CE-Population erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patienten der Behandlungsgruppe zugeordnet wurden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden.

### *Mikrobiologisch Evaluierbar*

Die mikrobiologisch evaluierbare (ME)-Population stellt eine Teilmenge der mITT-Population dar. Es wurden Patienten eingeschlossen, die zusätzlich zu den Kriterien bei der Selektion der mITT-Population, (5) sich bis einschließlich der TOC-Visite an das Studienprotokoll hielten, (6) zur TOC-Visite ein auswertbares klinisches Ergebnis (entweder Heilung oder Misserfolg) aufwiesen (oder vor der TOC-Visite als Misserfolg eingestuft wurden) und (7) folgende quantitativen Keimzahlen aufwiesen:  $\geq 10^5$  koloniebildende Einheiten (KBE)/ml für Endotrachealsekret,  $\geq 10^4$  KBE/ml für Bronchoalveoläre Lavage (BAL)/Mini-BAL und  $\geq 10^3$  KBE/ml für Lungenbiopsiematerial.

Auswertungen auf Basis der ME-Population erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patienten der Behandlungsgruppe zugeordnet wurden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden.

***Auswertungszeitpunkte***

Auswertungen wurden zu den folgenden festen Follow-up-Zeiten für jeden Patienten der Studie PN008 durchgeführt:

- EOT-Visite: Innerhalb von 24 Stunden nach Gabe der letzten Studienmedikation
- Tag 14 (D14): Tag 14 nach Studienbeginn
- TOC-Visite: 7 bis 14 Tage nach EOT
- Tag 28 (D28): Tag 28 nach Studienbeginn
- LFU-Visite: 28 bis 35 Tage nach EOT

Tabelle 4-8 zeigt einen Überblick über die dargestellten Analysen im vorliegenden Anwendungsgebiet, gegliedert nach Endpunkt, zugrundeliegender Population und Auswertungszeitpunkt der Studie PN008. Unterschieden wird hierbei zwischen Haupt- und Nebenanalysen, wobei Hauptanalysen für den jeweiligen Endpunkt mit grauer Schattierung hervorgehoben wurden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-8: Überblick der in Modul 4 A dargestellten Analysen gegliedert nach Endpunkt, zugrundeliegender Population und Auswertungszeitpunkt der Studie PN008

Endpunkt	Population					Auswertungszeitpunkt					
	ITT	mITT	CE	ME	Safety	Behandlungsphase	EOT	D14	TOC	D28	LFU
<b>Mortalität</b>											
Gesamtmortalität	x							x		x	
<b>Morbidität</b>											
Klinisches Ansprechen	x								x		x
		x							x		x
			x						x		x
Mikrobiologisches Ansprechen				x					x		
		x							x		
Superinfektionen		x				x					
Neue Infektion		x					x				
<b>Verträglichkeit</b>											
UE, SUE, Schwere UE, Therapieabbruch wegen UE					x	x					
Die Hauptanalysen im vorliegenden AWG für den jeweiligen Endpunkt und den jeweiligen Zeitpunkt wurden mit grauer Schattierung hervorgehoben AWG: Anwendungsgebiet; CE: Klinisch evaluierbar; D14: Tag 14; D28: Tag 28; EOT: End-of-Therapy; ITT: Intention to Treat; LFU: Late-Follow-up; ME: Mikrobiologisch Evaluierbar; mITT: Mikrobiologische Intention to Treat; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TOC: Test-of-Cure; UE: Unerwünschtes Ereignis											

Für den Endpunkt Gesamtmortalität wird als Hauptanalyse in dem vorliegenden Anwendungsgebiet die ITT-Population zum Zeitpunkt D28 verwendet. Dies entspricht gemäß Studienprotokoll zum einen dem primären Endpunkt für die FDA Zulassung und zum anderen dem sekundären Endpunkt für die EMA Zulassung. Da die Gesamtmortalität gemäß Studiendesign zu den Zeitpunkten D14 und D28 ausgewertet wurde, bietet die Hauptanalyse zum Zeitpunkt D28 einen längeren Nachbeobachtungszeitraum im Vergleich zu D14.

Für den Endpunkt Klinisches Ansprechen wird als Hauptanalyse im vorliegenden Anwendungsgebiet die ITT-Population zur TOC-Visite verwendet. Dies entspricht gemäß Studienprotokoll zum einen dem primären Endpunkt für die EMA Zulassung und zum anderen dem sekundären Endpunkt für die FDA Zulassung. Das Klinische Ansprechen wurde zu den Zeitpunkten EOT, TOC und LFU erhoben, wobei die erneute Bewertung zur LFU-Visite nur für Patienten durchgeführt wurde, welche zur TOC-Visite als geheilt eingestuft wurden. Der Zeitpunkt TOC bietet hierbei aus klinischer Perspektive den validesten Auswertungszeitpunkt. Zum einen ist eines der primären Ziele der Behandlung von Ceftolozan/Tazobactam, eine klinische Heilung innerhalb einer festen Dauer nach Abschluss der Behandlung herbeizuführen; zum anderen besteht auch die Möglichkeit, dass ein Rückfall zur LFU-Visite nicht durch den initialen Erreger, sondern durch eine neue Infektion ausgelöst wird. Des Weiteren kann die LFU-Visite im Gegensatz zur TOC-Visite nicht für jeden Patienten als klassische klinische Beurteilung durch den Prüfarzt angesehen werden, sondern wurde für manche Patienten lediglich mittels telefonischer Befragung durchgeführt.

Für den Endpunkt Mikrobiologisches Ansprechen wird als Hauptanalyse in dem vorliegenden Anwendungsgebiet die ME-Population, und für die beiden Endpunkte Superinfektion und Neue Infektion wird als Hauptanalyse in dem vorliegenden Anwendungsgebiet die mITT-Population verwendet, da nur bei Patienten, bei welchen der initiale Erreger bekannt ist, auch festgestellt werden kann, ob eine Superinfektion oder Neue Infektion vorliegt.

Für alle Endpunkte zu den Nebenwirkungen wird die Safety-Population verwendet.

### ***Auswertungsmethoden***

Die Ergebnisse der Studie PN008 werden durch adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95 %-KI und p-Werten geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Obwohl sich durch die Vielzahl an post hoc durchgeführten statistischen Tests ein multiples Testproblem ergibt, wurde keine Adjustierung des Signifikanzniveaus vorgenommen. Die Berechnungssystematik unterscheidet sich abhängig von der gemessenen Skala des jeweiligen Endpunkts und wird im Folgenden beschrieben. Hiervon abzugrenzen ist die Berechnungssystematik des Interaktionstests zwischen den Subgruppenkategorien selbst, welche im Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben wird.

### ***Binäre Endpunkte***

Die binären Endpunkte Gesamtmortalität, Klinisches Ansprechen, Mikrobiologisches Ansprechen, Superinfektion, Neue Infektion sowie UE wurden nach folgender Berechnungssystematik, wie in Tabelle 4-9 dargestellt, ausgewertet.

Tabelle 4-9: Berechnungssystematik bei binären Endpunkten

Entscheidungsmerkmal	Ceftolozan/ Tazobactam	Meropenem	Dossierauswertung
Anzahl an Patienten	Keine Patienten in <b>einer</b> der beiden Gruppen		Effektschätzer, KI und p-Werte werden nicht berechnet
Anzahl an Ereignissen	Keine Ereignisse in <b>einer</b> der beiden Gruppen		Peto-OR inklusive dazugehörigem KI (log Peto-OR)
	Kein Ereignis	Kein Ereignis	Effektschätzer, KI und p-Werte werden nicht berechnet
	100 %	100 %	RR und Peto-OR betragen 1 Es wird kein KI berechnet
	$\leq 1\%$ <b>oder</b> $\geq 99\%$ in der Ceftolozan/Tazobactam-Gruppe <b>und/oder</b> Meropenem-Gruppe		Peto-OR inklusive dazugehörigem KI (log[Peto-OR])
In allen anderen Fällen			RR inklusive dazugehörigem KI (log[RR])
KI: Konfidenzintervall; Peto-OR: Peto-Odds-Ratio; RR: Relatives Risiko			

- Enthält eine der beiden Gruppen keine Patienten, so werden Effektschätzer, KI und p-Werte nicht berechnet.
- Treten in einer der beiden Gruppen keine Ereignisse auf, so wird das Peto-Odds-Ratio (Peto-OR) inklusive dazugehörigem KI berechnet. Die Berechnung des KI basiert auf dem  $\log(\text{Peto-OR})$ .
- Treten keine Ereignisse in der Ceftolozan/Tazobactam Gruppe und in der Meropenem Gruppe auf, so werden Effektschätzer, KI und p-Werte nicht berechnet.
- Entspricht die Anzahl an Ereignissen in beiden Gruppen 100 % so nimmt der Effektschätzer den Wert 1 an (RR und Peto-OR). In dieser Situation wird kein KI berechnet.
- Bei Ereigniszahlen  $\leq 1\%$  oder  $\geq 99\%$  in mindestens einer Gruppe wird das Peto-OR statt des RR angegeben. Die Berechnung des KI basiert auf dem  $\log(\text{Peto-OR})$ .
- In allen anderen Fällen wird das RR inklusive dazugehörigem KI berechnet. Dessen Berechnung basiert auf dem  $\log(\text{RR})$ .

Die Berechnung der zugehörigen p-Werte erfolgte mittels der Wald-Methode.

### *Time to Event Endpunkte*

Für die Gesamtmortalität wird zusätzlich zur Hauptanalyse, welche als binärer Endpunkt ausgewertet wird, die Ereigniswahrscheinlichkeit über die Zeit mittels Kaplan-Meier-Kurven gezeigt.

### *Fehlende Werte*

Die Hauptanalyse des klinischen Ansprechens erfolgt basierend auf der ITT-Population und fehlende Werte wurden mittels Treatment Failure Approach (TFA) ersetzt, d. h. als klinischer Misserfolg gewertet.

Nebenanalysen des klinisches Ansprechens der mITT-Population und der CE-Population wurden gemäß Data-as-Observed (DAO) Ansatz ausgewertet.

### **4.2.5.3 Meta-Analysen**

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>5</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

<sup>5</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

<sup>6</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Auf eine Beschreibung der Methodik von Meta-Analysen wird verzichtet, da in der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine relevante Studie vorliegt und daher keine Meta-Analyse eingesetzt wird.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Auf eine detaillierte Beschreibung von Sensitivitätsanalysen wird verzichtet, da in der vorliegenden Nutzenbewertung keine expliziten Sensitivitätsanalysen verwendet wurden. Auswertungen zu Endpunkten auf Basis unterschiedlicher Populationen und Auswertungszeitpunkten lassen sich zwar durchaus als Sensitivitätsanalyse ansehen, werden jedoch mit in den Operationalisierungen der jeweiligen Endpunkte beschrieben.

---

<sup>7</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

#### Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen

Die Durchführung von Subgruppenanalysen dient der Identifikation möglicher Effekte, die zur Modifikation der Ergebnisse in Subpopulationen führen könnten; es soll hiermit insbesondere die Fragestellung geklärt werden, ob für eine Subpopulation ein anders zu bewertender Zusatznutzen vorliegt (17). Die Ähnlichkeit der Subgruppen wird mit Hilfe eines mehrstufigen Verfahrens überprüft (siehe Abbildung 3).

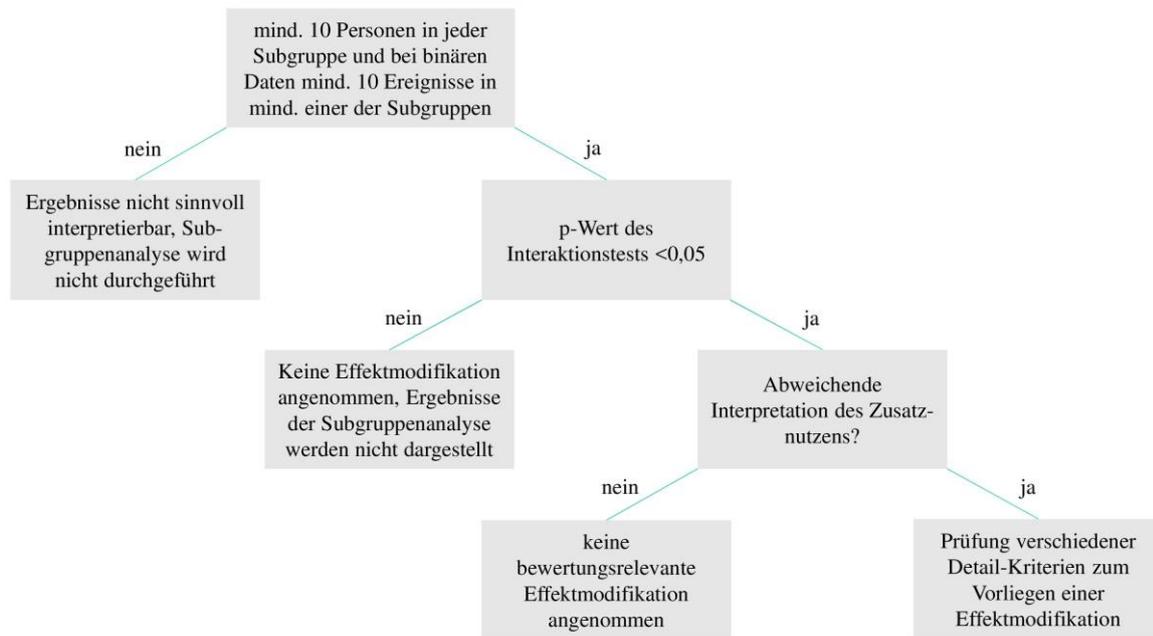


Abbildung 3: Mehrstufiges Vorgehen zur Bewertung des Vorliegens einer Effektmodifikation  
Quelle: 26

Erster Schritt der Überprüfung ist der statistische Nachweis unterschiedlicher Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen mit Hilfe eines Interaktions- oder Homogenitätstests. Für das vorliegende Dossier wird hierfür die Cochran's-Q-Statistik verwendet. Um eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen sicherzustellen, wird vor Durchführung des Interaktionstests geprüft, ob einerseits eine ausreichende Anzahl an Patienten (N) in den Subgruppen eingeschlossen war und andererseits genügend Ereignisse aufgetreten sind. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 5.0 wird ein Interaktionstest folglich nur dann durchgeführt, wenn folgende Kriterien erfüllt sind (17):

Tabelle 4-10: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 5.0

	Ceftolozan/Tazobactam		Meropenem	
	Anzahl der Patienten	Patienten mit Ereignis <sup>a</sup>	Anzahl der Patienten	Patienten mit Ereignis <sup>a</sup>
Kategorie 1	N1	n1	N2	n2
Kategorie 2	N3	n3	N4	n4

a: Zusätzliches Kriterium bei binären und TTE Endpunkten  
N: Anzahl der Patienten; n: Patienten mit Ereignis; TTE: Time to Event

- Es müssen mindestens 10 Patienten in jeder Kategorie enthalten sein:  $N_1 + N_2 \geq 10$  und  $N_3 + N_4 \geq 10$ .

- Des Weiteren müssen in mindestens einer Kategorie mindestens 10 Ereignisse enthalten sein:  $n_1 + n_2 \geq 10$  oder  $n_3 + n_4 \geq 10$ .
- Zusätzlich gilt, dass Kategorien ohne berechenbare Effektschätzer und Standardfehler aus der Analyse ausgeschlossen und diese nur mit den verbleibenden Kategorien durchgeführt werden.

Die Ergebnisse der Interaktionstests werden für alle relevanten Endpunkte tabellarisch in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 dargestellt. Für Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) wird davon ausgegangen, dass kein unterschiedlicher Effekt in den Subgruppen vorliegt. Aus diesem Grund ist ausschließlich das Ergebnis der Gesamtstudienpopulation relevant. Auf eine Darstellung der jeweiligen Ergebnisse im Modul 4 des Dossiers wird in diesem Fall verzichtet.

Ein zum Niveau  $\alpha = 0,05$  signifikantes Ergebnis im Interaktionstest wird zunächst als statistisches Signal für einen Unterschied zwischen den Subgruppen gewertet; es erfolgt eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse dieser Subgruppen im Modul 4 des Dossiers. Bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen ist jedoch zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit, also per Definition, zu einem falsch positiven Ergebnis führen. Ein signifikanter Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) wird daher im vorliegenden Dossier nicht automatisch mit dem Vorhandensein einer tatsächlichen Effektmodifikation gleichgesetzt. Vielmehr erfolgt in weiteren Schritten eine detaillierte Analyse zum Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation.

Hierbei wird zunächst geprüft, ob sich aufgrund der Lage der Effektschätzer und deren KI in den einzelnen Subgruppen überhaupt eine unterschiedliche Interpretation des Zusatznutzens zwischen den Subgruppen oder gegenüber der Gesamtstudienpopulation ergibt. Diese Prüfung umfasst bspw. das Vorliegen eines Zusatznutzens in einer Subgruppe, in der zuvor kein Zusatznutzen vorlag, oder das Vorliegen eines unterschiedlichen Ausmaßes des Zusatznutzens in den Subgruppen. Ergibt die Prüfung der Lage der Effektschätzer und deren KI keine abweichende Interpretation des Zusatznutzens, so wird keine bewertungsrelevante Effektmodifikation angenommen.

Aufgrund des zuvor beschriebenen Problems des multiplen Testens muss für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstests und abweichender Interpretation des Zusatznutzens abschließend eingeschätzt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests handelt (31). Hierzu werden in Anlehnung an die EMA-Leitlinie zur Untersuchung von Subgruppen in confirmatorischen klinischen Studien sowie an ein Gutachten des medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen die folgenden Kriterien herangezogen (32–34).

- Besteht eine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für die mögliche Effektmodifikation?

- Liegen konsistente Ergebnisse zur möglichen Effektmodifikation über mehrere Endpunkte vor?
- Liegen zur möglichen Effektmodifikation bereits ähnliche Ergebnisse aus anderen Studien vor?

### **Analysierte Subgruppen**

Für alle patientenrelevanten Endpunkte werden entsprechend der VerfO des G-BA Ergebnisse zu Subgruppen nach

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Diagnose/Krankheitsschwere (VAP vs. vHAP): VAP und vHAP-Patienten unterscheiden sich in Bezug auf das Mortalitätsrisiko, weshalb diese Unterteilung für die Krankheitsschwere gewählt wurde (18)
- Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien/Pazifik, Rest der Welt)

dargestellt. Zusätzlich werden für alle patientenrelevanten Endpunkte die folgenden präspezifizierten Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Kreatinin Clearance (Creatinine clearance, CrCl) (≥ 150 ml/min vs. ≥ 80-< 150 ml/min vs. > 50-< 80 ml/min vs. ≥ 30-≤ 50 ml/min vs. < 30 ml/min)
- Versagen einer vorangegangenen antibiotischen Behandlung für die vHAP (Ja vs. Nein)
- Vorangegangene antibiotische Behandlung (Ja vs. Nein)
- APACHE-II-Score zu Baseline (< 20 vs. ≥ 20)
- Bakteriämie zu Baseline: Alle Erreger (ja vs. nein)
- Bakteriämie zu Baseline: Alle gramnegativen Erreger in den Atemwegen (ja vs. nein)
- Bakteriämie zu Baseline: Alle Erreger in den Atemwegen (ja vs. nein)
- Begleitende Therapie zur Behandlung gramnegativer Infektionen zu Baseline (ja vs. nein)
- Begleitende Therapie zur Behandlung grampositiver Infektionen zu Baseline (ja vs. nein)
- CPIS Score zu Baseline (≤ 6 vs. 7 vs. 8 vs. > 8)
- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> zu Baseline (≤ 240 vs. > 240)
- SOFA- Score zu Baseline (≤ 7 vs. > 7)
- Diabetes (ja vs. nein)

- Herzinsuffizienz (ja vs. nein)
- COPD (ja vs. nein)
- Empyem (ja vs. nein)
- Pleuraerguss (ja vs. nein)
- Dauer der mechanischen Beatmung zu Baseline (< 5 Tage vs. ≥ 5 Tage)
- Dauer der Hospitalisierung zu Baseline (< 5 Tage vs. ≥ 5 Tage)
- P. aeruginosa (ja vs. nein)
- Enterobacterales (ja vs. nein)
- Anzahl der Erreger in den unteren Atemwegen zu Baseline (Monomikrobiell vs. Polymikrobiell)
- PEG-Gruppe gemäß S2K-Leitlinie (Gruppe II vs. Gruppe III)

Die in diesem Dossier durchgeführten Subgruppenanalysen sind in Tabelle 4-11 noch einmal zusammengefasst.

Tabelle 4-11: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen zur Studie PN008

<b>Subgruppenmerkmal</b>	<b>Gesamtmortalität und Klinisches Ansprechen</b>	<b>Alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte</b>
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Präspezifiziert	Post hoc
Alter <sup>a</sup> (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Präspezifiziert	Post hoc
Diagnose/Krankheitsschwere <sup>a, b</sup> (VAP vs. vHAP)	Präspezifiziert	Post hoc
Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien/Pazifik, Rest der Welt)	Präspezifiziert	Post hoc
Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	Präspezifiziert	Post hoc
Kreatinin Clearance (≥ 150 ml/min vs. ≥ 80-< 150 ml/min vs. > 50-< 80 ml/min vs. ≥ 30-≤ 50 ml/min vs. < 30 ml/min)	Präspezifiziert	Post hoc
Versagen einer vorangegangenen antibiotischen Behandlung für die VNP (ja vs. nein)	Präspezifiziert	Post hoc
Vorrangegangen antibiotische Behandlung (ja vs. nein)	Präspezifiziert	Post hoc
APACHE-II-Score zu Baseline (< 20 vs. ≥ 20)	Präspezifiziert	Post hoc
Bakteriämie zu Baseline: Alle Erreger (ja vs. nein)	Präspezifiziert	Post hoc
Bakteriämie zu Baseline: Alle gramnegativen Erreger in den Atemwegen (ja vs. nein)	Präspezifiziert	Post hoc
Bakteriämie zu Baseline: Alle Erreger in den Atemwegen (ja vs. nein)	Präspezifiziert	Post hoc
Begleitende Therapie zur Behandlung gramnegativer Infektionen zu Baseline (ja vs. nein)	Präspezifiziert	Post hoc

<b>Subgruppenmerkmal</b>	<b>Gesamtmortalität und Klinisches Ansprechen</b>	<b>Alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte</b>
Begleitende Therapie zur Behandlung grampositiver Infektionen zu Baseline (ja vs. nein)	Präspezifiziert	Post hoc
CPIS-Score zu Baseline ( $\leq 6$ vs. 7 vs. 8 vs. $> 8$ )	Präspezifiziert	Post hoc
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> zu Baseline ( $\leq 240$ vs. $> 240$ )	Präspezifiziert	Post hoc
SOFA-Score zu Baseline ( $\leq 7$ vs. $> 7$ )	Präspezifiziert	Post hoc
Diabetes (ja vs. nein)	Präspezifiziert	Post hoc
Herzinsuffizienz (ja vs. nein)	Präspezifiziert	Post hoc
COPD (ja vs. nein)	Präspezifiziert	Post hoc
Empyem (ja vs. nein)	Präspezifiziert	Post hoc
Pleuraerguss (ja vs. nein)	Präspezifiziert	Post hoc
Dauer der mechanischen Beatmung zu Baseline ( $< 5$ Tage vs. $\geq 5$ Tage)	Präspezifiziert	Post hoc
Dauer der Hospitalisierung zu Baseline ( $< 5$ Tage vs. $\geq 5$ Tage)	Präspezifiziert	Post hoc
Pseudomonas aeruginosa (ja vs. nein)	Präspezifiziert	Post hoc
Enterobacterales (ja vs. nein)	Präspezifiziert	Post hoc
Anzahl der Erreger in den unteren Atemwegen zu Baseline (Monomikrobiell vs. Polymikrobiell)	Präspezifiziert	Post hoc
PEG-Gruppe gemäß S2K-Leitlinie (Gruppe II vs. Gruppe III)	Präspezifiziert	Post hoc
<p>a: Stratifizierungsfaktoren</p> <p>b: VAP und vHAP-Patienten unterscheiden sich in Bezug auf das Mortalitätsrisiko, weshalb diese Unterteilung für die Krankheitsschwere gewählt wurde (18).</p> <p>CPIS: Clinical Pulmonary Infection Score (Klinischer Wert für Lungeninfektionen); COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; PEG: Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.; SOFA: Sequential-Related Organ Failure Assessment; VAP: Beatmungsassoziierte Pneumonie; vHAP: beatmungspflichtige, im Krankenhaus erworbene Pneumonie; VNP: Ventilated nosocomial pneumonia</p>		

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>8</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>9</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>10</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>11</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>13</sup>.

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

---

<sup>8</sup> Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

<sup>9</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>10</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>11</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

<sup>12</sup> B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ceftolozan/Tazobactam im vorliegenden Anwendungsgebiet stehen Ergebnisse aus einer direkt vergleichenden RCT zur Verfügung. Auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs wurde daher verzichtet.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.3 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.3.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.3.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.3.3)

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
PN008 (CXA-NP-11-04)	ja	ja	abgeschlossen	35 Tage	<u>Interventionsarm:</u> Ceftolozan/ Tazobactam 3.000 mg <sup>a</sup> (2.000 mg Ceftolozan/ 1.000 mg Tazobactam) als i. v. Infusion alle 8 Stunden für 8 bis 14 Tage  <u>Kontrollarm:</u> Meropenem 1.000 mg <sup>a</sup> als i. v. Infusion alle 8 Stunden für 8 bis 14 Tage
PN009 (CXA-NP-11-08)	nein	ja	abgebrochen	35 Tage	<u>Interventionsarm:</u> Ceftolozan/ Tazobactam 3.000 mg <sup>a</sup> (2.000 mg Ceftolozan/ 1.000 mg Tazobactam) als i. v. Infusion alle 8 Stunden für 8 Tage  <u>Kontrollarm:</u> Piperacillin/Tazobactam 4.500 mg (4.000 mg Piperacillin/ 500 mg Tazobactam) alle 6 Stunden für 8 Tage
a: Die Dosis der Studienmedikation wurde je nach Nierenfunktion angepasst (siehe 35, 36) i. v.: intravenös					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-12 ist der 22.01.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-12 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
PN009	Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen

Auf eine Darstellung und Einbeziehung der Ergebnisse der Studie PN009 (CXA-NP-11-08) wird aufgrund der fehlenden internen Validität im Rahmen dieser Nutzenbewertung verzichtet. Am 31.12.2013 wurde die Rekrutierung von Patienten beendet und die Studie abgebrochen, um alle Ressourcen auf die größere Zulassungsstudie PN008, die ebenfalls im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms für die HAP durchgeführt wurde, zu bündeln. Da zum Zeitpunkt des Studienabbruchs lediglich 4 Patienten randomisiert waren und die quantitative Ergebnissicherheit in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Stichprobenumfang steht, d. h. der Anzahl der in einer Studie untersuchten Patientinnen und Patienten, erfolgt keine Darstellung der Ergebnisse (17).

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 23.12.2019 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (CENTRAL und CDSR) auf der OVID-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ceftolozan/Tazobactam ergab insgesamt 48 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 15) wurden die verbleibenden 33 Publikationen

gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-1) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden 29 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden vier Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Von den verbleibenden vier Publikationen erfüllte eine Publikation bzw. Studie die Einschlusskriterien (Abbildung 4). Es handelt sich hierbei um die Publikation von Kollef et al. zur Phase-III-Studie PN008 (CXA-NP-11-04, ASPECT-NP) (37). Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-A im Unterabschnitt 4-A1 angegeben. Die ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C im Unterabschnitt 4-C1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

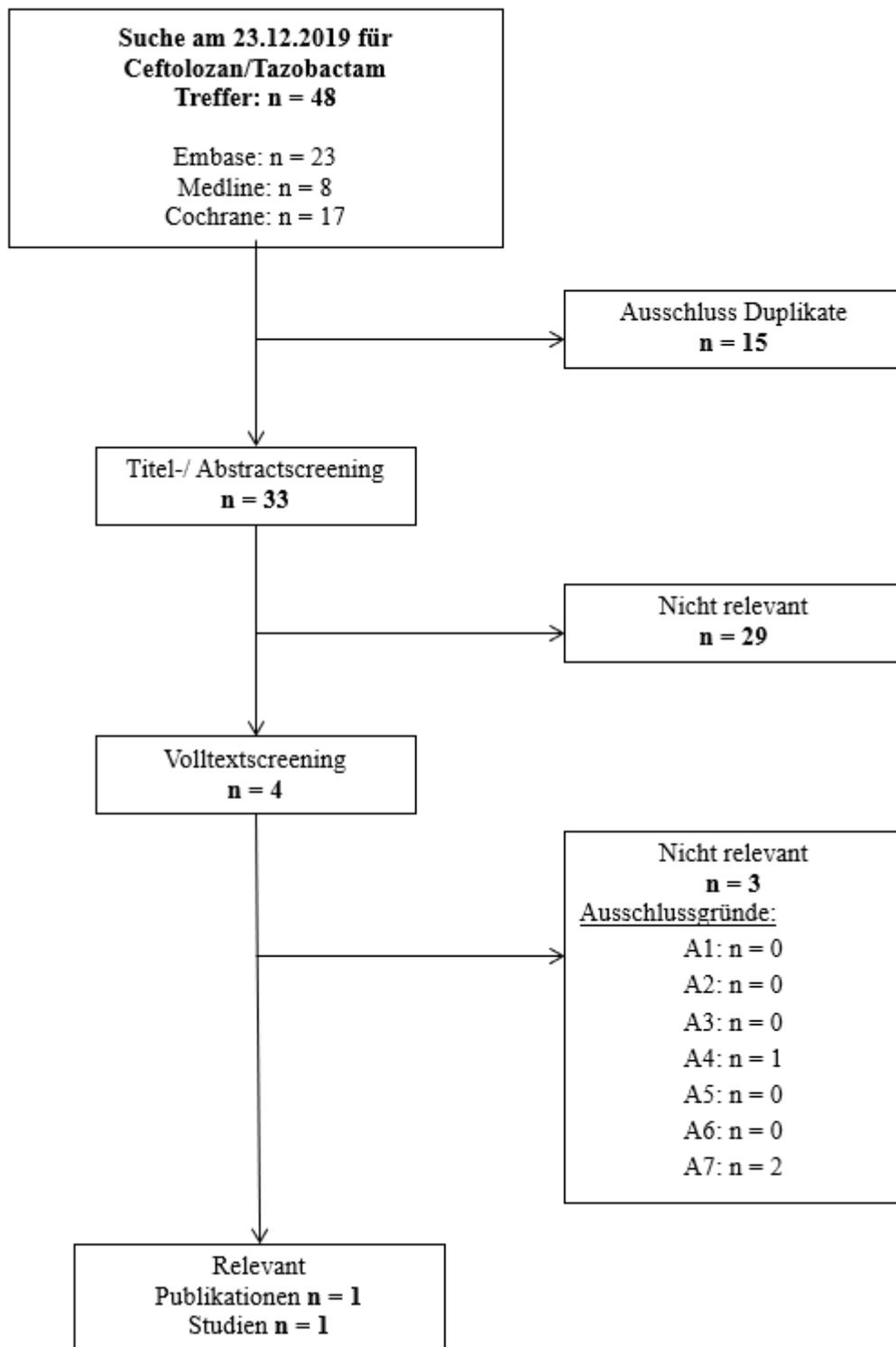


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-12) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Die Suche erfolgte am 19.12.2019 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschluss- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-5) auf ihre Relevanz bewertet. Es wurden zwei relevante Studien identifiziert (siehe Tabelle 4-14). Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-B im Unterabschnitt 4-B1 angegeben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D im Unterabschnitt 4-D1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literatur- recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abge- schlossen/ abgebrochen/ laufend)
PN008	clinicaltrials.gov (38) EU-CTR (39) ICTRP (40, 41) PharmNet.Bund (42)	ja	ja (37)	abgeschlossen
PN009	clinicaltrials.gov (43) ICTRP (44, 45)	ja	nein	abgebrochen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.  
EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Wie in Abschnitt 4.3.1.1.1 erläutert, wird auf eine Darstellung und Einbeziehung der Ergebnisse der Studie PN009 (CXA-NP-11-08) aufgrund der fehlenden internen Validität im Rahmen dieser Nutzenbewertung verzichtet.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Der Stand der Information in Tabelle 4-14 ist der 23.12.2019.

#### **4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.*

Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>						
PN008	ja	ja	nein	ja (25)	ja clinicaltrials.gov (38) EU-CTR (39) ICTRP (41, 40) PharmNet.Bund (42)	ja
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

### **4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

#### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PN008	Prospektiv Randomisiert Doppelblind Multizentrisch Phase-III	Erwachsene Patienten mit beatmungspflichtiger im Krankenhaus erworbener Pneumonie	Ceftolozan/ Tazobactam (N <sup>a</sup> = 362)  Meropenem (N <sup>a</sup> = 364)	Behandlung mit Ceftolozan/ Tazobactam oder Meropenem für 8 bis 14 Tage. Auswertungen zu verschiedenen Endpunkten wurden zu den folgenden Zeitpunkten durchgeführt:  <u>EOT:</u> Innerhalb von 24 Stunden nach Gabe der letzten Studienmedikation  <u>Tag 14:</u> Tag 14 nach Studienbeginn  <u>TOC:</u> 7 bis 14 Tage nach EOT	119 Studienzentren <sup>b</sup> : Australien (3) Belgien (4) Brasilien (5) Deutschland (4) Estland (1) Frankreich (13) Georgien (6) Guatemala (2) Irland (1) Israel (4) Italien (1) Japan (8) Kolumbien (1) Kroatien (2) Lettland (2) Libanon (1) Neuseeland (1) Philippinen (8) Portugal (1) Russland (16) Serbien (1) Spanien (9) Südafrika (1)	<u>Primäre Endpunkte:</u> Klinisches Ansprechen (EMA) Gesamtmortalität (FDA)  <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Mikrobiologisches Ansprechen UE  <u>Explorative Endpunkte:</u> Gesamtüberleben als Ereigniszeitanalyse Superinfektionen Neue Infektionen Pharmakokinetik Dauer des Krankenhausaufenthalts Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation Dauer der Beatmung

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<u>Tag 28:</u> Tag 28 nach Studienbeginn	Südkorea (1) Taiwan (1) Tschechien (4) Ukraine (6)	
				<u>LFU:</u> 28 bis 35 Tage nach EOT	Ungarn (1) USA (11)	
					Beginn: 16.01.2015 <sup>c</sup>	
					Datenschnitt: 27.07.2018	
<p>a: Anzahl der Patienten: ITT-Population</p> <p>b: Anzahl an Studienzentren, in welche mindestens ein Patient randomisiert wurde</p> <p>c: First Subject First Visit (FSFV)</p> <p>EMA: European Medicines Agency; EOT: End-of-Therapy; FDA: Food and Drug Administration; FSFV: First Subject First Visit; ITT: Intention to Treat; LFU: Late-Follow-up; N: Anzahl der Patienten; TOC: Test-of-Cure; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ceftolozan/Tazobactam	Meropenem
PN008	Ceftolozan/Tazobactam 3.000 mg (2.000 mg Ceftolozan/1.000 mg Tazobactam) als i. v. Infusion alle acht Stunden für acht bis 14 Tage	Meropenem 1.000 mg als i. v. Infusion alle acht Stunden für acht bis 14 Tage
i. v.: intravenös		

Tabelle 4-18: Charakterisierung der ITT-Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN008)

Charakteristikum	Studie: PN008 <sup>a</sup>	
	Ceftolozan/Tazobactam N <sup>b</sup> = 362	Meropenem N <sup>b</sup> = 364
<b>Geschlecht, n<sup>c</sup> (%)</b>		
Männlich	262 (72,4)	255 (70,1)
Weiblich	100 (27,6)	109 (29,9)
<b>Alter (&lt; 65 vs. ≥ 65), n<sup>c</sup> (%)</b>		
< 65 Jahre	202 (55,8)	204 (56,0)
≥ 65 Jahre	160 (44,2)	160 (44,0)
<b>Alter (&lt; 75 vs. ≥ 75), n<sup>c</sup> (%)</b>		
< 75 Jahre	279 (77,1)	288 (79,1)
≥ 75 Jahre	83 (22,9)	76 (20,9)
<b>Alter (Jahre)</b>		
Mittelwert (SD)	60,5 (16,7)	59,5 (17,2)
Median [Min; Max]	62,5 [18,0; 98,0]	62,0 [18,0; 92,0]
<b>Hauptdiagnose, n<sup>c</sup> (%)</b>		
VAP	263 (72,7)	256 (70,3)
beatmungspflichtige HAP	99 (27,3)	108 (29,7)
<b>Region, n<sup>c</sup> (%)</b>		
Nordamerika	15 (4,1)	16 (4,4)
Lateinamerika	21 (5,8)	21 (5,8)
Westeuropa	53 (14,6)	52 (14,3)
Osteuropa	231 (63,8)	232 (63,7)
Asien/Pazifik	28 (7,7)	29 (8,0)
Rest der Welt	14 (3,9)	14 (3,8)
<b>Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie, n<sup>c</sup> (%)</b>		
Ja	53 (14,6)	40 (11,0)
Nein	309 (85,4)	323 (88,7)
Unbekannt		1 (0,3)
<b>Bakteriämie zu Baseline (alle Erreger), n<sup>c</sup> (%)</b>		
Ja	64 (17,7)	41 (11,3)
Nein	298 (82,3)	323 (88,7)

Charakteristikum	Studie: PN008 <sup>a</sup>	
	Ceftolozan/Tazobactam N <sup>b</sup> = 362	Meropenem N <sup>b</sup> = 364
<b>Bakteriämie zu Baseline (alle gramnegativen Erreger in den Atemwegen), n<sup>c</sup> (%)</b>		
Ja	25 (6,9)	19 (5,2)
Nein	337 (93,1)	345 (94,8)
<b>Bakteriämie zu Baseline (alle Erreger in den Atemwegen), n<sup>c</sup> (%)</b>		
Ja	29 (8,0)	21 (5,8)
Nein	333 (92,0)	343 (94,2)
<b>PEG Leitlinie, n<sup>c</sup> (%)</b>		
Gruppe 2	76 (21,0)	88 (24,2)
Gruppe 3	286 (79,0)	276 (75,8)
<b>Pseudomonas, n<sup>c</sup> (%)</b>		
Ja	63 (17,4)	65 (17,9)
Nein	201 (55,5)	182 (50,0)
Unbekannt	98 (27,1)	117 (32,1)
<b>Enterobacterales, n<sup>c</sup> (%)</b>		
Ja	195 (53,9)	185 (50,8)
Nein	69 (19,1)	62 (17,0)
Unbekannt	98 (27,1)	117 (32,1)
<b>Enterobacterales (mit ESBL-Bildner vs. ohne ESBL-Bildner), n<sup>c</sup> (%)</b>		
Ja	85 (23,5)	74 (20,3)
Nein	110 (30,4)	112 (30,8)
Unbekannt	167 (46,1)	178 (48,9)
<b>BMI</b>		
Patienten mit Daten	351	350
Mittelwert (SD)	27,6 (5,5)	27,8 (6,8)
Median [Min; Max]	26,8 [15,1; 49,3]	26,3 [15,5; 67,2]
<b>APACHE II Score zu Baseline, n<sup>c</sup> (%)</b>		
Patienten mit Daten	361	362
Mittelwert (SD)	17,5 (5,2)	17,4 (5,7)
Median [Min; Max]	17,0 [2,0; 33,0]	17,0 [2,0; 39,0]
<b>APACHE II Score zu Baseline</b>		
< 10	19 (5,2)	30 (8,2)
10 - 14	70 (19,3)	63 (17,3)
15 - 19	148 (40,9)	154 (42,3)
20 - 24	87 (24,0)	81 (22,3)
25 - 35	37 (10,2)	31 (8,5)
> 35	0 (0,0)	3 (0,8)
Unbekannt	1 (0,3)	2 (0,5)
<b>APACHE II Score zu Baseline, n<sup>c</sup> (%)</b>		
< 20	237 (65,5)	247 (67,9)
≥ 20	124 (34,3)	115 (31,6)
Unbekannt	1 (0,3)	2 (0,5)
<b>Kreatinin-Clearance zu Baseline, n<sup>c</sup> (%)</b>		
≥ 150 ml/min (Nierentüberfunktion; augmented renal clearance)	67 (18,5)	64 (17,6)
≥ 80 - < 150 ml/min (normal)	160 (44,2)	172 (47,3)

Charakteristikum	Studie: PN008 <sup>a</sup>	
	Ceftolozan/Tazobactam N <sup>b</sup> = 362	Meropenem N <sup>b</sup> = 364
> 50 - < 80 ml/min (milde Einschränkung)	82 (22,7)	77 (21,2)
≥ 30 - ≤ 50 ml/min (moderate Einschränkung)	35 (9,7)	26 (7,1)
< 30 ml/min (schwere Einschränkung)	17 (4,7)	22 (6,0)
Unbekannt	1 (0,3)	3 (0,8)
<b>Vorherige Antibiotika-Therapie, n<sup>c</sup> (%)</b>		
Ja	318 (87,8)	323 (88,7)
Nein	44 (12,2)	41 (11,3)
<b>SOFA Score</b>		
Patienten mit Daten	362	362
Mittelwert (SD)	6,5 (2,4)	6,8 (2,5)
Median [Min; Max]	6,0 [0,0; 15,0]	6,0 [1,0; 15,0]
<b>SOFA Score, n<sup>c</sup> (%)</b>		
≤ 7	261 (72,1)	237 (65,1)
> 7	101 (27,9)	125 (34,3)
Unbekannt		2 (0,5)
<b>Dauer der mechanischen Beatmung</b>		
Patienten mit Daten	360	360
Mittelwert (SD)	10,3 (51,8)	7,0 (9,0)
Median [Min; Max]	5,0 [0,0; 767,4]	4,9 [0,0; 107,5]
<b>Dauer der Beatmung vor Randomisierung, n<sup>c</sup> (%)</b>		
< 5 Tage	178 (49,2)	184 (50,5)
≥ 5 Tage	182 (50,3)	176 (48,4)
Unbekannt	2 (0,6)	4 (1,1)
<b>Dauer der Hospitalisierung</b>		
Patienten mit Daten	358	360
Mittelwert (SD)	10,9 (23,1)	9,9 (10,5)
Median [Min; Max]	8,0 [1,0; 418,0]	7,0 [1,0; 116,0]
<b>Dauer der Hospitalisierung, n<sup>c</sup> (%)</b>		
< 5 Tage	80 (22,1)	81 (22,3)
≥ 5 Tage	278 (76,8)	279 (76,6)
Unbekannt	4 (1,1)	4 (1,1)
<b>COPD, n<sup>c</sup> (%)</b>		
Ja	40 (11,0)	47 (12,9)
Nein	322 (89,0)	316 (86,8)
Unbekannt		1 (0,3)
<b>Begleitende Therapie zur Behandlung gramnegativer Infektionen zu Baseline, n<sup>c</sup> (%)</b>		
Ja	103 (28,5)	112 (30,8)
Nein	258 (71,3)	246 (67,6)
Unbekannt	1 (0,3)	6 (1,6)
<b>Begleitende Therapie zur Behandlung grampositiver Infektionen zu Baseline, n<sup>c</sup> (%)</b>		
Ja	350 (96,7)	349 (95,9)
Nein	11 (3,0)	12 (3,3)
Unbekannt	1 (0,3)	3 (0,8)

Charakteristikum	Studie: PN008 <sup>a</sup>	
	Ceftolozan/Tazobactam N <sup>b</sup> = 362	Meropenem N <sup>b</sup> = 364
<b>CPIS Score, n<sup>c</sup> (%)</b>		
≥ 6	25 (6,9)	32 (8,8)
= 7	29 (8,0)	35 (9,6)
= 8	45 (12,4)	42 (11,5)
> 8	263 (72,7)	254 (69,8)
Unbekannt		1 (0,3)
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> zu Baseline, n<sup>c</sup> (%)</b>		
≤ 240	266 (73,5)	265 (72,8)
> 240	93 (25,7)	96 (26,4)
Unbekannt	3 (0,8)	3 (0,8)
<b>Diabetes mellitus, n<sup>c</sup> (%)</b>		
Ja	88 (24,3)	69 (19,0)
Nein	274 (75,7)	294 (80,8)
Unbekannt		1 (0,3)
<b>Systolische Herzinsuffizienz, n<sup>c</sup> (%)</b>		
Ja	55 (15,2)	61 (16,8)
Nein	307 (84,8)	302 (83,0)
Unbekannt		1 (0,3)
<b>Empyem, n<sup>c</sup> (%)</b>		
Ja	1 (0,3)	2 (0,5)
Nein	361 (99,7)	361 (99,2)
Unbekannt		1 (0,3)
<b>Pleuraerguss, n<sup>c</sup> (%)</b>		
Ja	39 (10,8)	46 (12,6)
Nein	323 (89,2)	317 (87,1)
Unbekannt		1 (0,3)
<b>Anzahl an LRT Erregern zu Baseline, n<sup>c</sup> (%)</b>		
Monomikrobiell	164 (45,3)	160 (44,0)
Polymikrobiell	100 (27,6)	90 (24,7)
Unbekannt	98 (27,1)	114 (31,3)
a: Datenschnitt: 27. Juli 2018 b: Anzahl an Patienten: ITT-Population c: Anzahl an Patienten pro Kategorie APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; BMI: Body Mass Index; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CPIS: Clinical Pulmonary Infection Score; ESBL: Extended Spectrum Beta-Lactamase; HAP: hospital-acquired pneumonia; ITT: Intention to Treat; LRT: Untere Atemwege; Max: Maximum; Min: Minimum; PAO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> : Partial Pressure Of Oxygen To The Fraction Of Inspired Oxygen; PEG: Paul-Ehrlich-Gesellschaft; SD: Standardabweichung; SOFA: Sepsis Organ Failure Assessment; VAP: ventilator-associated pneumonia.		

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

### Studiendesign

Bei der Studie PN008 handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, doppelblinde und multizentrische Phase-III-Studie. Untersucht wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem bei erwachsenen Patienten mit vHAP.

Um den spezifischen Anforderungen verschiedener Zulassungsbehörden gerecht zu werden, war zum einen das primäre Ziel für die EMA die Nichtunterlegenheit von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem im Hinblick auf das Klinische Ansprechen zum Auswertungszeitpunkt TOC und zum anderen das primäre Ziel für die FDA die Nichtunterlegenheit von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem im Hinblick auf die Gesamtmortalität zu Tag 28 zu zeigen.

Tabelle 4-19: Studiendesign der Studie PN008

Screening	Behandlung	EOT	D14 <sup>a</sup>	TOC	D28 <sup>a</sup>	LFU
Tag -1 bis 1	Tag 1 bis 14	Innerhalb von 24 Stunden nach der letzten Gabe der Studienmedikation	Tag 14	7-14 Tage nach dem EOT	Tag 28	28 bis 35 Tage nach dem EOT
Eignungsüberprüfung Entnahme einer LRT Probe Randomisierung zu einer Behandlungsgruppe	Verblindete i. v. Verabreichung der Studientherapie (Ceftolozan/Tazobactam 3.000 mg oder Meropenem 1.000 mg alle 8 Stunden) Dauer der Studienmedikation beträgt mindestens 8 Tage (24 Dosen) und maximal 14 Tage (42 Dosen)	Erhebung der Morbiditätspunkte und UE	Bewertung für die Gesamtmortalität	Erhebung der Morbiditätspunkte und UE	Bewertung für die Gesamtmortalität	Letzte Bewertung des klinischen Ansprechens und der UE
<p>a: Wenn die TOC und LFU-Visiten nicht an den Tagen 14 und 28 stattfinden, muss die Überprüfung der Gesamtmortalität separat durchgeführt werden.</p> <p>b: Die Gesamtanzahl der Infusionen kann sich erhöhen, wenn aufgrund von Nierenfunktionsstörungen eine allgemeine Dosisanpassung vorgenommen werden muss und daher zusätzliche Placebo Infusionen verwendet werden.</p> <p>D14: Tag 14; D28: Tag 28; EOT: End-of-Therapy visit; i. v.: Intravenös; LFU: Late-Follow-up; LRT: Lower respiratory tract; q8h: alle 8 Stunden; TOC: Test-of-Cure; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>						

***Screening (Baseline)***

Innerhalb von 24 Stunden vor der ersten Gabe der Studienmedikation findet eine Eignungsüberprüfung im Rahmen des Baseline Screenings statt. Die Entnahme der LRT Probe für die quantitative Kultur, die Gram-Färbung und die Baseline Procalcitonin Serums Werte kann jedoch bis zu 36 Stunden vor Gabe der ersten Studienmedikation stattfinden. Die Einverständniserklärung kann bis zu 72 Stunden vor der Verabreichung der ersten Studienmedikation unterschrieben werden.

Alle Ergebnisse der Eignungsüberprüfung, die zur Überprüfung der Eignungskriterien (mit Ausnahme des Kulturergebnisses des LRT zur Baseline) gebraucht werden, müssen vor der Randomisierung und Gabe der ersten Studienmedikation verfügbar sein.

***Behandlungsphase***

Die Studienmedikation muss für eine Dauer von mindestens acht Tagen (24 Dosen) und maximal für eine Dauer von 14 Tagen (42 Dosen) gegeben werden. Für Patienten, bei denen in der Baseline Kultur *P. aeruginosa* Spezies isoliert werden konnte, wird eine Behandlungsdauer von 14 Tagen empfohlen.

An Studientagen, die im Behandlungszeitraum liegen, werden, wenn möglich, alle Studientests durchgeführt. Studientests, die täglich durchzuführen sind, sollten, wenn möglich, jeden Tag zum selben Zeitpunkt durchgeführt werden.

***End-of-Therapy-Visite***

Die EOT-Visite muss innerhalb von 24 Stunden nach Gabe der letzten Studienmedikation durchgeführt werden.

***Test-of-Cure-Visite***

Die TOC-Visite sollte innerhalb von sieben bis 14 Tagen nach der EOT-Untersuchung stattfinden.

***Late-Follow-up-Visite***

Die LFU-Visite sollte 28 bis 35 Tage nach der EOT-Visite stattfinden. Die Einschätzung des Wohlbefindens des Patienten im Rahmen der LFU-Visite kann telefonisch durchgeführt werden, wenn beim Patienten keine UE oder labordiagnostische Abnormalitäten aufgetreten sind, die eine persönliche Follow-up-Untersuchung notwendig machen. Wenn der Patient im Rahmen des Telefoninterviews Symptome einer Atemwegsinfektion berichtet, muss eine persönliche Untersuchung vereinbart werden. Patienten, die zum Zeitpunkt der LFU-Visite immer noch hospitalisiert sind, müssen persönlich untersucht werden.

***Tag 14 und Tag 28 Analysen***

Die Auswertungen an D14 und D28 zur Analyse der Gesamtmortalität finden 14 bzw. 28 Tage nach Gabe der ersten Studienmedikation statt. Wenn die TOC- und LFU-Visiten nicht an den Tagen 14 und 28 stattfinden, muss die Überprüfung der Gesamtmortalität separat durchgeführt werden.

**Patientencharakteristika (Intention to Treat-Population)**

Insgesamt wurden in der Studie PN008 726 Patienten randomisiert, davon 362 Patienten in den Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 364 Patienten in den Meropenem-Arm. Von den 362 Patienten im Ceftolozan/Tazobactam-Arm erhielten 361 Patienten tatsächlich die Studienmedikation und wurden daher in die Safety-Population eingeschlossen. Im Meropenem-Arm waren 359 Patienten in der Safety-Population.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) und Krankheitsschwere (VAP vs. vHAP).

Die teilnehmenden Studienzentren befanden sich zum überwiegenden Teil in Europa (78,5 % im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 78,0 % im Meropenem-Arm).

55,8 % der Patienten im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 56,0 % der Patienten im Meropenem-Arm waren jünger als 65 Jahre.

Bei 72,7 % der Patienten im Ceftolozan/Tazobactam-Arm war die Beatmung der Auslöser für die Pneumonie (VAP) und bei 27,3 % der Patienten im Ceftolozan/Tazobactam-Arm war eine Beatmung als Folge der Pneumonie (vHAP) erforderlich. Im Meropenem-Arm betrug der Anteil der VAP-Patienten 70,3 % und der vHAP-Patienten 29,7 %.

Insgesamt betrachtet zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten Patientenmerkmale (siehe Tabelle 4-18).

Eine Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patienten unterschiedlicher Merkmalsausprägung auf die beiden Behandlungsgruppen kann daher für die oben genannten Populationen ausgeschlossen werden.

**Bewertung auf Grundlage der Gesamtstudienpopulation**

Nachfolgend finden sich Erläuterungen, warum MSD die Behandlung mit Meropenem in der Vergleichsgruppe der Studie PN008 als die vom G-BA festgelegte zVT, patientenindividuelle antibiotische Therapie, ansieht, und daher die Gesamtstudienpopulation der Studie PN008 für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

***Medizinische Rationale******S3-Leitlinie***

Als Risikofaktoren für eine Infektion mit MRE gelten laut S3-Leitlinie eine antimikrobielle Therapie in den letzten 90 Tagen, Hospitalisierung ≥ 5 Tage, vorherige medizinische Versorgung in Süd- und Osteuropa, Afrika, Naher Osten oder Asien, septischer Schock, sepsisassoziierte Organdysfunktion oder strukturelle Lungenerkrankung, bekannte *P. aeruginosa*-Kolonisation und Kolonisation durch multiresistente gramnegative Erreger (MRGN) oder Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA). In der Tabelle 4-20 wird ausführlich beschrieben, wie die genannten Risikofaktoren für eine Infektion mit MRE laut S3-Leitlinie anhand der verfügbaren Information aus den Daten der Studie PN008 extrahiert wurden.

Tabelle 4-21 zeigt anschließend die Häufigkeiten der einzelnen Risikofaktoren in der Studie PN008.

Tabelle 4-20: Risikofaktoren für eine Infektion mit MRE laut S3-Leitlinie und Extraktion dieser Risikofaktoren aus den Daten der Studie PN008

<b>Risikofaktoren für eine Infektion mit MRE laut S3-Leitlinie</b>	<b>Extraktion dieser Risikofaktoren aus den Daten der Studie PN008</b>
Antimikrobielle Therapie in den letzten 90 Tagen	Patient erhielt Antibiotika 90 Tage vor Beginn der ersten Studienmedikation
Hospitalisierung $\geq 5$ Tage	(Datum der HAP Diagnose) – (Datum der Hospitalisierung) $\geq 5$
Vorherige medizinische Versorgung in Süd- und Osteuropa, Afrika, Naher Osten, Asien	Region gemäß Baseline Faktoren: Südeuropa, Osteuropa, Afrika, Mittlerer Osten, Asien
Septischer Schock, Sepsisassoziierte akute Organdysfunktion	Akutes Leberversagen, Prärenales akutes Nierenversagen oder septischer Schock in der Vorgeschichte
Strukturelle Lungenerkrankung (fortgeschrittene COPD, Bronchiektasen)	COPD oder Emphysem in der Vorgeschichte
Kolonisation durch MRGN oder MRSA	_a
Bekannte chronische Pseudomonas aeruginosa Infektion	_a
<p>a: Vorgeschichte einer bekannten chronischen P. aeruginosa Infektion und einer Kolonisation durch MRGN oder MRSA wurde nicht systematisch in den Daten erfasst. Ein Risiko für einen MRE liegt vor, wenn mindestens einer der in der Tabelle genannten Risikofaktoren zutrifft. Der Ausschluss der beiden Risikofaktoren aufgrund der fehlenden Informationen in den Daten kann daher als konservativer Ansatz betrachtet werden.</p> <p>COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; HAP: hospital-acquired pneumonia (im Krankenhaus erworbene Pneumonie); MRE: Multiresistenter Erreger; MRGN: Multiresistente gramnegative Bakterien; MRSA: Methicillin-resistente Staphylococcus aureus; P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa</p>	

Tabelle 4-21: Häufigkeiten der Risikofaktoren für eine Infektion mit MRE laut S3-Leitlinie in der Studie PN008

Charakteristikum	Studie: PN008 <sup>a</sup>	
	Ceftolozan/Tazobactam N <sup>b</sup> = 362	Meropenem N <sup>b</sup> = 364
<b>Vorherige Antibiotika-Therapie innerhalb von 90 Tagen, n<sup>c</sup> (%)</b>		
Ja	318 (87,8)	323 (88,7)
Nein	44 (12,2)	41 (11,3)
<b>Zeit von der Hospitalisierung bis zur Entwicklung einer Pneumonie ≥ 5, n<sup>c</sup> (%)</b>		
Ja	246 (68,0)	233 (64,0)
Nein	116 (32,0)	131 (36,0)
<b>Region, n<sup>c</sup> (%)</b>		
Südeuropa, Osteuropa, Afrika, Mittlerer Osten, Asien	231 (63,8)	232 (63,7)
Rest der Welt	131 (36,2)	132 (36,3)
<b>Extrapulmonales Organversagen, n<sup>c</sup> (%)</b>		
Ja	5 (1,4)	1 (0,3)
Nein	357 (98,6)	363 (99,7)
<b>Strukturelle Lungenerkrankung, n<sup>c</sup> (%)</b>		
Ja	44 (12,2)	49 (13,5)
Nein	318 (87,8)	315 (86,5)
a: Datenschnitt: 27. Juli 2018		
b: Anzahl an Patienten: ITT-Population		
c: Anzahl an Patienten pro Kategorie		
Test auf chronische P. aeruginosa Infektion wurde nicht für alle Patienten zu Baseline systematisch durchgeführt		
Test auf MRGN und MRSA wurde nicht für alle Patienten zu Baseline systematisch durchgeführt		
ITT: Intention to Treat; MRGN: Multiresistente gramnegative Bakterien; MRSA: Methicillin-resistente Staphylococcus aureus.		

Meropenem gilt als geeignete Therapie bei Vorliegen von mindestens einem Risikofaktor (siehe hierzu auch Modul 3A, Abschnitt 3.1.2 und 3.2.1). Insgesamt wiesen sowohl im Ceftolozan/Tazobactam-Arm als auch im Meropenem-Arm 98,9 % der Patienten einen oder mehrere Risikofaktoren gemäß S3-Leitlinie auf (358 von 362 Patienten im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 360 von 364 Patienten im Meropenem-Arm).

*S2k-Leitlinie*

In der 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. In der Tabelle 4-22 wird ausführlich beschrieben, wie die genannten Risikofaktoren laut S2k-Leitlinie anhand der verfügbaren Information aus den Daten der Studie PN008 extrahiert wurden. Tabelle 4-23 zeigt anschließend die Häufigkeiten der einzelnen Risikofaktoren in der Studie PN008.

Tabelle 4-22: Risikofaktoren laut S2k-Leitlinie und Extraktion dieser Risikofaktoren aus den Daten der Studie PN008

Risikofaktoren laut S2k-Leitlinie	Extraktion dieser Risikofaktoren aus den Daten der Studie PN008	Punktwert
Alter > 65 Jahre	Patient erhielt Antibiotika 90 Tage vor Beginn der ersten Studienmedikation	1
Strukturelle Lungenerkrankung	Emphysem oder COPD in der Vorgeschichte	2
Antiinfektive Vorbehandlung	Patient erhielt Antibiotika vor Beginn der ersten Studienmedikation	2
Beginn der Pneumonie ab dem 5. Krankenhaustag	(Datum der HAP Diagnose) – (Datum der Hospitalisierung) ≥ 5	3
Schwere respiratorische Insuffizienz mit oder ohne Beatmung (maschinell oder nicht invasiv)	Patient musste zum Zeitpunkt der Randomisierung beatmet werden <sup>a</sup>	3
Extrapulmonales Organversagen (Schock, akutes Leber- oder Nierenversagen, disseminierte intravasale Gerinnung)	Akutes Leberversagen, Prärenales akutes Nierenversagen oder septischer Schock in der Vorgeschichte	4
a: Da dies ein Einschlusskriterium in der Studie PN008 war, lag dieser Risikofaktoren gemäß S2k-Leitlinie bei alle Patienten der Studie PN008 vor. HAP: im Krankenhaus erworbene Pneumonie; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung		

Tabelle 4-23: Häufigkeiten der Risikofaktoren laut S2k-Leitlinie in der Studie PN008

Charakteristikum	Studie: PN008 <sup>a</sup>	
	Ceftolozan/Tazobactam N <sup>b</sup> = 362	Meropenem N <sup>b</sup> = 364
<b>Alter &gt; 65 Jahre, n<sup>c</sup> (%)</b>		
Ja	153 (42,3)	151 (41,5)
Nein	209 (57,7)	213 (58,5)
<b>Strukturelle Lungenerkrankung, n<sup>c</sup> (%)</b>		
Ja	44 (12,2)	49 (13,5)

Charakteristikum	Studie: PN008 <sup>a</sup>	
	Ceftolozan/Tazobactam N <sup>b</sup> = 362	Meropenem N <sup>b</sup> = 364
Nein	318 (87,8)	315 (86,5)
<b>Vorherige Antibiotika-Therapie, n<sup>c</sup> (%)</b>		
Ja	318 (87,8)	323 (88,7)
Nein	44 (12,2)	41 (11,3)
<b>Start der Pneumonie (HAP) an Tag 5 oder später, n<sup>c</sup> (%)</b>		
Ja	246 (68,0)	233 (64,0)
Nein	116 (32,0)	131 (36,0)
<b>Schweres Lungenversagen mit oder ohne Beatmung, n<sup>c</sup> (%)</b>		
Ja	362 (100,0)	364 (100,0)
Nein	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Extrapulmonales Organversagen, n<sup>c</sup> (%)</b>		
Ja	5 (1,4)	1 (0,3)
Nein	357 (98,6)	363 (99,7)
a: Datenschnitt: 27. Juli 2018		
b: Anzahl an Patienten: ITT-Population		
c: Anzahl an Patienten pro Kategorie		
HAP: hospital-acquired pneumonia; ITT: Intention to Treat.		

Patienten werden gemäß S2k-Leitlinie in drei Gruppen zugeordnet. Hierzu werden die Punktwerte der einzelnen Risikofaktoren jedes Patienten zu einem Gesamtscore addiert. Gruppe I enthält Patienten, welche einen Gesamtscore von 0 bis 2 Punkten aufweisen, Gruppe II Patienten, welche einen Gesamtscore von 3 bis 5 Punkten und Gruppe III, Patienten, welche mindestens 6 Punkte besitzen. Da in der Studie PN008 alle Patienten beatmet wurden, weist jeder Patient mindestens 3 Risikopunkte auf und wird daher mindestens in Gruppe II gemäß S2k-Leitlinie zugeordnet. Meropenem wird sowohl für Patienten der Gruppe II als auch III als geeignete Therapie empfohlen (siehe hierzu auch Modul 3A, Abschnitt 3.1.2 und 3.2.1).

Innerhalb der ITT-Population wurden 76 der Patienten (21,0 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm in Gruppe II und 286 der Patienten (79,0 %) in Gruppe III zugeordnet. Im Meropenem-Arm wurden 88 der Patienten (24,2 %) in Gruppe II und 276 der Patienten (75,8 %) in Gruppe III zugeordnet.

### **Empfehlung der europäischen Zulassungsbehörde**

Auch die 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 (27). 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 EU relevant sein.

***Antibiotikaeinsatz in Deutschland***

Betrachtet man die Verordnungssituation der Carbapeneme in Deutschland, so ist laut Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance (AVS) im Antiinfektiva-Report 2019 des Robert Koch-Instituts (RKI) im Fachbereich Innere Medizin auf der Intensivstation, also genau bei jenen Patienten, die in der Studie eingeschlossen wurden, Meropenem das Antibiotikum der Wahl (46).

***Fazit***

Insgesamt wiesen 98,9 % der Patienten in beiden Behandlungsarmen mindestens einen Risikofaktor der S3-Leitlinie auf. Aufgrund dessen wird das Kriterium aus dem IQWiG-Methodenpapier, dass 80 % der Patienten in der Studie PN008 den Kriterien für die Prüf- und Vergleichsinterventionen entsprechen mussten, als erfüllt angesehen (17). Zudem wiesen alle Patienten mindestens 3 Punkte nach der S2k-Leitlinie auf, so dass auch auf Basis der Empfehlungen der S2k-Leitlinie Meropenem für diese Patienten als geeignet und damit als patientenindividuelle antibiotische Therapie angesehen werden kann. Des Weiteren unterstützen sowohl regulatorische Richtlinien als auch die Verordnungsrealität von Antibiotika in Deutschland den Komparator Meropenem für Patienten der Studie PN008. Aus diesem Grund kann das Ausmaß des Zusatznutzens durch direkt vergleichende Evidenz gegenüber Meropenem als für diese Patienten geeignete patientenindividuelle antibiotische Therapie aus der Zulassungsstudie PN008 nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse der Studie PN008 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®) auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PN008	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie PN008 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie PN008 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser doppelblinden Studie waren sowohl Patienten, als auch behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie PN008 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN008)

Studie	Gesamtmortalität	Morbidität			Lebensqualität	Nebenwirkungen <sup>a</sup>
		Klinisches Ansprechen	Mikrobiologisches Ansprechen	Superinfektionen / Neue Infektionen		
PN008	ja	ja	ja	ja	nein	ja

a: UE, SUE, Schwere UE, Therapieabbrüche wegen UE, SOC und ausgewählte PT  
 PT: Preferred Term; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse;  
 UE: Unerwünschtes Ereignis

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

**4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
PN008	<p>Die Gesamtmortalität ist definiert als die Anzahl an Patienten, die bis zum Zeitpunkt D28 versterben (unabhängig von der zugrunde liegenden Todesursache).</p> <p><b>Hauptanalyse</b></p> <p>Anzahl verstorbener Patienten bis zum Zeitpunkt D28. Patienten, deren Mortalitätsstatus zum Zeitpunkt D28 fehlt oder nicht bekannt ist, wurden als verstorben gewertet.</p> <p><b>Nebenanalysen</b></p> <p>Anzahl verstorbener Patienten bis zum Zeitpunkt D14. Patienten, deren Mortalitätsstatus zum Zeitpunkt D28 fehlt oder nicht bekannt ist, wurden als verstorben gewertet.</p> <p>Des Weiteren werden die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod gezeigt.</p> <p>Die Auswertungen der Hauptanalyse und der beiden Nebenanalysen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.</p>
D14: Tag 14; D28: Tag 28; ITT: Intention to Treat	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PN008	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

## Hauptanalyse

### Gesamtmortalität zum Zeitpunkt Tag 28 (Intention to Treat-Population)

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität zum Zeitpunkt D28 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, PN008)

Studie: PN008 <sup>a</sup>	Ceftolozan/Tazobactam		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam vs. Meropenem	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>
Überlebensstatus zu Tag 28	362	87 (24,0)	364	92 (25,3)	0,95 [0,74; 1,22]	0,686

a: Datenschnitt: 27. Juli 2018  
b: Anzahl an Patienten: ITT-Population  
c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von  $\leq 1\%$  oder  $\geq 99\%$  in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Diagnose (VAP, vHAP) und Alter ( $<65$ ,  $\geq 65$ )  
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode  
Patienten, deren Mortalitätsstatus zu Tag 28 fehlte oder unbekannt war wurden als verstorben gewertet  
HAP: hospital-acquired pneumonia; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; VAP: ventilator-associated pneumonia.

Innerhalb der ITT-Population waren im Zeitraum von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt D28 87 Patienten (24,0 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm der Studie PN008 und 92 Patienten (25,3 %) im Meropenem-Arm verstorben. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 0,95 (95 %-KI: [0,74; 1,22]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,686$ ). Drei Patienten mit unbekanntem oder fehlendem Mortalitätsstatus zum Zeitpunkt D28 wurden als verstorben gewertet. Von den 3 Patienten wurden 2 Patienten in den Meropenem-Arm randomisiert und erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation; ein Patient wurde zwar in den Meropenem-Arm randomisiert, erhielt jedoch keine einzige Dosis der Studienmedikation.

In einer weiteren Analyse auf Basis einer erweiterten mITT-Population, bei der nur diejenigen Patienten eingeschlossen wurden, die zu Baseline sowohl gegenüber Ceftolozan/Tazobactam

als auch gegenüber Meropenem empfindlich waren, lag der Anteil an verstorbenen Patienten zum Zeitpunkt D28 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]) (37).

## Nebenanalysen

### ***Gesamtmortalität zum Zeitpunkt Tag 14 (Intention to Treat-Population)***

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität zum Zeitpunkt D14 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, PN008)

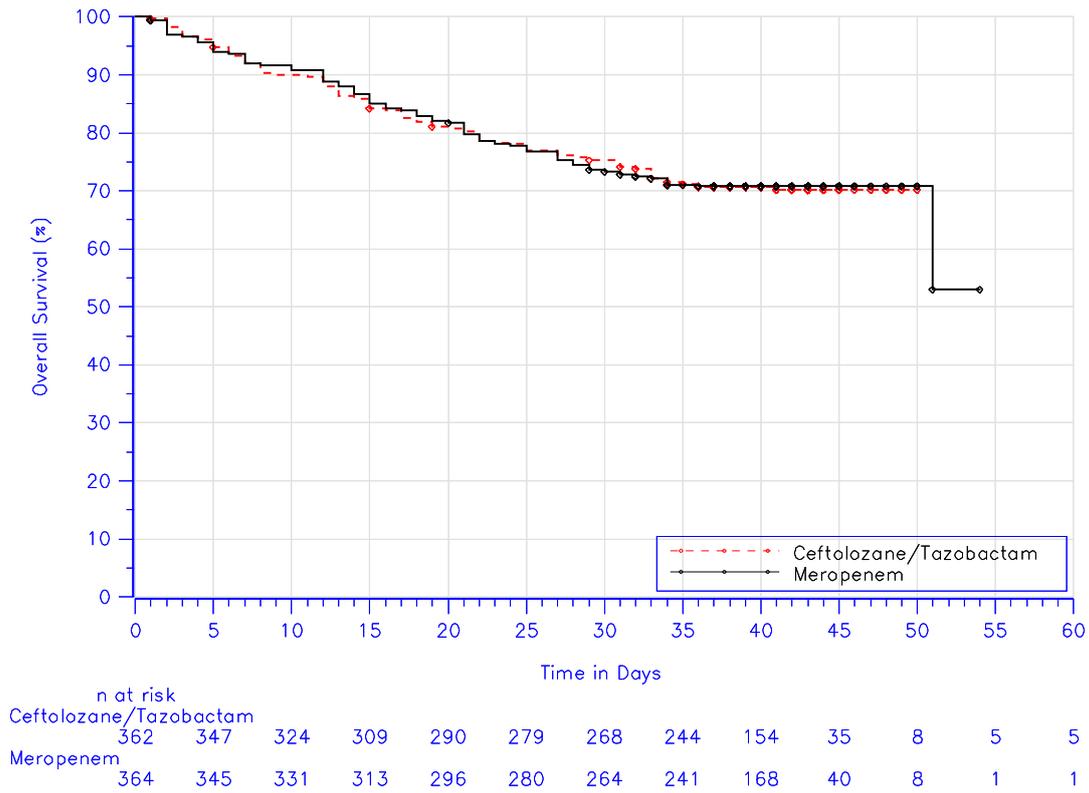
Studie: PN008 <sup>a</sup>	Ceftolozan/Tazobactam		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam vs. Meropenem	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>
Überlebensstatus zu Tag 14	362	51 (14,1)	364	47 (12,9)	1,10 [0,76; 1,60]	0,618

a: Datenschnitt: 27. Juli 2018  
b: Anzahl an Patienten: ITT Population  
c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von  $\leq 1\%$  oder  $\geq 99\%$  in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Diagnose (VAP, vHAP) und Alter ( $<65$ ,  $\geq 65$ )  
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode  
Patienten, deren Mortalitätsstatus zu Tag 14 fehlte oder unbekannt war wurden als verstorben gewertet  
HAP: hospital-acquired pneumonia; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; VAP: ventilator-associated pneumonia.

Innerhalb der ITT-Population waren im Zeitraum von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt D14 51 Patienten (14,1 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm der Studie PN008 und 47 Patienten (12,9 %) im Meropenem-Arm verstorben. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 1,10 (95 %-KI: [0,76; 1,60]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,618$ ). Zum Zeitpunkt D14 war von allen Patienten der Mortalitätsstatus bekannt.

### ***Zeit bis zum Tod (Intention to Treat-Population)***

In Abbildung 4 sind die Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Tod auf Basis der ITT-Population dargestellt. Hierbei verlaufen die Kurve des Ceftolozan/Tazobactam-Arms und die Kurve des Meropenem-Arms nahezu identisch. Des Weiteren zeigt sich, dass im späteren Studienverlauf kaum mehr Ereignisse auftreten.



Database Lock Date: 27 July 2018

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Tod (PN008, ITT-Population)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.1.2.1).

**4.3.1.3.1.2 Klinisches Ansprechen - RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Klinisches Ansprechen

Studie	Operationalisierung
PN008	<p>Der Endpunkt Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite wird durch die drei Kategorien Heilung, Misserfolg und Nicht Determinierbar klassifiziert. Folgende Kriterien werden für die Klassifizierung herangezogen:</p> <p>Heilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Komplettes Verschwinden der meisten oder aller klinischen Anzeichen oder Symptomen der VNP, die zu Studienbeginn vorhanden waren, UND</li> <li>• Keine neuen Anzeichen, Symptome oder Komplikationen, die der VNP zugerechnet werden können, UND</li> <li>• Keine zusätzliche antibiotische Therapie zur Behandlung der VNP (mit Ausnahme der im Studienprotokoll gelisteten Begleitmedikation), UND</li> <li>• Patient ist am Leben</li> </ul> <p>Misserfolg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Voranschreiten, Rückfall oder Wiederauftreten von (neuen) Symptomen oder Komplikationen, die im Zusammenhang mit der VNP stehen, ODER</li> <li>• Keine ausreichende Verbesserung der Symptome, die zur Studienbeginn bereits vorhanden waren, Therapieabbruch wegen resistentem Erreger, oder medizinischer Bedarf für eine andere oder eine verlängerte antibiotische Therapie zur Behandlung der VNP, ODER</li> <li>• Patient verstarb an der VNP</li> </ul> <p>Nicht Determinierbar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frühzeitiger Therapieabbruch, weil kein Wachstum oder lediglich <i>S. aureus</i> in der Baseline LRT Kultur nachgewiesen werden kann, ODER</li> <li>• Keine Daten für die Evaluation verfügbar (Lost-to-Follow-up, Widerruf der Einwilligung, Patient verstarb aufgrund einer Ursache, die nicht im Zusammenhang mit der VNP steht, Randomisiert aber nicht behandelt)</li> </ul> <p>In den folgenden Auswertungen für das klinische Ansprechen zur TOC-Visite wurde die Anzahl der Patienten mit einer Heilung im Vergleich zu den Patienten ohne Heilung (Misserfolg oder nicht determinierbares Ergebnis) verglichen.</p> <p>Für die Zeitpunkte TOC und LFU werden zusätzlich die Gründe, welche dazu geführt haben, dass ein Patient keine Heilung (bzw. nachhaltige Heilung) hatte, dargestellt. Bei der Kategorie Nicht Determinierbar wird hierbei nach Beobachtet, Nicht Determinierbar und Imputiert Nicht Determinierbar unterschieden. Ein beobachtetes nicht determinierbares Ergebnis bedeutet, dass im Case Report Form explizit die Eingabe Nicht Determinierbar erfolgte. Falls gar keine Eingabe im Case Report Form erfolgte, wurde der Patient als Imputiert Nicht Determinierbar gewertet.</p> <p>Der Endpunkt Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite wird durch die drei Kategorien nachhaltige Heilung, Rückfall und Nicht Determinierbar klassifiziert. Nur Patienten, welche zur TOC-Visite als geheilt angesehen wurden, konnten eine nachhaltige Heilung erfahren. Folgende Kriterien werden für die Klassifizierung herangezogen:</p> <p>Nachhaltige Heilung:</p>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein Wiederauftreten von Anzeichen, Symptomen oder Komplikationen, die der VNP zugerechnet werden können, seit dem Zeitpunkt TOC, ODER</li> <li>• Keine antibiotische Therapie zur Behandlung der VNP (mit Ausnahme der im Studienprotokoll gelisteten Begleitmedikationen) seit der TOC-Visite</li> </ul> <p>Rückfall:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiederauftreten von Symptomen oder Komplikationen, die im Zusammenhang mit der VNP stehen, ODER</li> <li>• Neue radiologische Anzeichen für eine VNP, ODER</li> <li>• Antibiotische Therapie zur Behandlung einer VNP (mit Ausnahme der im Studienprotokoll gelisteten Therapien) seit dem Zeitpunkt TOC</li> </ul> <p>Nicht Determinierbar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frühzeitiger Therapieabbruch, weil kein Wachstum oder lediglich Staphylococcus aureus in der Baseline LRT Kultur nachgewiesen werden kann, ODER</li> <li>• Keine Daten für die Evaluation verfügbar (Lost-to-follow-up, Widerruf der Einwilligung, Patient verstarb aufgrund einer Ursache, die nicht im Zusammenhang mit der VNP steht, Randomisiert aber nicht behandelt)</li> </ul> <p>In den folgenden Auswertungen für das klinischen Ansprechen zur LFU-Visite wurde die Anzahl der Patienten mit einer nachhaltigen Heilung im Vergleich zu den Patienten ohne nachhaltige Heilung (bspw. Rückfall, nicht determinierbares Ergebnis, Misserfolg übernommen von einem früheren Zeitpunkt) verglichen.</p> <p><b>Hauptanalyse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite (ITT-Population)</li> </ul> <p><b>Nebenanalysen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite (mITT-Population)</li> <li>• Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite (CE-Population)</li> <li>• Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite (ITT-Population)</li> <li>• Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite (mITT-Population)</li> <li>• Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite (CE-Population)</li> </ul>
<p>CE: Klinisch evaluierbar; ITT: Intention to Treat; LFU: Late-Follow-up; LRT: Lower respiratory tract; mITT: Mikrobiologisch Intention to Treat; TOC: Test-of-Cure; VNP: Beatmete nosokomiale Pneumonie</p>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Klinisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PN008	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

## Hauptanalyse

### *Klinisches Ansprechen zur Test-ff-Cure-Visite (Intention to Treat-Population)*

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, PN008)

Studie: PN008 <sup>a</sup>	Ceftolozan/Tazobactam		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam vs. Meropenem	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>
Heilung	362	197 (54,4)	364	194 (53,3)	1,02 [0,89; 1,17]	0,771
a: Datenschnitt: 27. Juli 2018 b: Anzahl an Patienten: ITT-Population c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Diagnose (VAP, vHAP) und Alter ( $<65$ , $\geq 65$ ) d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode Patienten, welche bereits zur EOT Visite einen Misserfolg hatten wurden auch zur TOC Visite als Misserfolg gewertet TFA, Patienten bei welchen nicht Heilung als klinisches Ansprechen dokumentiert ist werden als Misserfolg gewertet EOT: End-of-Therapy; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; TFA: Treatment Failure Approach; TOC: Test-Of-Cure.						

Im Rahmen der Studie PN008 hatten innerhalb der ITT-Population zur TOC-Visite 197 Patienten (54,4 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 194 Patienten (53,3 %) im Meropenem-Arm eine Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 1,02 (95 %-KI: [0,89; 1,17]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,771$ ).

In einer weiteren Analyse auf Basis einer erweiterten mITT-Population, bei der nur diejenigen Patienten eingeschlossen wurden, die zu Baseline sowohl gegenüber Ceftolozan/Tazobactam als auch gegenüber Meropenem empfindlich waren, lag der Anteil an Patienten mit Heilung zur TOC-Visite in der Ceftolozan/Tazobactam-Gruppe bei 64,8 % (140 von 216), in der Meropenem-Gruppe bei 56,5 % (118 von 209) (ARD [95 %-KI]: 7,1 [-2,24; 16,26]) (37).

Tabelle 4-33: Darstellung der Gründe warum ein Patient beim klinischen Ansprechen zur TOC-Visite als nicht geheilt gezählt wurde (ITT-Population, PN008)

Studie: PN008 <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ceftolozan/Tazobactam N <sup>b</sup> = 362	Meropenem N <sup>b</sup> = 364
<b>Kategorie</b>		
<b>Klinisches Ergebnis</b>		
Misserfolg	165 (45,6)	170 (46,7)
Misserfolg (beobachtet)	19 (5,2)	23 (6,3)
Misserfolg bereits zur EOT Visite, welcher zur TOC Visite übernommen wurde	86 (23,8)	74 (20,3)
Nicht Determinierbar (beobachtet)	28 (7,7)	36 (9,9)
Nicht Determinierbar (imputiert)	32 (8,8)	37 (10,2)
a: Datenschnitt: 27. Juli 2018		
b: Anzahl an Patienten: ITT-Population		
EOT: End-of-Therapy; ITT: Intention to Treat.		

Innerhalb der ITT-Population zur TOC-Visite zeigten 165 (45,6 %) Patienten im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 170 (46,7 %) Patienten im Meropenem-Arm keine Heilung. Von den 165 Patienten im Ceftolozan/Tazobactam-Arm wurde bei 19 Patienten ein Misserfolg beobachtet, 86 Patienten hatten bereits zur EOT-Visite einen Misserfolg, welcher übernommen wurde, 60 Patienten wurden als Nicht Determinierbar gewertet (28 beobachtet, 32 imputiert). Von den 170 Patienten im Meropenem-Arm wurde bei 23 Patienten ein Misserfolg beobachtet, 74 Patienten hatten bereits zur EOT-Visite einen Misserfolg, welcher übernommen wurden, 73 Patienten wurden als Nicht Determinierbar gewertet (36 beobachtet, 37 imputiert).

## Nebenanalysen

### *Klinisches Ansprechen zur Test-of-Cure-Visite (Mikrobiologische Intention to Treat-Population)*

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population, PN008)

Studie: PN008 <sup>a</sup>	Ceftolozan/Tazobactam		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis n (%)		Patienten mit Ereignis n (%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>
	N <sup>b</sup>		N <sup>b</sup>			
Heilung	264	160 (60,6)	247	140 (56,7)	1,05 [0,91; 1,21]	0,526

a: Datenschnitt: 27. Juli 2018  
b: Anzahl an Patienten: mITT-Population  
c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von  $\leq 1\%$  oder  $\geq 99\%$  in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Diagnose (VAP, vHAP) und Alter ( $<65$ ,  $\geq 65$ )  
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode  
Patienten, welche bereits zur EOT Visite einen Misserfolg hatten wurden auch zur TOC Visite als Misserfolg gewertet  
TFA, Patienten bei welchen nicht Heilung als klinisches Ansprechen dokumentiert ist werden als Misserfolg gewertet  
EOT: End-of-Therapy; HAP: hospital-acquired pneumonia; KI: Konfidenzintervall; MITT: Mikrobiologische Intention to Treat Population; TFA: Treatment Failure Approach; TOC: Test-Of-Cure; VAP: ventilator-associated pneumonia.

Im Rahmen der Studie PN008 hatten innerhalb der mITT-Population zur TOC-Visite 160 Patienten (60,6 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 140 Patienten (56,7 %) im Meropenem-Arm eine Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 1,05 (95 %-KI: [0,91; 1,21]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,526$ ).

Tabelle 4-35: Darstellung der Gründe warum ein Patient beim Endpunkt Klinischen Ansprechen zur TOC-Visite als nicht geheilt gezählt wurde (mITT-Population, PN008)

Studie: PN008 <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ceftolozan/Tazobactam N <sup>b</sup> = 264	Meropenem N <sup>b</sup> = 247
<b>Kategorie</b>		
<b>Klinisches Ergebnis</b>		
Misserfolg	104 (39,4)	107 (43,3)
Misserfolg (beobachtet)	16 (6,1)	21 (8,5)
Misserfolg bereits zur EOT Visite, welcher zur TOC Visite übernommen wurde	47 (17,8)	44 (17,8)
Nicht Determinierbar (beobachtet)	19 (7,2)	19 (7,7)
Nicht Determinierbar (imputiert)	22 (8,3)	23 (9,3)

a: Datenschnitt: 27. Juli 2018  
b: Anzahl an Patienten: mITT-Population  
EOT: End-of-Therapy; MITT: Mikrobiologische Intention to Treat Population.

Innerhalb der mITT-Population zur TOC-Visite wurden 104 (39,4 %) Patienten im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 107 (43,3 %) Patienten im Meropenem-Arm als nicht geheilt gewertet. Von den 104 Patienten im Ceftolozan/Tazobactam-Arm wurde bei 16 Patienten ein Misserfolg beobachtet, 47 Patienten hatten bereits zur EOT-Visite einen Misserfolg, welcher übernommen wurde, 41 Patienten wurden als Nicht Determinierbar gewertet (19 beobachtet,

22 imputiert). Von den 107 Patienten im Meropenem-Arm wurde bei 21 Patienten ein Misserfolg beobachtet, 44 Patienten hatten bereits zur EOT-Visite einen Misserfolg, welcher übernommen wurden, 42 Patienten wurden als Nicht Determinierbar gewertet (19 beobachtet, 23 imputiert).

### ***Klinisches Ansprechen zur Test-of-Cure-Visite (klinisch evaluierbare-Population)***

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CE-Population PN008)

Studie: PN008 <sup>a</sup>	Ceftolozan/Tazobactam		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam vs. Meropenem	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>
Heilung	218	139 (63,8)	221	143 (64,7)	0,98 [0,85; 1,13]	0,787

a: Datenschnitt: 27. Juli 2018  
b: Anzahl an Patienten: CE-Population  
c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von  $\leq 1\%$  oder  $\geq 99\%$  in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Diagnose (VAP, vHAP) und Alter ( $<65$ ,  $\geq 65$ )  
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode  
Patienten, welche bereits zur EOT Visite einen Misserfolg hatten wurden auch zur TOC Visite als Misserfolg gewertet  
DAO Ansatz: Patienten mit fehlender Kultur und einem Misserfolg beim klinischen Ansprechen bzw. Patienten bei welchen ein Misserfolg bereits zur EOT Visite vorhanden war und dieser zur TOC Visite übernommen wurde, wurden als Misserfolg gewertet  
DAO: Data-As-Observed; EOT: End-of-Therapy; HAP: hospital-acquired pneumonia; KI: Konfidenzintervall; TOC: Test-Of-Cure; VAP: ventilator-associated pneumonia.

Im Rahmen der Studie PN008 hatten innerhalb der CE-Population zur TOC-Visite 139 Patienten (63,8 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 143 Patienten (64,7 %) im Meropenem-Arm eine Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 0,98 (95 %-KI: [0,85; 1,13]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,787$ ).

Tabelle 4-37: Darstellung der Gründe warum ein Patient beim Endpunkt Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite als nicht geheilt gezählt wurde (CE-Population, PN008)

Studie: PN008 <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ceftolozan/Tazobactam N <sup>b</sup> = 218	Meropenem N <sup>b</sup> = 221
<b>Kategorie</b>		
<b>Klinisches Ergebnis</b>		
Misserfolg	79 (36,2)	78 (35,3)
Misserfolg (beobachtet)	18 (8,3)	23 (10,4)
Misserfolg bereits zur EOT Visite, welcher zur TOC Visite übernommen wurde	61 (28,0)	55 (24,9)
Nicht Determinierbar (beobachtet)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht Determinierbar (imputiert)	0 (0,0)	0 (0,0)

a: Datenschnitt: 27. Juli 2018  
b: Anzahl an Patienten: CE-Population  
In der CE-Population sind per Definition keine Patienten mit einem Nicht Determinierbaren Ergebnis enthalten.  
CE: Klinisch Evaluierbar; EOT: End-of-Therapy.

Innerhalb der CE-Population zur TOC-Visite wurden 79 Patienten (36,2 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 78 Patienten (35,3 %) im Meropenem-Arm als nicht geheilt gewertet. Von den 79 Patienten im Ceftolozan/Tazobactam-Arm wurde bei 18 Patienten ein Misserfolg beobachtet, 61 Patienten hatten bereits zur EOT-Visite einen Misserfolg, welcher übernommen wurde. Von den 78 Patienten im Meropenem-Arm wurde bei 23 Patienten ein Misserfolg beobachtet, 55 Patienten hatten bereits zur EOT-Visite einen Misserfolg, welcher übernommen wurden (Patienten mit einem nicht determinierbaren Ergebnissen zur TOC-Visite waren per Definition nicht Teil der CE-Population, siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

### ***Klinisches Ansprechen zur Late-Follow-up-Visite (Intention to Treat Population)***

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, PN008)

Studie: PN008 <sup>a</sup>	Ceftolozan/Tazobactam		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam vs. Meropenem	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>
Nachhaltige Heilung	362	158 (43,6)	364	160 (44,0)	0,99 [0,84; 1,17]	0,919

a: Datenschnitt: 27. Juli 2018  
b: Anzahl an Patienten: ITT-Population  
c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von  $\leq 1\%$  oder  $\geq 99\%$  in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Diagnose (VAP, vHAP) und Alter ( $<65$ ,  $\geq 65$ )  
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode  
Eine nachhaltige Heilung ist definiert als Heilung zur TOC und LFU Visite  
HAP: hospital-acquired pneumonia; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LFU: Late-Follow-Up; TOC: Test-Of-Cure;  
VAP: ventilator-associated pneumonia.

Im Rahmen der Studie PN008 hatten innerhalb der ITT-Population zur LFU-Visite 158 Patienten (43,6 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 160 Patienten (44,0 %) im Meropenem-Arm eine nachhaltige Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 0,99 (95 %-KI: [0,84; 1,17]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,919$ ).

**Klinisches Ansprechen zur Late-Follow-up-Visite ( Mikrobiologische Intention to Treat-Population)**

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population, PN008)

Studie: PN008 <sup>a</sup>	Ceftolozan/Tazobactam		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam vs. Meropenem	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>
Nachhaltige Heilung	264	128 (48,5)	247	116 (47,0)	1,01 [0,84; 1,21]	0,941

a: Datenschnitt: 27. Juli 2018  
b: Anzahl an Patienten: mITT-Population  
c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von  $\leq 1\%$  oder  $\geq 99\%$  in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Diagnose (VAP, vHAP) und Alter ( $<65$ ,  $\geq 65$ )  
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode  
Eine nachhaltige Heilung ist definiert als Heilung zur TOC und LFU Visite  
HAP: hospital-acquired pneumonia; KI: Konfidenzintervall; LFU: Late-Follow-Up; MITT: Mikrobiologische Intention to Treat Population; TOC: Test-Of-Cure; VAP: ventilator-associated pneumonia.

Im Rahmen der Studie PN008 hatten innerhalb der mITT-Population zur LFU-Visite 128 Patienten (48,5 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 116 Patienten (47,0 %) im Meropenem-Arm eine nachhaltige Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 1,01 (95 %-KI: [0,84; 1,21]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,941$ ).

**Klinisches Ansprechen zur Late-Follow-up-Visite (klinisch evaluierbare Population)**

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CE-Population, PN008)

Studie: PN008 <sup>a</sup>	Ceftolozan/Tazobactam		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam vs. Meropenem	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>
Nachhaltige Heilung	218	115 (52,8)	221	114 (51,6)	1,00 [0,84; 1,20]	0,983

a: Datenschnitt: 27. Juli 2018  
b: Anzahl an Patienten: CE-Population  
c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von  $\leq 1\%$  oder  $\geq 99\%$  in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Diagnose (VAP, vHAP) und Alter ( $<65$ ,  $\geq 65$ )  
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode  
Eine nachhaltige Heilung ist definiert als Heilung zur TOC und LFU Visite  
CE: Klinisch Evaluierbar; HAP: hospital-acquired pneumonia; KI: Konfidenzintervall; LFU: Late-Follow-Up; TOC: Test-Of-Cure; VAP: ventilator-associated pneumonia.

Im Rahmen der Studie PN008 hatten innerhalb der CE-Population zur LFU-Visite 115 Patienten (52,8 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 114 Patienten (51,6 %) im Meropenem-Arm eine nachhaltige Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 1,00 (95 %-KI: [0,84; 1,20]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,983$ ).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Klinisches Ansprechen sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.1.2.1).

**4.3.1.3.1.3 Mikrobiologisches Ansprechen– RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts Mikrobiologisches Ansprechen

Studie	Operationalisierung
PN008	<p>Das mikrobiologische Gesamtansprechen eines Patienten wird in die drei Kategorien Mikrobiologische Heilung oder Mutmaßliche Heilung, Mikrobiologischer Misserfolg oder Mutmaßlicher Misserfolg und Nicht Determinierbar eingeteilt.</p> <p><u>Mikrobiologische Heilung oder Mutmaßliche Heilung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten gelten als geheilt oder mutmaßlich geheilt, wenn alle Baseline Erreger als eliminiert/mutmaßlich eliminiert gelten oder von einem als klinisch geheilt eingestuften Patienten kein respiratorisches Material zur TOC-Visitezur Verfügung steht <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Eradikation: Abwesenheit des Baseline Erregers: <math>\geq 1</math> log Reduktion im Vergleich zu Baseline und niedrige Erregerzahlen in einer Folgekultur (<math>\leq 10^5</math> KBE/ml im Endotrachealsekret, (<math>\leq 10^3</math> KBE/ml in der BAL oder <math>\leq 10^3</math> KBE/ml im Lungenbiopsiematerial).</li> <li>○ Mutmaßliche Eradikation: Fehlende Kultur in einem Patienten mit klinischer Heilung</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Mikrobiologischer Misserfolg oder Mutmaßlicher Misserfolg:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Mikrobiologische Misserfolg oder Mutmaßliche Misserfolg tritt ein, sobald ein Baseline Erreger als persistent, beziehungsweise mutmaßlich persistent gilt oder kein respiratorisches Material zur TOC-Visite von einem als klinischer Misserfolg eingestuften Patienten existiert. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Persistenz: Anwesenheit des Baseline Erregers: <math>&lt; 1</math> log Reduktion im Vergleich zu Baseline, hohe Erregerzahlen in einer Folgekultur (<math>&gt; 10^4</math> KBE/ml im Endotrachealsekret, (<math>&gt; 10^2</math> KBE/ml in der BAL oder <math>&gt; 10^2</math> KBE/ml im Lungenbiopsiematerial) oder Baseline Erreger ist ohne quantitative Angaben nachweisbar.</li> <li>○ Mutmaßliche Persistenz: Fehlende Kultur in einem Patienten mit klinischem Misserfolg</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Nicht Determinierbar:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Erfolg kann nicht determiniert werden, wenn von einem Patienten mit nicht determinierbarem klinischen Ansprechverhalten kein respiratorisches Material für eine Kultur zur TOC-Visite vorliegt.</li> </ul> <p>In den folgenden Auswertungen für das mikrobiologische Ansprechen zur TOC-Visite wurde die Anzahl der Patienten mit einer Mikrobiologische Heilung oder Mutmaßliche Heilung im Vergleich zu den Patienten ohne Mikrobiologische Heilung oder Mutmaßliche Heilung (Mikrobiologischer Misserfolg oder Mutmaßlicher Misserfolg, Nicht Determinierbar) verglichen.</p> <p><b>Hauptanalysen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mikrobiologisches Ansprechen zur TOC-Visite (ME-Population)</li> </ul> <p><b>Nebenanalysen</b></p> <p>Mikrobiologisches Ansprechen zur TOC-Visite (mITT-Population)</p>
<p>BAL: Bronchoalveoläre Lavage; EOT: End-of-Therapy; ME: Mikrobiologisch evaluierbar; mITT: Mikrobiologische Intention to Treat; TOC: Test-of-Cure</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mikrobiologisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PN008	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Mikrobiologische Ansprechen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

## Hauptanalyse

### Mikrobiologisches Ansprechen zur Test-of-Cure-Visite (Mikrobiologisch evaluierbare Population)

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Mikrobiologisches Ansprechen zur TOC-Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ME-Population, PN008)

Studie: PN008 <sup>a</sup>	Ceftolozan/Tazobactam		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam vs. Meropenem	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>
Mutmaßliche Heilung	115	81 (70,4)	118	74 (62,7)	1,11 [0,92; 1,33]	0,270

a: Datenschnitt: 27. Juli 2018

Studie: PN008 <sup>a</sup>	Ceftolozan/Tazobactam		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam vs. Meropenem	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>
b: Anzahl an Patienten: ME-Population c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Diagnose (VAP, vHAP) und Alter ( $<65$ , $\geq 65$ ) d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode DAO Ansatz: Patienten mit fehlender Kultur und einem Misserfolg beim klinischen Ansprechen bzw. Patienten bei welchen ein Misserfolg bereits zur EOT Visite vorhanden war und dieser zur TOC Visite übernommen wurde, wurden als mutmaßlicher Misserfolg gewertet DAO: Data-As-Observed; EOT: End-of-Therapy; HAP: hospital-acquired pneumonia; KI: Konfidenzintervall; ME: Mikrobiologisch Evaluierbar; TOC: Test-Of-Cure; VAP: ventilator-associated pneumonia.						

Im Rahmen der Studie PN008 hatten innerhalb der ME-Population zur TOC-Visite 81 Patienten (70,4 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 74 Patienten (62,7 %) im Meropenem-Arm eine mikrobiologische Heilung oder mutmaßliche Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 1,11 (95 %-KI: [0,92; 1,33]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,270$ ).

## Nebenanalysen

### *Mikrobiologisches Ansprechen zur Test-of-Cure-Visit-Visite (Mikrobiologische Intention to Treat Population)*

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Mikrobiologisches Ansprechen zur TOC-Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population, PN008)

Studie: PN008 <sup>a</sup>	Ceftolozan/Tazobactam		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam vs. Meropenem	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>
Mutmaßliche Heilung	264	193 (73,1)	247	168 (68,0)	1,07 [0,95; 1,19]	0,264
a: Datenschnitt: 27. Juli 2018 b: Anzahl an Patienten: mITT-Population c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Diagnose (VAP, vHAP) und Alter ( $<65$ , $\geq 65$ ) d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode TFA Ansatz: Patienten mit fehlender Kultur und einem Misserfolg beim klinischen Ansprechen (bzw. Patienten bei welchen ein Misserfolg bereits zur EOT Visite vorhanden war und dieser zur TOC Visite übernommen wurde), Nicht Determinierbar waren oder bei denen die Angaben fehlten, wurden als mutmaßlicher Misserfolg gewertet EOT: End-of-Therapy; HAP: hospital-acquired pneumonia; KI: Konfidenzintervall; MITT: Mikrobiologische Intention to Treat Population; TFA: Treatment Failure Approach; TOC: Test-Of-Cure; VAP: ventilator-associated pneumonia.						

Im Rahmen der Studie PN008 hatten innerhalb der mITT-Population zur TOC-Visite 193 Patienten (73,1 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 168 Patienten (68,0 %) im Meropenem-Arm eine mikrobiologische Heilung oder mutmaßliche Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 1,07 (95 %-KI: [0,95; 1,19]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,264$ ).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Mikrobiologisches Ansprechen sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.1.2.1).

**4.3.1.3.1.4 Superinfektion – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts Superinfektion

Studie	Operationalisierung
PN008	<p>Alle Erreger, die nach dem Baseline Assessment isoliert werden und nicht zu den ursächlichen Baseline Erregern gezählt werden können, werden als Superinfektion eingestuft. Für eine Klassifizierung als Superinfektion müssen die Erreger außerdem bestimmte Schwellenwerte überschreiten (<math>\geq 10^5</math> KBE/ml im Endotrachealsekret, <math>\geq 10^4</math> KBE/ml in der BAL oder mini-BAL, oder <math>\geq 10^3</math> KBE/ml im Lungenbiopsiematerial).</p> <p>Die auftretende Infektion wird als Superinfektion eingestuft, wenn ein Erreger in einer post Baseline LRT Kultur isoliert wird, der nicht zu den ursächlichen Baseline Erregern zu zählen ist, während der Patient weiterhin das Studienpräparat einnimmt.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der mITT-Population und beziehen sich auf den Behandlungszeitraum.</p>
BAL: Bronchoalveoläre Lavage; KBE: Koloniebildende Einheiten; mITT: Mikrobiologische Intention to Treat Population	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Superinfektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PN008	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunkts Superinfektion erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine

ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Superinfektion für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Superinfektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN008, mITT-Population)

Studie: PN008 <sup>a</sup>	Ceftolozan/Tazobactam		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam vs. Meropenem	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>
Isolierte Erreger aus den unteren Atemwegen (LRT)	264	54 (20,5)	247	51 (20,6)	1,03 [0,73; 1,46]	0,856

a: Datenschnitt: 27. Juli 2018  
b: Anzahl an Patienten: mITT-Population  
c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von  $\leq 1\%$  oder  $\geq 99\%$  in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Diagnose (VAP, vHAP) und Alter ( $<65$ ,  $\geq 65$ )  
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode  
HAP: hospital-acquired pneumonia; KI: Konfidenzintervall; LRT: Untere Atemwege; MITT: Mikrobiologische Intention to Treat Population; VAP: ventilator-associated pneumonia.

Im Rahmen der Studie PN008 hatten innerhalb der mITT-Population 54 Patienten (20,5 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 51 Patienten (20,6 %) im Meropenem-Arm eine Superinfektion. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 1,03 (95 %-KI: [0,73; 1,46]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,856$ ).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Superinfektion sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.1.2.1).

**4.3.1.3.1.5 Neue Infektion – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts Neue Infektion

Studie	Operationalisierung
PN008	<p>Alle Erreger, die nach dem Baseline Assessment isoliert werden und nicht zu den ursächlichen Baseline Erregern gezählt werden können, werden als Neuinfektion eingestuft. Für eine Klassifizierung als Neuinfektion müssen die Erreger außerdem bestimmte Schwellenwerte überschreiten (<math>\geq 10^5</math> KBE/ml im Endotrachealsekret, <math>\geq 10^4</math> KBE/ml in der BAL oder mini-BAL, oder <math>\geq 10^3</math> KBE/ml im Lungenbiopsiematerial).</p> <p>Die auftretende Infektion wird als Neuinfektion eingestuft, wenn in einer LRT Kultur, die nach Abschluss der Einnahme des Studienpräparats angelegt wird, ein Erreger isoliert wird, der nicht zu den ursächlichen Baseline Erregern zu zählen ist.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der mITT-Population und beziehen sich auf den Zeitpunkt zwischen Behandlungsende und Studienende.</p>
BAL: Bronchoalveoläre Lavage; KBE: Koloniebildende Einheiten; mITT: Mikrobiologische Intention to Treat Population	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Neue Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PN008	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunkts Neue Infektion erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine

ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Neue Infektion für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Neue Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN008, mITT-Population)

Studie: PN008 <sup>a</sup>	Ceftolozan/Tazobactam		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>
	N <sup>b</sup>	n (%)	N <sup>b</sup>	n (%)		
Isolierte Erreger aus den unteren Atemwegen (LRT)	264	26 (9,8)	247	16 (6,5)	1,54 [0,85; 2,81]	0,155

a: Datenschnitt: 27. Juli 2018  
b: Anzahl an Patienten: mITT-Population  
c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von  $\leq 1\%$  oder  $\geq 99\%$  in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Diagnose (VAP, vHAP) und Alter ( $<65$ ,  $\geq 65$ )  
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode  
HAP: hospital-acquired pneumonia; KI: Konfidenzintervall; LRT: Untere Atemwege; MITT: Mikrobiologische Intention to Treat Population; VAP: ventilator-associated pneumonia.

Im Rahmen der Studie PN008 hatten innerhalb der mITT-Population 26 Patienten (9,8 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 16 Patienten (6,5 %) im Meropenem-Arm eine Neue Infektion. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 1,54 (95 %-KI: [0,85; 2,81]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,155$ ).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Neue Infektion sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.1.2.1).

**4.3.1.3.1.6 Nebenwirkungen – RCT**

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen werden die patientenrelevanten Endpunkte UE (gegliedert nach SOC) dargestellt.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-51: Operationalisierung der Endpunkte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen

Studie	Operationalisierung
PN008	<p><u>Anteil der Patienten mit mindestens einem UE</u> Ein UE war definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein UE kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels unabhängig von seinem Zusammenhang mit dem zu bewertenden Arzneimittel sein.</p> <p><u>Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE</u> Ein <u>SUE</u> war jegliches UE, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es ist tödlich</li> <li>• Es ist lebensbedrohlich</li> <li>• Es führt zur Hospitalisierung des Patienten oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts</li> <li>• Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung</li> <li>• Es handelt sich um eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler</li> <li>• Es ist aus anderem Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis</li> </ul> <p><u>Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE</u> Ein schweres UE war definiert als UE, das den Patienten erheblich einschränkt, den Patienten in der Ausübung von Alltagstätigkeiten beeinträchtigt oder einen erheblichen Einfluss auf den klinischen Zustand trotz symptomatischer Therapie hat.</p> <p><u>Anteil der Patienten mit einem Therapieabbruch wegen eines UE</u> Ein Therapieabbruch wegen eines UE war definiert als UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte.</p> <p>Misserfolg beim klinischen Ansprechen, inklusive der nachfolgenden Aufzählungen, sind gemäß Studienprotokoll nicht in den UE mit ausgewiesen (36):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Voranschreiten, Rückfall oder Wiederauftreten von (neuen) Symptomen oder Komplikationen, die im Zusammenhang mit der VNP stehen.</li> <li>• Anhaltende oder nicht ausreichende Verbesserung der Symptome, die zur Studienbeginn bereits vorhanden waren und den medizinischen Bedarf für eine andere oder eine verlängerte antibiotische Therapie zur Behandlung der VNP erforderlich machten.</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	Zusätzlich erfolgt eine Darstellung nach SOC und ausgewählten PT (siehe Tabelle 4-56 ) für UE gesamt, SUE, UE und Therapieabbrüche wegen eines UE.
	UE wurden in der Studie PN008 nach MedDRA, in der Version 17.0, kodiert.
	Alle Auswertungen zu UE erfolgten auf Grundlage der Safety-Population.
; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VNP: beatmete nosokomiale Pneumonie	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PN008						
UE gesamt	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen eines UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
UE nach SOC	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Für Auswertungen der UE wurde die Safety-Population verwendet. Die Safety-Population war definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten. Patienten wurden bei den Auswertungen der Behandlung zugeordnet, welche sie anfänglich tatsächlich bekommen hatten (as treated). Alle Patienten in der Safety-Population haben die Behandlung erhalten, zu welcher sie randomisiert wurden, weshalb von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips (as randomized) ausgegangen werden kann. Um das Verträglichkeitsprofil einer Intervention adäquat abzubilden, ist generell anzumerken, dass eine Zuordnung der Patienten zu der Behandlung, welche sie tatsächlich bekommen haben (as treated), informativer ist als eine Zuordnung zu der Gruppe, in welche sie randomisiert (as randomized) wurden.						

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ITT: Intention to Treat; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis						
ITT: Intention to Treat; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts beobachtet werden.

Die mediane Behandlungsdauer betrug im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und im Meropenem-Arm acht Tage.

Die mediane Beobachtungsdauer bei den UE im Ceftolozan/Tazobactam-Arm war mit 33 Tagen nahezu identisch zum Meropenem-Arm mit 34 Tagen.

Das Verzerrungspotenzial ist somit als niedrig anzusehen.

Tabelle 4-53: Übersicht der Behandlungsdauer der Safety-Population (PN008)

Dauer der Behandlung	Studie: PN008 <sup>a</sup>	
	Ceftolozan/Tazobactam N <sup>b</sup> = 361	Meropenem N <sup>b</sup> = 359
<b>Therapiedauer (Tage)<sup>c</sup></b>		
N <sup>d</sup>	361	359
Mittelwert (SD)	8,00 (3,53)	8,23 (3,61)
Median (Q1; Q3)	7,70 (7,30; 9,70)	7,70 (7,50; 10,70)
Min, Max	0,30; 13,80	0,00; 13,80
a: Datenschnitt: 27. Juli 2018		
b: Anzahl an Patienten: Safety-Population		
c: Die Behandlungsdauer wird in jedem Behandlungsarm vom Tag der ersten Dosis bis zum Tag der letzten Dosis berechnet		
d: Tatsächlich auswertbare Population aufgrund fehlender Daten		
Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-54: Übersicht der Beobachtungsdauer der Safety-Population (PN008)

Beobachtungsdauer	Studie: PN008 <sup>a</sup>	
	Ceftolozan/Tazobactam N <sup>b</sup> = 361	Meropenem N <sup>b</sup> = 359
<b>Unerwünschte Ereignisse (Tage)<sup>c</sup></b>		
N <sup>d</sup>	361	359

Beobachtungsdauer	Studie: PN008 <sup>a</sup>	
	Ceftolozan/Tazobactam N <sup>b</sup> = 361	Meropenem N <sup>b</sup> = 359
Mittelwert (SD)	33,42 (13,45)	33,94 (12,96)
Median (Q1; Q3)	39,00 (27,00; 43,00)	39,00 (28,00; 43,00)
Min, Max	1,00; 80,00	1,00; 54,00
a: Datenschnitt: 27. Juli 2018 b: Anzahl an Patienten: Safety-Population c: UE und SUE wurden, unabhängig davon ob sie therapieassoziiert waren oder nicht, ab der Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur LFU Visite erhoben. d: Tatsächlich auswertbare Population aufgrund fehlender Daten LFU: Late-Follow-Up; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Nebenwirkungen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

### Gesamtraten zu Unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4-55: Ergebnisse für UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN008, Safety-Population)

Studie: PN008 <sup>a</sup>	Ceftolozan/Tazobactam		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>
N <sup>b</sup>	n (%)	N <sup>b</sup>	n (%)			
Unerwünschte Ereignisse	361	310 (85,9)	359	299 (83,3)	1,03 [0,97; 1,10]	0,335
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	361	152 (42,1)	359	129 (35,9)	1,18 [0,99; 1,41]	0,070
Schwere unerwünschte Ereignisse	361	143 (39,6)	359	136 (37,9)	1,05 [0,87; 1,26]	0,613
Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen	361	37 (10,2)	359	42 (11,7)	0,89 [0,58; 1,35]	0,579
a: Datenschnitt: 27. Juli 2018 b: Anzahl an Patienten: Safety-Population c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Diagnose (VAP, vHAP) und Alter ( $<65$ , $\geq 65$ ) d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode HAP: hospital-acquired pneumonia; KI: Konfidenzintervall; VAP: ventilator-associated pneumonia.						

UE waren im Rahmen der Studie PN008 innerhalb der Safety-Population bei 310 Patienten (85,9 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und bei 299 Patienten (83,3 %) im Meropenem-Arm aufgetreten. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 1,03 (95 %-KI: [0,97; 1,10]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,335$ ).

SUE waren im Rahmen der Studie PN008 innerhalb der Safety-Population bei 152 Patienten (42,1 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und bei 129 Patienten (35,9 %) im Meropenem-Arm aufgetreten. Auch hier war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant (RR: 1,18; 95 %-KI: [0,99; 1,41];  $p = 0,070$ ).

Schwere UE waren im Rahmen der Studie PN008 innerhalb der Safety-Population bei 143 Patienten (39,6 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und bei 136 Patienten (37,9 %) im Meropenem-Arm aufgetreten. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 1,05 (95 %-KI: [0,87; 1,26]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,613$ ).

Therapieabbrüche wegen eines UE waren im Rahmen der Studie PN008 innerhalb der Safety-Population bei 37 Patienten (10,2 %) im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und bei 42 Patienten (11,7 %) im Meropenem-Arm aufgetreten. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden nicht beobachtet (RR: 0,89; 95 %-KI: [0,58; 1,35];  $p = 0,579$ ).

### **Unerwünschte Ereignisse gegliedert nach Systemorganklasse und Preferred Term**

Im Folgenden werden UE gesamt, SUE, Schwere UE und Therapieabbrüche wegen eines UE gegliedert nach SOC dargestellt. Die Systematik zur Darstellung im Dossier richtet sich im Folgenden nach dem in Tabelle 4-60 beschriebenen Vorgehen.

Tabelle 4-56: Systematik zur Darstellung der UE nach SOC und PT

Kategorie	Darstellung von Effektschätzern pro SOC im Dossier (Kriterium)	Darstellung von PT im Dossier (Kriterien)
UE gesamt	Inzidenz > 0 %	Zugehörige SOC signifikant  UND  Häufigkeit des PT $\geq$ 10 % in mindestens einem der Behandlungsarme
SUE	Inzidenz > 0 %	Zugehörige SOC signifikant  UND  Häufigkeit des PT $\geq$ 1 % in mindestens einem der Behandlungsarme
Schwere UE	Inzidenz > 0 %	Zugehörige SOC signifikant  UND  Häufigkeit des PT $\geq$ 2 % in mindestens einem der Behandlungsarme
Therapieabbruch wegen eines UE	Inzidenz > 0 %	Zugehörige SOC signifikant  UND  Häufigkeit des PT $\geq$ 1 % in mindestens einem der Behandlungsarme
PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis		

***Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse***

Tabelle 4-57: Ergebnisse für UE gesamt nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN008, Safety-Population)

Studie: PN008 <sup>a</sup>	Ceftolozan/Tazobactam		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam vs. Meropenem	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	361	52 (14,4)	359	69 (19,2)	0,75 [0,54; 1,04]	0,087
Herzerkrankungen	361	60 (16,6)	359	72 (20,1)	0,83 [0,61; 1,13]	0,234
Angeborene Fehlbildungen, Erbkrankheiten und genetische Erkrankungen	361	1 (0,3)	359	0 (0,0)	6,58 [0,13; 334,26]	0,347
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	361	5 (1,4)	359	1 (0,3)	4,02 [0,81; 20,09]	0,090
Endokrine Erkrankungen	361	4 (1,1)	359	1 (0,3)	3,26 [0,56; 18,92]	0,188
Augenerkrankungen	361	7 (1,9)	359	5 (1,4)	1,43 [0,45; 4,53]	0,544
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	361	88 (24,4)	359	89 (24,8)	0,98 [0,76; 1,27]	0,894
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	361	49 (13,6)	359	51 (14,2)	0,96 [0,66; 1,38]	0,814
Leber- und Gallenerkrankungen	361	11 (3,0)	359	20 (5,6)	0,54 [0,26; 1,11]	0,095
Erkrankungen des Immunsystems	361	2 (0,6)	359	1 (0,3)	1,93 [0,20; 18,66]	0,569
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	361	124 (34,3)	359	130 (36,2)	0,94 [0,77; 1,15]	0,549
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	361	26 (7,2)	359	23 (6,4)	1,15 [0,67; 1,96]	0,616
Untersuchungen	361	72 (19,9)	359	52 (14,5)	1,39 [1,00; 1,92]	0,049
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	361	47 (13,0)	359	59 (16,4)	0,79 [0,55; 1,13]	0,197
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	361	6 (1,7)	359	7 (1,9)	0,87 [0,30; 2,57]	0,806
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	361	1 (0,3)	359	2 (0,6)	0,57 [0,06; 5,51]	0,626
Erkrankungen des Nervensystems	361	66 (18,3)	359	56 (15,6)	1,18 [0,85; 1,63]	0,328
Psychiatrische Erkrankungen	361	22 (6,1)	359	31 (8,6)	0,70 [0,42; 1,20]	0,194
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	361	49 (13,6)	359	40 (11,1)	1,21 [0,81; 1,79]	0,349
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	361	4 (1,1)	359	3 (0,8)	1,36 [0,31; 6,04]	0,685
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	361	76 (21,1)	359	83 (23,1)	0,92 [0,70; 1,20]	0,532
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	361	54 (15,0)	359	50 (13,9)	1,09 [0,77; 1,56]	0,619
Medizinische und operative Behandlung	361	9 (2,5)	359	5 (1,4)	1,69 [0,59; 4,88]	0,330

Studie: PN008 <sup>a</sup>	Ceftolozan/Tazobactam		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup>	
	N <sup>b</sup>	n (%)	N <sup>b</sup>	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>
Gefäßerkrankungen	361	35 (9,7)	359	46 (12,8)	0,76 [0,50; 1,15]	0,196

a: Datenschnitt: 27. Juli 2018  
b: Anzahl an Patienten: Safety-Population  
c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von  $\leq 1\%$  oder  $\geq 99\%$  in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Diagnose (VAP, vHAP) und Alter ( $<65$ ,  $\geq 65$ )  
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode  
HAP: hospital-acquired pneumonia; KI: Konfidenzintervall; VAP: ventilator-associated pneumonia.

In der Studie PN008 zeigte sich in der SOC Untersuchungen für den Endpunkt UE gesamt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber Meropenem (Tabelle 4-57):

- Untersuchungen  
(Ceftolozan/Tazobactam 19,9 % vs. Meropenem 14,5 %;  
RR: 1,39; 95 %-KI: [1,00; 1,92]; p=0,049)
  - keine PT  $\geq 10\%$  in mindestens einem der Behandlungsarme

Hierbei ist anzumerken, dass es sich bei den auftretenden PT, welche zu der SOC (UE) Untersuchungen gezählt werden, nahezu ausschließlich um Ergebnisse aus Laboruntersuchungen handelt. Im Rahmen des AMNOG werden Messungen aus Laboruntersuchungen regelhaft als nicht patientenrelevant betrachtet, weshalb in der vorliegenden Nutzenbewertung die SOC (UE) Untersuchungen nicht für eine Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird. Des Weiteren zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr bei dieser SOC bei den Schweren UE, SUE und Therapieabbrüchen wegen eines UE.

Darüber hinaus ergibt sich gemäß der Tabelle zum Ausmaß des Zusatznutzens aus dem IQWiG-Methodenpapier für Nicht Schwerwiegende Nebenwirkungen erst ein Zusatznutzen / geringerer Nutzen ab einer KI-Grenze von 0,90 bzw. 1,11 (1 / 0,90) (17).

**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse**

Tabelle 4-58: Ergebnisse für SUE nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN008, Safety-Population)

Studie: PN008 <sup>a</sup>	Ceftolozan/Tazobactam		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam vs. Meropenem	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	361	0 (0,0)	359	2 (0,6)	0,12 [0,01; 1,89]	0,131
Herzerkrankungen	361	35 (9,7)	359	37 (10,3)	0,95 [0,62; 1,46]	0,808
Angeborene Fehlbildungen, Erbkrankheiten und genetische Erkrankungen	361	1 (0,3)	359	0 (0,0)	6,58 [0,13; 334,26]	0,347
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	361	1 (0,3)	359	0 (0,0)	6,47 [0,13; 329,35]	0,352
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	361	17 (4,7)	359	9 (2,5)	1,89 [0,87; 4,14]	0,109
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	361	21 (5,8)	359	16 (4,5)	1,35 [0,72; 2,52]	0,352
Leber- und Gallenerkrankungen	361	1 (0,3)	359	1 (0,3)	1,15 [0,07; 18,51]	0,923
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	361	31 (8,6)	359	34 (9,5)	0,90 [0,57; 1,42]	0,647
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	361	10 (2,8)	359	4 (1,1)	2,64 [0,84; 8,28]	0,095
Untersuchungen	361	1 (0,3)	359	1 (0,3)	1,04 [0,06; 16,89]	0,976
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	361	2 (0,6)	359	4 (1,1)	0,52 [0,10; 2,59]	0,424
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	361	0 (0,0)	359	2 (0,6)	0,15 [0,01; 2,47]	0,186
Erkrankungen des Nervensystems	361	28 (7,8)	359	23 (6,4)	1,23 [0,72; 2,09]	0,453
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	361	12 (3,3)	359	4 (1,1)	3,20 [1,00; 10,23]	0,050
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	361	34 (9,4)	359	27 (7,5)	1,30 [0,80; 2,12]	0,287
Gefäßerkrankungen	361	5 (1,4)	359	4 (1,1)	1,33 [0,37; 4,83]	0,663

a: Datenschnitt: 27. Juli 2018  
b: Anzahl an Patienten: Safety-Population  
c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von  $\leq 1\%$  oder  $\geq 99\%$  in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Diagnose (VAP, vHAP) und Alter ( $<65$ ,  $\geq 65$ )  
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode  
HAP: hospital-acquired pneumonia; KI: Konfidenzintervall; VAP: ventilator-associated pneumonia.

In der Studie PN008 zeigte sich bei keinem SOC für den Endpunkt SUE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Meropenem (Tabelle 4-58). Auch die Ergebnisse zur SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege waren statistisch nicht signifikant: 95 %-KI: [0,9977; 10,2344],  $p = 0,0505$ .

**Schwere unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse**

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Schwere UE gesamt nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN008, Safety-Population)

Studie: PN008 <sup>a</sup>	Ceftolozan/Tazobactam		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam vs. Meropenem	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup>	p-Wert <sup>d</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	361	3 (0,8)	359	6 (1,7)	0,49 [0,13; 1,84]	0,291
Herzerkrankungen	361	33 (9,1)	359	35 (9,7)	0,94 [0,60; 1,47]	0,785
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	361	1 (0,3)	359	0 (0,0)	6,47 [0,13; 329,35]	0,352
Augenerkrankungen	361	0 (0,0)	359	1 (0,3)	0,12 [0,00; 6,03]	0,288
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	361	15 (4,2)	359	10 (2,8)	1,52 [0,70; 3,32]	0,291
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	361	21 (5,8)	359	17 (4,7)	1,26 [0,68; 2,33]	0,459
Leber- und Gallenerkrankungen	361	1 (0,3)	359	1 (0,3)	1,05 [0,07; 16,83]	0,974
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	361	26 (7,2)	359	37 (10,3)	0,69 [0,43; 1,11]	0,126
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	361	13 (3,6)	359	5 (1,4)	2,57 [0,95; 6,95]	0,064
Untersuchungen	361	2 (0,6)	359	4 (1,1)	0,50 [0,10; 2,50]	0,400
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	361	4 (1,1)	359	3 (0,8)	1,33 [0,30; 5,87]	0,710
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	361	0 (0,0)	359	2 (0,6)	0,15 [0,01; 2,47]	0,186
Erkrankungen des Nervensystems	361	30 (8,3)	359	29 (8,1)	1,05 [0,64; 1,71]	0,854
Psychiatrische Erkrankungen	361	0 (0,0)	359	1 (0,3)	0,14 [0,00; 7,14]	0,328
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	361	11 (3,0)	359	4 (1,1)	2,80 [0,86; 9,11]	0,087
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	361	32 (8,9)	359	27 (7,5)	1,21 [0,74; 1,97]	0,451
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	361	2 (0,6)	359	1 (0,3)	2,19 [0,22; 21,44]	0,501
Gefäßerkrankungen	361	5 (1,4)	359	6 (1,7)	0,88 [0,28; 2,78]	0,821

a: Datenschnitt: 27. Juli 2018

b: Anzahl an Patienten: Safety-Population

c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von  $\leq 1\%$  oder  $\geq 99\%$  in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Diagnose (VAP, vHAP) und Alter ( $<65$ ,  $\geq 65$ )

d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode

HAP: hospital-acquired pneumonia; KI: Konfidenzintervall; VAP: ventilator-associated pneumonia.

In der Studie PN008 zeigte sich bei keiner SOC für den Endpunkt Schwere UE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Meropenem (Tabelle 4-59).

**Therapieabbruch wegen eines Unerwünschten Ereignisses nach Systemorganklasse**

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Therapieabbruch wegen eines UE nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN008, Safety-Population)

Studie: PN008 <sup>a</sup>	Ceftolozan/Tazobactam		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam vs. Meropenem	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup>	p-Wert <sup>d</sup>
					[95 %-KI]	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	361	0 (0,0)	359	1 (0,3)	0,12 [0,00; 5,91]	0,283
Herzerkrankungen	361	4 (1,1)	359	8 (2,2)	0,54 [0,16; 1,79]	0,312
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	361	1 (0,3)	359	1 (0,3)	0,87 [0,05; 14,04]	0,920
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	361	3 (0,8)	359	1 (0,3)	2,86 [0,40; 20,43]	0,295
Leber- und Gallenerkrankungen	361	2 (0,6)	359	1 (0,3)	2,18 [0,22; 21,09]	0,502
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	361	6 (1,7)	359	10 (2,8)	0,56 [0,20; 1,58]	0,275
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	361	2 (0,6)	359	1 (0,3)	1,92 [0,20; 18,55]	0,573
Untersuchungen	361	3 (0,8)	359	3 (0,8)	0,99 [0,20; 4,91]	0,986
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	361	1 (0,3)	359	0 (0,0)	6,58 [0,13; 334,26]	0,347
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	361	0 (0,0)	359	1 (0,3)	0,17 [0,00; 8,57]	0,372
Erkrankungen des Nervensystems	361	7 (1,9)	359	9 (2,5)	0,79 [0,29; 2,10]	0,632
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	361	6 (1,7)	359	1 (0,3)	4,20 [0,95; 18,64]	0,059
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	361	3 (0,8)	359	4 (1,1)	0,79 [0,18; 3,48]	0,750
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	361	0 (0,0)	359	1 (0,3)	0,14 [0,00; 7,14]	0,328

a: Datenschnitt: 27. Juli 2018  
b: Anzahl an Patienten: Safety-Population  
c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von  $\leq 1\%$  oder  $\geq 99\%$  in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Diagnose (VAP, vHAP) und Alter ( $<65$ ,  $\geq 65$ )  
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode  
HAP: hospital-acquired pneumonia; KI: Konfidenzintervall; VAP: ventilator-associated pneumonia.

In der Studie PN008 zeigte sich in keiner SOC für den Endpunkt Therapieabbruch wegen eines UE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Meropenem (Tabelle 4-60).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Ergebnisse zu der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.1.2.1).

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Für alle patientenrelevanten Endpunkte werden die in Tabelle 4-7 genannten Subgruppen analysiert. Die Prüfung des Vorliegens einer möglichen Effektmodifikation erfolgte, wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, innerhalb eines strukturierten, mehrstufigen Prozesses, dessen zentraler Ausgangspunkt die Durchführung eines geeigneten Interaktions- oder Homogenitätstests ist. Im vorliegenden Fall wurde hierfür die Cochran's-Q-Statistik gewählt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Interaktionstests ist unbedingt das Problem der Multiplizität zu beachten. Dies bedeutet, dass bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen – wie hier durch die Durchführung der Interaktionstests – eine gewisse Anzahl der Tests bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 5\%$  zu einem falsch positiven Ergebnis führt.

Für dieses Dossier wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen insgesamt 240 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-66). Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 5\%$  ist demnach statistisch mit etwa 12 falsch positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen; tatsächlich beobachtet wurden 13 positive Interaktionstests. Geht man davon aus, dass alle Testungen vollständig unabhängig sind, wäre unter den genannten Umständen und selbst bei Abwesenheit tatsächlicher Effektmodifikationen alleine aufgrund des Zufalls mit einer Wahrscheinlichkeit von 43,0 % mindestens eine solche Anzahl positiver Tests zu erwarten gewesen. Die Wahrscheinlichkeit, dass kein positiver Test beobachtet wurde, beträgt unter den gleichen Bedingungen  $< 0,1\%$ .

Tabelle 4-61: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen

<b>Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen<sup>a</sup></b>	240
<b>Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests (<math>\alpha = 0,05</math>)</b>	13
<b>Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei <math>\alpha = 0,05</math></b>	12
<b>Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens 13 falsch positiven Interaktionstests<sup>b</sup></b>	43,0 %
<b>Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch positiven Interaktionstest<sup>b</sup></b>	< 0,1 %
<p>a: Mortalität: 1 Endpunkt mit jeweils 28 Subgruppen abzüglich 1 „n. c.“ = 27 Testungen  Morbidity: 4 Endpunkte mit jeweils 28 Subgruppen abzüglich 4 „n. c.“ und abzüglich 3 „n. a.“ = 105 Testungen  UE: 4 Endpunkte mit jeweils 28 Subgruppen abzüglich 4 „n. c.“ = 108 Testungen  Insgesamt: 240 Testungen</p> <p>b: Grundannahmen: Interaktionstests sind vollständig unabhängig, es besteht keine tatsächliche Effektmodifikation</p> <p>n. c.: not calculated (nicht berechnet – - mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; n. a.: not applicable (nicht anwendbar); UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: eigene Berechnung durch MSD</p>	

Im Folgenden werden in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 zunächst die Ergebnisse der Interaktionstests für alle untersuchten Subgruppen dargestellt. Entsprechend des strukturierten, mehrstufigen Vorgehens zur Bewertung einer möglichen Effektmodifikation (Abbildung 2) erfolgt anschließend in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 eine ausführliche Ergebnisdarstellung für diejenigen Subgruppen, für die ein signifikanter Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) vorliegt.

**4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen**

Die folgenden Tabellen zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen aus der Studie PN008 durchgeführt wurden (Tabelle 4-62, Tabelle 4-66 und Tabelle 4-70).

Insgesamt wurden 13 positive Interaktionstests beobachtet:

**Endpunktkategorie Mortalität (Tabelle 4-62 bis Tabelle 4-65)**

Endpunkt: Gesamtmortalität zu D28

- Positiver Interaktionstest ( $p = 0,031$ ) bei der Subgruppe Diagnose (VAP vs. vHAP)
- Positiver Interaktionstest ( $p = 0,028$ ) bei der Subgruppe Versagen einer vorrangegangenen antibiotischen Behandlung für die VNP (ja vs. nein)

**Endpunktkategorie Morbidität (Tabelle 4-66 bis Tabelle 4-69)**

Endpunkt: Klinisches Ansprechen

- Positiver Interaktionstest ( $p = 0,044$ ) bei der Subgruppe Alter ( $< 75$  vs.  $\geq 75$ )
- Positiver Interaktionstest ( $p = 0,037$ ) bei der Subgruppe Begleitende Therapie zur Behandlung gramnegativer Infektionen zu Baseline (ja vs. ein)

Endpunkt: Superinfektion

- Positiver Interaktionstest ( $p = 0,038$ ) bei der Subgruppe APACHE-II-Score zu Baseline ( $< 20$  vs.  $\geq 20$ )
- Positiver Interaktionstest ( $p = 0,046$ ) bei der Subgruppe *P. aeruginosa* (ja vs. nein)
- Positiver Interaktionstest ( $p = 0,010$ ) bei der Subgruppe Enterobacterales (ja vs. nein)

**Endpunktkategorie Nebenwirkungen (Tabelle 4-70 bis Tabelle 4-73)**

Endpunkt: UE gesamt

- Positiver Interaktionstest ( $p = 0,017$ ) bei der Subgruppe Begleitende Therapie zur Behandlung gramnegativer Infektionen zu Baseline (ja vs. nein)

Endpunkt SUE

- Positiver Interaktionstest ( $p = 0,026$ ) bei der Subgruppe Versagen einer vorrangegangenen antibiotischen Behandlung für die VNP (ja vs. nein)
- Positiver Interaktionstest ( $p = 0,037$ ) bei der Subgruppe Dauer der Hospitalisierung zu Baseline ( $< 5$  Tage vs.  $\geq 5$  Tage)

Endpunkt Schwere UE

- Positiver Interaktionstest ( $p = 0,048$ ) bei der Subgruppe Enterobacterales (ja vs. nein)

Endpunkt Therapieabbruch wegen eines UE

- Positiver Interaktionstest ( $p = 0,032$ ) bei der Subgruppe SOFA-Score ( $\leq 7$  vs.  $> 7$ )
- Positiver Interaktionstest ( $p = 0,034$ ) bei der Subgruppe Pleuraerguss (ja vs. nein)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-62: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Mortalität, Tabelle 1 von 4 (PN008)

Studie: PN008*	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe							
	Geschlecht	Alter (65 Jahre)	Alter (75 Jahre)	Hauptdiagnose	Region	CLCR zu Baseline	Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie	Vorherige Antibiotika-Therapie
<b>Mortalitätseindpunkte</b>								
Überlebensstatus zu Tag 28	0,709	0,820	0,803	<b>0,031<sup>b</sup></b>	0,975	0,298	<b>0,028<sup>b</sup></b>	0,092
a: Datenschnitt: 27. Juli 2018								
b: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05								
APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CLCR: Kreatinin-Clearance; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CPIS: Clinical Pulmonary Infection Score; LRT: Untere Atemwege; PAO2/FIO2: Partial Pressure Of Oxygen To The Fraction Of Inspired Oxygen; PEG: Paul-Ehrlich-Gesellschaft; SOFA: Sepsis Organ Failure Assessment.								

Tabelle 4-63: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Mortalität, Tabelle 2 von 4 (PN008)

Studie: PN008*	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe							
	APACHE II Score zu Baseline	Bakteriämie zu Baseline (alle Erreger)	Bakteriämie zu Baseline (alle gramnegativen Erreger in den Atemwegen)	Bakteriämie zu Baseline (alle Erreger in den Atemwegen)	Begleitende Therapie zur Behandlung gramnegativer Infektionen zu Baseline	Begleitende Therapie zur Behandlung grampositiver Infektionen zu Baseline	CPIS Score zu Baseline	PaO2/FiO2 zu Baseline
<b>Mortalitätseindpunkte</b>								
Überlebensstatus zu Tag 28	0,568	0,425	0,206	0,230	0,697	0,219	0,897	0,973
a: Datenschnitt: 27. Juli 2018								
APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CLCR: Kreatinin-Clearance; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CPIS: Clinical Pulmonary Infection Score; LRT: Untere Atemwege; PAO2/FIO2: Partial Pressure Of Oxygen To The Fraction Of Inspired Oxygen; PEG: Paul-Ehrlich-Gesellschaft; SOFA: Sepsis Organ Failure Assessment.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-64: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Mortalität, Tabelle 3 von 4 (PN008)

Studie: PN008 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe							
	SOFA Score zu Baseline	Diabetes	Systolische Herzinsuffizienz	COPD	Empyem	Pleuraerguss	Dauer der mechanischen Beatmung	Dauer der Hospitalisierung
<b>Mortalitätspunkte</b>								
Überlebensstatus zu Tag 28	0,533	0,341	0,771	0,657	n.c.	0,348	0,799	0,682
a: Datenschnitt: 27. Juli 2018 APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CLCR: Kreatinin-Clearance; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CPIS: Clinical Pulmonary Infection Score; LRT: Untere Atemwege; PAO2/FIO2: Partial Pressure Of Oxygen To The Fraction Of Inspired Oxygen; PEG: Paul-Ehrlich-Gesellschaft; SOFA: Sepsis Organ Failure Assessment; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig.								

Tabelle 4-65: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Mortalität, Tabelle 4 von 4 (PN008)

Studie: PN008 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe			
	P. aeruginosa zu Baseline	Enterobacterales zu Baseline	Anzahl an LRT Erregern zu Baseline	PEG Leitlinie
<b>Mortalitätspunkte</b>				
Überlebensstatus zu Tag 28	0,232	0,058	0,354	0,671
a: Datenschnitt: 27. Juli 2018 APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CLCR: Kreatinin-Clearance; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CPIS: Clinical Pulmonary Infection Score; LRT: Untere Atemwege; PAO2/FIO2: Partial Pressure Of Oxygen To The Fraction Of Inspired Oxygen; PEG: Paul-Ehrlich-Gesellschaft; SOFA: Sepsis Organ Failure Assessment.				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-66: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Morbidität, Tabelle 1 von 4 (PN008)

Studie: PN008 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe							
	Geschlecht	Alter (65 Jahre)	Alter (75 Jahre)	Hauptdiagnose	Region	CLCR zu Baseline	Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie	Vorherige Antibiotika-Therapie
<b>Morbiditätsendpunkte</b>								
Klinisches Ansprechen <sup>b</sup>	0,956	0,808	<b>0,044<sup>e</sup></b>	0,371	0,256	0,815	0,295	0,173
Mikrobiologische Ansprechen <sup>c</sup>	0,061	0,854	0,223	0,970	n.c.	n.c.	0,782	0,996
Superinfektion <sup>d</sup>	0,625	0,987	0,300	0,965	0,264	0,745	0,556	0,500
Neue Infektion <sup>d</sup>	0,446	0,888	0,882	0,190	0,119	0,316	0,838	0,368
a: Datenschnitt: 27. Juli 2018 b: Anzahl an Patienten: ITT-Population c: Anzahl an Patienten: ME-Population d: Anzahl an Patienten: mITT: mikrobiologische Intention to Treat-Population e: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05 APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CLCR: Kreatinin-Clearance; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CPIS: Clinical Pulmonary Infection Score; LRT: Untere Atemwege; PAO2/FIO2: Partial Pressure Of Oxygen To The Fraction Of Inspired Oxygen; PEG: Paul-Ehrlich-Gesellschaft; SOFA: Sepsis Organ Failure Assessment; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-67: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Morbidität, Tabelle 2 von 4 (PN008)

Studie: PN008 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe							
	APACHE II Score zu Baseline	Bakteriämie zu Baseline (alle Erreger)	Bakteriämie zu Baseline (alle gramnegativen Erreger in den Atemwegen)	Bakteriämie zu Baseline (alle Erreger in den Atemwegen)	Begleitende Therapie zur Behandlung gramnegativer Infektionen zu Baseline	Begleitende Therapie zur Behandlung grampositiver Infektionen zu Baseline	CPIS Score zu Baseline	PaO2/FiO2 zu Baseline
<b>Morbiditätseindpunkte</b>								
Klinisches Ansprechen <sup>b</sup>	0,837	0,354	0,067	0,090	<b>0,037<sup>c</sup></b>	0,052	0,087	0,314
Mikrobiologische Ansprechen <sup>c</sup>	0,074	0,326	0,326	0,407	0,732	n.c.	0,417	0,528
Superinfektion <sup>d</sup>	<b>0,038<sup>e</sup></b>	0,486	0,951	0,720	0,383	0,929	0,987	0,305
Neue Infektion <sup>d</sup>	0,979	0,363	0,424	0,582	0,593	0,733	0,458	0,465
a: Datenschnitt: 27. Juli 2018 b: Anzahl an Patienten: ITT-Population c: Anzahl an Patienten: ME-Population d: Anzahl an Patienten: mITT: mikrobiologische Intention to Treat-Population e: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05 APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CLCR: Kreatinin-Clearance; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CPIS: Clinical Pulmonary Infection Score; LRT: Untere Atemwege; PAO2/FIO2: Partial Pressure Of Oxygen To The Fraction Of Inspired Oxygen; PEG: Paul-Ehrlich-Gesellschaft; SOFA: Sepsis Organ Failure Assessment; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-68: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Morbidität, Tabelle 3 von 4 (PN008)

Studie: PN008 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe							
	SOFA Score zu Baseline	Diabetes	Systolische Herzinsuffizienz	COPD	Empyem	Pleuraerguss	Dauer der mechanischen Beatmung	Dauer der Hospitalisierung
<b>Morbiditätseindpunkte</b>								
Klinisches Ansprechen <sup>b</sup>	0,191	0,530	0,543	0,566	n.c.	0,698	0,484	0,939
Mikrobiologische Ansprechen <sup>c</sup>	0,958	0,697	0,574	0,130	n.a.	0,829	0,197	0,663
Superinfektion <sup>d</sup>	0,514	0,819	0,154	0,854	n.a.	0,435	0,540	0,095
Neue Infektion <sup>d</sup>	0,614	0,481	0,460	0,637	n.a.	0,427	0,178	0,149
<p>a: Datenschnitt: 27. Juli 2018  b: Anzahl an Patienten: ITT-Population  c: Anzahl an Patienten: ME-Population  d: Anzahl an Patienten: mITT: mikrobiologische Intention to Treat-Population  APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CLCR: Kreatinin-Clearance; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CPIS: Clinical Pulmonary Infection Score; LRT: Untere Atemwege; PAO2/FIO2: Partial Pressure Of Oxygen To The Fraction Of Inspired Oxygen; PEG: Paul-Ehrlich-Gesellschaft; SOFA: Sepsis Organ Failure Assessment; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig.</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-69: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Morbidität,  
Tabelle 4 von 4 (PN008)

Studie: PN008 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe			
	P. aeruginosa zu Baseline	Enterobacterales zu Baseline	Anzahl an LRT Erregern zu Baseline	PEG Leitlinie
<b>Morbiditätsendpunkte</b>				
Klinisches Ansprechen <sup>b</sup>	0,605	0,236	0,521	0,508
Mikrobiologische Ansprechen <sup>c</sup>	0,179	0,541	0,852	0,261
Superinfektion <sup>d</sup>	<b>0,046<sup>e</sup></b>	<b>0,010<sup>e</sup></b>	0,965	0,567
Neue Infektion <sup>d</sup>	0,895	0,196	0,099	0,068
a: Datenschnitt: 27. Juli 2018 b: Anzahl an Patienten: ITT-Population c: Anzahl an Patienten: ME-Population d: Anzahl an Patienten: mITT: mikrobiologische Intention to Treat-Population e: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05 APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CLCR: Kreatinin-Clearance; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CPIS: Clinical Pulmonary Infection Score; LRT: Untere Atemwege; PAO2/FIO2: Partial Pressure Of Oxygen To The Fraction Of Inspired Oxygen; PEG: Paul-Ehrlich-Gesellschaft; SOFA: Sepsis Organ Failure Assessment.				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-70: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie UE,  
Tabelle 1 von 4 (PN008)

Studie: PN008 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe							
	Geschlecht	Alter (65 Jahre)	Alter (75 Jahre)	Hauptdiagnose	Region	CLCR zu Baseline	Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie	Vorherige Antibiotika-Therapie
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>								
Unerwünschte Ereignisse	0,447	0,507	0,438	0,704	0,237	0,371	0,266	0,862
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,188	0,957	0,876	0,493	0,926	0,630	<b>0,026<sup>b</sup></b>	0,256
Schwere unerwünschte Ereignisse	0,187	0,406	0,308	0,274	0,886	0,645	0,078	0,263
Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen	0,557	0,967	0,142	0,057	0,115	0,729	0,210	0,747
a: Datenschnitt: 27. Juli 2018								
b: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05								
APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CLCR: Kreatinin-Clearance; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CPIS: Clinical Pulmonary Infection Score; LRT: Untere Atemwege; PAO2/FIO2: Partial Pressure Of Oxygen To The Fraction Of Inspired Oxygen; PEG: Paul-Ehrlich-Gesellschaft; SOFA: Sepsis Organ Failure Assessment.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-71: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie UE, Tabelle 2 von 4 (PN008)

Studie: PN008*	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe							
	APACHE II Score zu Baseline	Bakteriämie zu Baseline (alle Erreger)	Bakteriämie zu Baseline (alle gramnegativen Erreger in den Atemwegen)	Bakteriämie zu Baseline (alle Erreger in den Atemwegen)	Begleitende Therapie zur Behandlung gramnegativer Infektionen zu Baseline	Begleitende Therapie zur Behandlung grampositiver Infektionen zu Baseline	CPIS Score zu Baseline	PaO2/FiO2 zu Baseline
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>								
Unerwünschte Ereignisse	0,971	0,322	0,332	0,338	<b>0,017<sup>b</sup></b>	0,969	0,600	0,249
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,651	0,901	0,828	0,765	0,829	0,643	0,390	0,960
Schwere unerwünschte Ereignisse	0,867	0,672	0,155	0,226	0,804	0,259	0,766	0,676
Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen	0,839	0,841	0,666	0,865	0,142	0,150	0,207	0,916
a: Datenschnitt: 27. Juli 2018								
b: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05								
APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CLCR: Kreatinin-Clearance; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CPIS: Clinical Pulmonary Infection Score; LRT: Untere Atemwege; PAO2/FIO2: Partial Pressure Of Oxygen To The Fraction Of Inspired Oxygen; PEG: Paul-Ehrlich-Gesellschaft; SOFA: Sepsis Organ Failure Assessment.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-72: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie UE, Tabelle 3 von 4 (PN008)

Studie: PN008 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe							
	SOFA Score zu Baseline	Diabetes	Systolische Herzinsuffizienz	COPD	Empyem	Pleuraerguss	Dauer der mechanischen Beatmung	Dauer der Hospitalisierung
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>								
Unerwünschte Ereignisse	0,242	0,295	0,189	0,994	n.c.	0,479	0,175	0,999
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,457	0,290	0,050	0,436	n.c.	0,717	0,353	<b>0,037<sup>b</sup></b>
Schwere unerwünschte Ereignisse	0,412	0,096	0,112	0,370	n.c.	0,832	0,271	0,089
Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen	<b>0,032<sup>b</sup></b>	0,279	0,243	0,420	n.c.	<b>0,034<sup>b</sup></b>	0,393	0,440
a: Datenschnitt: 27. Juli 2018								
b: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05								
APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CLCR: Kreatinin-Clearance; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CPIS: Clinical Pulmonary Infection Score; LRT: Untere Atemwege; PAO2/FIO2: Partial Pressure Of Oxygen To The Fraction Of Inspired Oxygen; PEG: Paul-Ehrlich-Gesellschaft; SOFA: Sepsis Organ Failure Assessment; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig.								

Tabelle 4-73: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie UE, Tabelle 4 von 4 (PN008)

Studie: PN008 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe			
	P. aeruginosa zu Baseline	Enterobacterales zu Baseline	Anzahl an LRT Erregern zu Baseline	PEG Leitlinie
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>				
Unerwünschte Ereignisse	0,408	0,266	0,877	0,420
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,419	0,078	0,270	0,084
Schwere unerwünschte Ereignisse	0,129	<b>0,048<sup>b</sup></b>	0,515	0,286
Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen	0,316	0,891	0,608	0,865
a: Datenschnitt: 27. Juli 2018				
b: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05				
APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CLCR: Kreatinin-Clearance; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CPIS: Clinical Pulmonary Infection Score; LRT: Untere Atemwege; PAO2/FIO2: Partial Pressure Of Oxygen To The Fraction Of Inspired Oxygen; PEG: Paul-Ehrlich-Gesellschaft; SOFA: Sepsis Organ Failure Assessment.				

#### **4.3.1.3.2.2 Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ )**

Die folgenden Abschnitte enthalten die ausführliche Ergebnisdarstellung von Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) vorliegt. Entsprechend des in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen strukturierten, mehrstufigen Vorgehens wurde im nächsten Schritt anhand der Lage des Effektschätzers und des KI geprüft, ob eine abweichende Interpretation des Zusatznutzens und damit eine bewertungsrelevante Effektmodifikation grundsätzlich vorliegen könnte. War dies der Fall, wurde abschließend anhand der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Detailkriterien untersucht, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder etwa um ein falsch positives Ergebnis infolge des multiplen Testens handelt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**Endpunktkategorie Mortalität**

**Endpunkt Gesamtmortalität zu Tag 28**

Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen, Endpunkt Gesamtmortalität zu D28 – Ergebnisse der Subgruppen Krankheitsschwere und Versagen einer vorrangigen antibiotischen Behandlung für die VNP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN008)

Studie: PN008 <sup>a</sup>	Ceftolozan/Tazobactam		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam vs. Meropenem		p-Wert für Interaktions- <sup>e</sup> Test (I <sup>2</sup> )
	Überlebensstatus zu Tag 28	Patienten mit Ereignis N <sup>b</sup> n (%)	Patienten mit Ereignis N <sup>b</sup> n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>		
Diagnose (VAP, vHAP)							
VAP	263	63 (24,0)	256	52 (20,3)	1,18 [0,85; 1,63]	0,319	0,031
beatmungspflichtige HAP	99	24 (24,2)	108	40 (37,0)	0,65 [0,43; 1,00]	0,051	(78,45 %)
Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie für vHAP (Ja, Nein)							
Ja	53	12 (22,6)	40	18 (45,0)	0,50 [0,27; 0,92]	0,026	0,028
Nein	309	75 (24,3)	323	74 (22,9)	1,06 [0,80; 1,40]	0,687	(79,16 %)
a: Datenschnitt: 27. Juli 2018 b: Anzahl an Patienten: ITT Population c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode e: Der p-Wert des Interaktionstests wurde auf Basis der Ergebnisse des RR/Peto OR berechnet Patienten, deren Mortalitätsstatus zu Tag 28 fehlte oder unbekannt war wurden als verstorben gewertet HAP: hospital-acquired pneumonia; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; VAP: ventilator-associated pneumonia; vHAP: im Krankenhaus erworbene beatmungspflichtige Pneumonie.							

*Diagnose/Krankheitsschwere*

Für den Endpunkt Gesamtmortalität lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Diagnose/Krankheitsschwere beobachten.

Bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,031$  ergibt sich für Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem in der Subgruppe der VAP-Patienten ein RR von 1,18 (95 %-KI: [0,85; 1,63];  $p = 0,319$ ) und in der Subgruppe der vHAP-Patienten ein RR von 0,65 (95 %-KI: [0,43; 1,00];  $p = 0,051$ ). In beiden Subgruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt, wobei das obere KI der Subgruppe der vHAP-Patienten nur knapp die Eins überschreitet (oberes 95 %-KI 1,002). Betrachtet man zudem die FDA-Analyse aus dem CSR, bei welcher als Effektmaß die ARD verwendet wurde, so ergibt sich ein signifikanter Vorteil von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber Meropenem in der Subgruppe der vHAP-Patienten (ARD: 12,8; 95 %-KI: [0,18; 24,75]) (25).

Der Anteil der VAP-Patienten im Vergleich zu dem Anteil der vHAP-Patienten, welche verstorben sind, unterscheidet sich nur um 0,2 Prozentpunkte im Ceftolozan/Tazobactam-Arm (Anteil VAP-Patienten = 24,0 vs. Anteil vHAP-Patienten = 24,2). Im Meropenem-Arm hingegen unterscheiden sich der Anteil der VAP-Patienten im Vergleich zu dem Anteil der vHAP-Patienten, welche verstorben sind, um 16,7 Prozentpunkte (Anteil VAP-Patienten = 20,3, vs. Anteil vHAP-Patienten = 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 darauf hin, dass Ceftolozan/Tazobactam gerade für die schwer erkrankten Patienten mit einer vHAP eine sehr wirksame Behandlungsalternative darstellen kann.

Darüber hinaus handelt es sich bei der Diagnose um einen Stratifizierungsfaktor der Studie PN008 weshalb die Ergebnissicherheit hier als wesentlich höher anzusehen ist im Vergleich zu den anderen potenziellen Effektmodifikationen innerhalb dieser Nutzenbewertung.

Die knapp nicht erreichte Signifikanz in der vorliegenden Subgruppe der vHAP-Patienten kann ein Resultat des einhergehenden Powerverlusts sein. So kommt es im Allgemeinen zu einem Powerverlust bei der Betrachtung von Subgruppen aufgrund der sinkenden Fallzahlen. Zudem beträgt der Anteil der HAP-Patienten 71,5 % und der Anteil der vHAP-Patienten lediglich 28,5 % in der ITT Studienpopulation. Dies wiederum stützt die Vermutung des Powerverlusts in der Subgruppe der der vHAP-Patienten wodurch die Grenzen des KI größer werden.

Letztendlich kann eine Effektmodifikation bezüglich der Krankheitsschwere nicht ausgeschlossen werden.

*Versagen einer vorrangegangenen antibiotischen Behandlung für die beatmungsassoziierte nosokomiale Pneumonie*

Für den Endpunkt Gesamtmortalität lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Versagen einer vorrangegangenen antibiotischen Behandlung für die VNP beobachten.

Bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,028$  ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit Versagen einer vorrangegangenen antibiotischen Behandlung für die VNP ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Meropenem zugunsten von Ceftolozan/Tazobactam (RR: 0,50; 95 %-KI: [0,27; 0,92];  $p = 0,026$ ). Bei den Patienten mit keiner vorrangegangenen antibiotischen Behandlung für die VNP ergibt sich – analog zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied (RR: 1,06; 95 %-KI: [0,80; 1,40];  $p = 0,687$ ).

Das Versagen einer antibiotischen Therapie ist oftmals durch Vorliegen von Infektionen mit resistenten Erregern bedingt. Ceftolozan/Tazobactam wurde durch die WHO als Reserveantibiotikum innerhalb der AWaRe-Gruppen eingeordnet, wodurch es nur in bestimmten begrenzten Therapiesituation eingesetzt werden sollte. Im Folgenden wird daher von einer Effektmodifikation des Endpunkts Gesamtmortalität zu D28 durch den Faktor Versagen einer vorrangegangenen antibiotischen Behandlung für die VNP ausgegangen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**Endpunktkategorie Morbidität**

**Endpunkt Klinisches Ansprechen**

Tabelle 4-75: Subgruppenanalysen, Endpunkt Klinisches Ansprechen – Ergebnisse der Subgruppen Alter (< 75 vs. ≥ 75) und Begleitende Therapie zur Behandlung gramnegativer Infektionen zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN008)

Studie: PN008 <sup>a</sup>	Ceftolozan/Tazobactam		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam vs. Meropenem		p-Wert für Interaktions- <sup>e</sup> Test (I <sup>2</sup> )
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>	
Alter (< 75 vs. ≥ 75)							
< 75 Jahre	279	162 (58,1)	288	152 (52,8)	1,10 [0,95; 1,28]	0,206	0,044
≥ 75 Jahre	83	35 (42,2)	76	42 (55,3)	0,76 [0,55; 1,05]	0,101	(75,45 %)
Begleitende Therapie zur Behandlung gramnegativer Infektionen zu Baseline							
Ja	103	47 (45,6)	112	64 (57,1)	0,80 [0,61; 1,04]	0,096	0,037
Nein	258	150 (58,1)	246	129 (52,4)	1,11 [0,95; 1,30]	0,200	(77,02 %)
a: Datenschnitt: 27. Juli 2018 b: Anzahl an Patienten: ITT-Population c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode Patienten, welche bereits zur EOT Visite einen Misserfolg hatten wurden auch zur TOC Visite als Misserfolg gewertet TFA, Patienten bei welchen nicht Heilung als klinisches Ansprechen dokumentiert ist werden als Misserfolg gewertet EOT: End-of-Therapy; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; TFA: Treatment Failure Approach; TOC: Test-Of-Cure.							

*Alter (< 75 vs. ≥ 75)*

Für den Endpunkt Klinisches Ansprechen lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Alter (< 75 vs. ≥ 75) beobachten.

Bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,044$  ergibt sich für Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem in der Subgruppe der Patienten < 75 Jahre ein RR von 1,10 (95 %-KI: [0,95; 1,28];  $p = 0,206$ ) und in der Subgruppe der Patienten ≥ 75 Jahre ein RR von 0,76 (95 %-KI: [0,55; 1,05];  $p = 0,101$ ).

In beiden Subgruppen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant. Die Interpretation des Zusatznutzens innerhalb der Subgruppen weicht damit nicht von der Interpretation des Zusatznutzens innerhalb der Gesamtstudienpopulation ab. Damit handelt es sich selbst beim Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation nicht um eine bewertungsrelevante Interaktion.

Darüber hinaus wird im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Klinisches Ansprechen durch das Alter (< 75 vs. ≥ 75) als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen. Des Weiteren zeigt sich bei der Subgruppe Alter mit dem Trennwert 65 Jahre, welcher auch als Stratifizierungsfaktor in der Studie PN008 verwendet wurde, keine Effektmodifikation.

*Begleitende Therapie zur Behandlung gramnegativer Infektionen zu Baseline*

Für den Endpunkt Klinisches Ansprechen lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Begleitende Therapie zur Behandlung gramnegativer Infektionen zu Baseline beobachten.

Bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,037$  ergibt sich für Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem in der Subgruppe der Patienten mit einer begleitenden Therapie zur Behandlung gramnegativer Infektionen zu Baseline ein RR von 0,80 (95 %-KI: [0,61; 1,04];  $p = 0,096$ ) und in der Subgruppe der Patienten ohne eine begleitende Therapie zur Behandlung gramnegativer Infektionen zu Baseline ein RR von 1,11 (95 %-KI: [0,95; 1,30];  $p = 0,200$ ).

In beiden Subgruppen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant. Die Interpretation des Zusatznutzens innerhalb der Subgruppen weicht damit nicht von der Interpretation des Zusatznutzens innerhalb der Gesamtstudienpopulation ab. Damit handelt es sich selbst beim Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation nicht um eine bewertungsrelevante Interaktion.

Darüber hinaus wird im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Klinisches Ansprechen durch den Faktor Begleitende Therapie zur Behandlung gramnegativer Infektionen zu Baseline als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**Endpunkt Superinfektion**

Tabelle 4-76: Subgruppenanalysen, Endpunkt Superinfektion – Ergebnisse der Subgruppen APACHE-II-Score zu Baseline (< 20 vs. ≥ 20), P. aeruginosa und Enterobacterales aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN008)

Studie: PN008 <sup>a</sup> Superinfektion	Ceftolozan/Tazobactam		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam vs. Meropenem		p-Wert für Interaktions- <sup>e</sup> Test (I <sup>2</sup> )
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>	
APACHE II Score zu Baseline							
< 20	177	36 (20,3)	170	26 (15,3)	1,33 [0,84; 2,10]	0,223	0,038
≥ 20	87	18 (20,7)	77	25 (32,5)	0,64 [0,38; 1,07]	0,091	(76,76 %)
P. aeruginosa zu Baseline							
Ja	63	22 (34,9)	65	14 (21,5)	1,62 [0,91; 2,88]	0,099	0,046
Nein	201	32 (15,9)	182	37 (20,3)	0,78 [0,51; 1,20]	0,264	(74,80 %)
Enterobacterales zu Baseline							
Ja	195	29 (14,9)	185	39 (21,1)	0,71 [0,46; 1,09]	0,117	0,010
Nein	69	25 (36,2)	62	12 (19,4)	1,87 [1,03; 3,40]	0,039	(85,06 %)
a: Datenschnitt: 27. Juli 2018 b: Anzahl an Patienten: mITT-Population c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode e: Der p-Wert des Interaktionstests wurde auf Basis der Ergebnisse des RR/Peto OR berechnet APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; KI: Konfidenzintervall; MITT: Mikrobiologische Intention to Treat Population.							

*APACHE-II-Score zu Baseline (< 20 vs. ≥ 20)*

Für den Endpunkt Superinfektion lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal APACHE-II-Score zu Baseline (< 20 vs. ≥ 20) beobachten.

Bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,038$  ergibt sich für Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem in der Subgruppe der Patienten mit einem APACHE-II-Score < 20 ein RR von 1,33 (95 %-KI: [0,84; 2,10];  $p = 0,223$ ) und in der Subgruppe der Patienten mit einem APACHE-II-Score  $\leq 20$  ein RR von 0,64 (95 %-KI: [0,38; 1,07];  $p = 0,091$ ).

In beiden Subgruppen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant. Die Interpretation des Zusatznutzens innerhalb der Subgruppen weicht damit nicht von der Interpretation des Zusatznutzens innerhalb der Gesamtstudienpopulation ab. Damit handelt es sich selbst beim Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation nicht um eine bewertungsrelevante Interaktion.

Darüber hinaus wird im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Superinfektion durch den Faktor APACHE-II-Score zu Baseline (< 20 vs. ≥ 20) als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

*Pseudomonas aeruginosa*

Für den Endpunkt Superinfektion lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal *P. aeruginosa* zu Baseline beobachten.

Bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,046$  ergibt sich für Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem in der Subgruppe der Patienten mit einer Infektion mit dem Erreger *P. aeruginosa* ein RR von 1,62 (95 %-KI: [0,91; 2,88];  $p = 0,099$ ) und in der Subgruppe der Patienten mit keiner *P. aeruginosa* Infektion ein RR von 0,78 (95 %-KI: [0,51; 1,20];  $p = 0,264$ ).

In beiden Subgruppen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant. Die Interpretation des Zusatznutzens innerhalb der Subgruppen weicht damit nicht von der Interpretation des Zusatznutzens innerhalb der Gesamtstudienpopulation ab. Damit handelt es sich selbst beim Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation nicht um eine bewertungsrelevante Interaktion.

Darüber hinaus wird im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Superinfektion durch den Faktor *P. aeruginosa* zu Baseline als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

*Enterobacterales*

Für den Endpunkt Superinfektion lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Enterobacterales zu Baseline beobachten.

Bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,010$  ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit einer Infektion mit einer Enterobacterales Spezies kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Meropenem (RR: 0,71; 95 %-KI: [0,46; 1,09];  $p = 0,117$ ). Bei den Patienten mit keiner Enterobacterales Infektion ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (RR: 1,87; 95 %-KI: [1,03; 3,40];  $p = 0,039$ ).

Für das Subgruppenmerkmal Enterobacterales zu Baseline besteht keine unmittelbar erkennbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Superinfektion durch den Faktor Enterobacterales zu Baseline als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

**Endpunktkategorie Nebenwirkungen**

**Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt**

Tabelle 4-77: Subgruppenanalysen, Endpunkt UE gesamt – Ergebnisse der Subgruppe Begleitende Therapie zur Behandlung gramnegativer Infektionen zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN008)

Studie: PN008 <sup>a</sup>	Ceftolozan/Tazobactam		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam vs. Meropenem		p-Wert für Interaktions- <sup>e</sup> Test (I <sup>2</sup> )
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup>		
Unerwünschte Ereignisse	N <sup>b</sup>	n (%)	N <sup>b</sup>	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>	
Begleitende Therapie zur Behandlung gramnegativer Infektionen zu Baseline							
Ja	103	91 (88,3)	112	85 (75,9)	1,16 [1,03; 1,32]	0,018	0,017
Nein	258	219 (84,9)	245	213 (86,9)	0,98 [0,91; 1,05]	0,508	(82,48 %)
a: Datenschnitt: 27. Juli 2018 b: Anzahl an Patienten: Safety-Population c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode e: Der p-Wert des Interaktionstests wurde auf Basis der Ergebnisse des RR/Peto OR berechnet KI: Konfidenzintervall.							

*Begleitende Therapie zur Behandlung gramnegativer Infektionen zu Baseline*

Für den Endpunkt UE gesamt lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Begleitende Therapie zur Behandlung gramnegativer Infektionen zu Baseline beobachten.

Bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,017$  ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit einer begleitenden Therapie zur Behandlung gramnegativer Infektionen zu Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Meropenem (RR: 1,16; 95 %-KI: [1,03; 1,32];  $p = 0,018$ ). Bei den Patienten ohne eine begleitende Therapie zur Behandlung gramnegativer Infektionen zu Baseline ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (RR: 0,98; 95 %-KI: [0,91; 1,05];  $p = 0,508$ ).

Für das Subgruppenmerkmal Begleitende Therapie zur Behandlung gramnegativer Infektionen zu Baseline gibt es keine weiteren Effektmodifikationen über andere Nebenwirkungsendpunkte hinweg. Auch besteht keine unmittelbar erkennbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts UE gesamt durch den Faktor Begleitende Therapie zur Behandlung gramnegativer Infektionen zu Baseline zu Baseline als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Des Weiteren werden UE gesamt ausschließlich ergänzend dargestellt und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Gemäß der Tabelle zum Ausmaß des Zusatznutzens aus dem IQWiG-Methodenpapier ergibt sich für nicht schwerwiegende Nebenwirkungen erst ein Zusatznutzen/geringerer Nutzen ab einer KI-Grenze von 0,90 bzw. 1,11 (1 / 0,90). (17). Somit wäre zum einen die Interpretation des Zusatznutzens innerhalb der Kategorien identisch und zum anderen analog zur Interpretation auf Basis der Gesamtstudienpopulation.

Damit handelt es sich selbst beim Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation nicht um eine bewertungsrelevante Interaktion.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

Tabelle 4-78: Subgruppenanalysen, Endpunkt SUE – Ergebnisse der Subgruppen Versagen einer vorrangegangenen antibiotischen Behandlung und Dauer der Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN008)

Studie: PN008 <sup>a</sup>	Ceftolozan/Tazobactam		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam vs. Meropenem		p-Wert für Interaktions- <sup>e</sup> Test (I <sup>2</sup> )
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>	
Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie für vHAP (Ja, Nein)							
Ja	53	20 (37,7)	40	21 (52,5)	0,72 [0,46; 1,13]	0,154	0,026
Nein	308	132 (42,9)	319	108 (33,9)	1,27 [1,04; 1,55]	0,021	(79,96 %)
Dauer der Hospitalisierung							
< 5 Tage	80	38 (47,5)	81	22 (27,2)	1,75 [1,14; 2,67]	0,010	0,037
≥ 5 Tage	278	114 (41,0)	276	107 (38,8)	1,06 [0,86; 1,30]	0,591	(77,13 %)
a: Datenschnitt: 27. Juli 2018 b: Anzahl an Patienten: Safety-Population c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode e: Der p-Wert des Interaktionstests wurde auf Basis der Ergebnisse des RR/Peto OR berechnet KI: Konfidenzintervall; vHAP: im Krankenhaus erworbene beatmungspflichtige Pneumonie.							

*Versagen einer vorrangegangenen antibiotischen Behandlung für die beatmungsassoziierte nosokomiale Pneumonie*

Für den Endpunkt SUE lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Versagen einer vorrangegangenen antibiotischen Behandlung für die VNP beobachten.

Bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,026$  ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit Versagen einer vorrangegangenen antibiotischen Behandlung für die VNP kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Meropenem (RR: 0,72; 95 %-KI: [0,46; 1,13];  $p = 0,154$ ). Bei den Patienten ohne vorrangegangene antibiotische Behandlung für die VNP ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (RR: 1,27; 95 %-KI: [1,04; 1,55];  $p = 0,021$ ).

Für das Subgruppenmerkmal Versagen einer vorrangegangenen antibiotischen Behandlung für die VNP zu Baseline gibt es keine weiteren Effektmodifikationen über andere Sicherheitsendpunkte hinweg. Auch besteht keine unmittelbar erkennbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte. Bei den Patienten ohne vorrangegangene antibiotische Behandlung für die VNP hatte nur eine sehr geringe Anzahl an Patienten in beiden Therapiearmen SUE die therapieassoziiert waren. Alle Patienten hatten sich zum Ende der Studie von diesen Ereignissen erholt oder der Patient war dabei sich von dem SUE zu erholen. Alle in dieser Subgruppe beobachteten therapieassoziierten SUE stellen bekannte, in der Fachinformation von Ceftolozan/Tazobactam genannte, Nebenwirkungen dar und spiegeln die zugrundeliegenden Komorbiditäten dieser kritisch kranken Patienten wider (47). Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird zudem insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts SUE durch den Faktor Versagen einer vorrangegangenen antibiotischen Behandlung für die VNP als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

*Dauer der Hospitalisierung*

Für den Endpunkt SUE lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Dauer der Hospitalisierung zu Baseline beobachten.

Bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,037$  ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit einer Dauer der Hospitalisierung zu Baseline von  $< 5$  Tagen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Meropenem (RR: 1,75; 95 %-KI: [1,14; 2,67];  $p = 0,010$ ). Bei den Patienten mit einer Dauer der Hospitalisierung zu Baseline von  $\geq 5$  Tagen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (RR: 1,06; 95 %-KI: [0,86; 1,30];  $p = 0,591$ ).

Für das Subgruppenmerkmal Dauer der Hospitalisierung zu Baseline gibt es keine weiteren Effektmodifikationen über andere Sicherheitsendpunkte hinweg. Auch besteht keine unmittelbar erkennbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte. Die in der Gruppe der Patienten mit einer Hospitalisierungsdauer zu Baseline von  $< 5$  Tagen auftretenden SUE sind bekannte, in der Fachinformation von Ceftolozan/Tazobactam genannte, Nebenwirkungen und stellen keine neuen Sicherheitsinformationen dar (47). Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird zudem insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts SUE durch den Faktor Dauer der Hospitalisierung zu Baseline als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

### **Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse**

Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen, Endpunkt Schwere UE – Ergebnisse der Subgruppe Enterobacterales aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN008)

Studie: PN008 <sup>a</sup>	Ceftolozan/Tazobactam		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam vs. Meropenem		p-Wert für Interaktions- <sup>e</sup> Test (I <sup>2</sup> )
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup>		
Schwere unerwünschte Ereignisse	N <sup>b</sup>	n (%)	N <sup>b</sup>	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>	
Enterobacterales zu Baseline							
Ja	195	66 (33,8)	185	72 (38,9)	0,87 [0,67; 1,14]	0,305	0,048
Nein	166	77 (46,4)	174	64 (36,8)	1,26 [0,98; 1,63]	0,074	(74,41 %)
a: Datenschnitt: 27. Juli 2018 b: Anzahl an Patienten: Safety-Population c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode e: Der p-Wert des Interaktionstests wurde auf Basis der Ergebnisse des RR/Peto OR berechnet KI: Konfidenzintervall.							

*Enterobacterales*

Für den Endpunkt Schwere UE lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Enterobacterales zu Baseline beobachten.

Bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,048$  ergibt sich für Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem in der Subgruppe der Patienten mit einer Infektion mit einer Enterobacterales Spezies ein RR von 0,87 (95 %-KI: [0,67; 1,14];  $p = 0,305$ ) und in der Subgruppe der Patienten mit keiner Enterobacterales Infektion ein RR von 1,26 (95 %-KI: [0,98; 1,63];  $p = 0,074$ ).

In beiden Subgruppen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant. Die Interpretation des Zusatznutzens innerhalb der Subgruppen weicht damit nicht von der Interpretation des Zusatznutzens innerhalb der Gesamtstudienpopulation ab. Damit handelt es sich selbst beim Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation nicht um eine bewertungsrelevante Interaktion.

Darüber hinaus wird im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Schwere UE durch den Faktor Enterobacterales zu Baseline als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

### **Endpunkt Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses**

Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen, Endpunkt Therapieabbruch wegen eines UE – Ergebnisse der Subgruppe SOFA Score und Pleuraerguss aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN008)

Studie: PN008 <sup>a</sup>	Ceftolozan/Tazobactam		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam vs. Meropenem		p-Wert für Interaktions- <sup>e</sup> Test (I <sup>2</sup> )
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup>	p-Wert <sup>d</sup>	
Therapieabbruch wegen eines UE	N <sup>b</sup>	n (%)	N <sup>b</sup>	n (%)	[95 %-KI]		
SOFA Score zu Baseline							
≤ 7	260	19 (7,3)	236	28 (11,9)	0,62 [0,35; 1,07]	0,087	0,032
> 7	101	18 (17,8)	123	14 (11,4)	1,57 [0,82; 2,99]	0,174	(78,26 %)
Pleuraerguss							
Ja	39	9 (23,1)	45	4 (8,9)	2,60 [0,87; 7,78]	0,088	0,034
Nein	322	28 (8,7)	314	38 (12,1)	0,72 [0,45; 1,14]	0,162	(77,64 %)
a: Datenschnitt: 27. Juli 2018 b: Anzahl an Patienten: Safety-Population c: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode e: Der p-Wert des Interaktionstests wurde auf Basis der Ergebnisse des RR/Peto OR berechnet KI: Konfidenzintervall; SOFA: Sepsis Organ Failure Assessment.							

*Sepsis Organ Failure Assessment Score*

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen eines UE lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal SOFA-Score zu Baseline beobachten.

Bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,032$  ergibt sich für Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem in der Subgruppe der Patienten mit einem SOFA-Score  $\leq 7$  ein RR von 0,62 (95 %-KI: [0,35; 1,07];  $p = 0,087$ ) und in der Subgruppe der Patienten mit einem SOFA-Score  $> 7$  ein RR von 1,57 (95 %-KI: [0,82; 2,99];  $p = 0,174$ ).

In beiden Subgruppen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant. Die Interpretation des Zusatznutzens innerhalb der Subgruppen weicht damit nicht von der Interpretation des Zusatznutzens innerhalb der Gesamtstudienpopulation ab. Damit handelt es sich selbst beim Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation nicht um eine bewertungsrelevante Interaktion.

Darüber hinaus wird im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Therapieabbruch wegen eines UE durch den Faktor SOFA-Score zu Baseline zu Baseline als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

*Pleuraerguss*

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen eines UE lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Pleuraerguss beobachten.

Bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,034$  ergibt sich für Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem in der Subgruppe der Patienten mit einem Pleuraerguss ein RR von 2,60 (95 %-KI: [0,87; 7,78];  $p = 0,088$ ) und in der Subgruppe der Patienten ohne einem Pleuraerguss ein RR von 0,72 (95 %-KI: [0,45; 1,14];  $p = 0,162$ ).

In beiden Subgruppen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant. Die Interpretation des Zusatznutzens innerhalb der Subgruppen weicht damit nicht von der Interpretation des Zusatznutzens innerhalb der Gesamtstudienpopulation ab. Damit handelt es sich selbst beim Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation nicht um eine bewertungsrelevante Interaktion.

Darüber hinaus wird im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Therapieabbruch wegen eines UE durch den Faktor Pleuraerguss als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

#### 4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

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 vHAP 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 Nichtunterlegenheit von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem im Hinblick auf das klinische Ansprechen zum Auswertungszeitpunkt TOC untersucht, für die FDA hingegen die Nichtunterlegenheit von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem im Hinblick auf die Gesamtmortalität zu D28. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie PN008 zusammengefasst:

Tabelle 4-81: Übersicht der Ergebnisse der Studie PN008 die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden

Studie: PN008 <sup>a</sup>	Ceftolozan/Tazobactam		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam vs. Meropenem	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>f</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>g</sup>
<b>Mortalität</b>						
Gesamt mortalität zu D28	362 <sup>b</sup>	87 (24,0)	364 <sup>b</sup>	92 (25,3)	0,95 [0,74; 1,22]	0,686
Subgruppe: Diagnose / Krankheitsschwere (vHAP)	99 <sup>b</sup>	24 (24,2)	108 <sup>b</sup>	40 (37,0)	0,65 [0,43; 1,00]	0,051
Subgruppe: Versagen einer vorrangigen antibiotischen Behandlung für die VNP (Ja)	53 <sup>b</sup>	12 (22,6)	40 <sup>b</sup>	18 (45,0)	0,50 [0,27; 0,92]	0,026
<b>Morbidität</b>						
Klinisches Ansprechen zu TOC (Heilung)	362 <sup>b</sup>	197 (54,4)	364 <sup>b</sup>	194 (53,3)	1,02 [0,89; 1,17]	0,771
Mikrobiologisches Ansprechen zu TOC	115 <sup>c</sup>	81 (70,4)	118 <sup>c</sup>	74 (62,7)	1,11 [0,92; 1,33]	0,270
Superinfektion	264 <sup>d</sup>	54 (20,5)	247 <sup>d</sup>	51 (20,6)	1,03 [0,73; 1,46]	0,856
Neue Infektion	264 <sup>d</sup>	26 (9,8)	247 <sup>d</sup>	16 (6,5)	1,54 [0,85; 2,81]	0,155
<b>Nebenwirkungen</b>						
Unerwünschtes Ereignis gesamt	361 <sup>e</sup>	310 (85,9)	359 <sup>e</sup>	299 (83,3)	1,03 [0,97; 1,10]	0,335
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	361 <sup>e</sup>	152 (42,1)	359 <sup>e</sup>	129 (35,9)	1,18 [0,99; 1,41]	0,070
Schwere unerwünschte Ereignisse	361 <sup>e</sup>	143 (39,6)	359 <sup>e</sup>	136 (37,9)	1,05 [0,87; 1,26]	0,613
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	361 <sup>e</sup>	37 (10,2)	359 <sup>e</sup>	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: Mikrobiologische 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 <math>\leq 1\%</math> oder <math>\geq 99\%</math> in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Diagnose (VAP, vHAP) und Alter (<math>&lt;65</math>, <math>\geq 65</math>)</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 (siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.1.3.2)</p> <p>KI: Konfidenzintervall; D28: Tag 28; TOC: Test-of-Cure; vHAP: Ventilated Hospital-Acquired Pneumonia (beatmungspflichtige, im Krankenhaus erworbene Pneumonie); VNP: Ventilated Nosocomial Pneumonia (beatmungsassoziierte nosokomiale Pneumonie); ITT: Intention to Treat Population; ME: Mikrobiologisch Evaluierbar; mITT: Mikrobiologische Intention to Treat; VAP: Ventilator Associated Pneumonia (beatmungsassoziierte Pneumonie)</p>						

## Gesamtmortalität

Primärer Endpunkt der Studie PN008 für die Zulassung bei der EMA war die Gesamtmortalität zum Zeitpunkt D28 (ITT-Population). Innerhalb der ITT-Population ergab sich hierbei kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem (RR: 0,95; 95 %-KI: [0,74; 1,22];  $p = 0,686$ ). Hinsichtlich der Mortalität zeigt Ceftolozan/Tazobactam folglich gleichwertige Ergebnisse gegenüber Meropenem. 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 einer weiteren Analyse auf Basis einer erweiterten mITT-Population, bei der nur diejenigen Patienten eingeschlossen wurden, die zu Baseline sowohl gegenüber Ceftolozan/Tazobactam als auch gegenüber Meropenem empfindlich waren, lag der Anteil an verstorbenen Patienten zum Zeitpunkt D28 in der Ceftolozan/Tazobactam-Gruppe bei 16,7 % (36/216), in der Meropenem-Gruppe bei 26,3 % (55/209) (ARD [95 %-KI]: 8,4 [0,57; 16,23]).

In den Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt D28 (ITT-Population) zeigten sich potenzielle Effektmodifikationen hinsichtlich der Diagnose (VAP vs. vHAP), welche auch Stratifizierungsfaktor in der Studie PN008 war, und dem Versagen einer vorangegangenen antibiotischen Behandlung für die VNP (ja vs. nein).

- Positiver Interaktionstest ( $p = 0,031$ ) bei der Subgruppe Diagnose/ Krankheitsschwere:
  - VAP: (RR: 1,18; 95 %-KI: [0,85; 1,63];  $p = 0,319$ )
  - **vHAP:**
    - Dossieranalyse: (RR: 0,65; 95 %-KI: [0,43; 1,00];  $p = 0,051$ )
    - FDA-Analyse: (RD: 12,8; 95 %-KI: [0,18; 24,75])
  
- Positiver Interaktionstest ( $p = 0,028$ ) bei der Subgruppe Versagen einer vorangegangenen antibiotischen Behandlung für die VNP:
  - **Ja:** (RR: 0,50; 95 %-KI: [0,27; 0,92];  $p = 0,026$ )
  - **Nein:** (RR: 1,06; 95 %-KI: [0,80; 1,40];  $p = 0,687$ )

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen liegen jeweils so, dass Patienten mit einer vHAP und somit mit einer höheren Krankheitsschwere im Vergleich zu den HAP-Patienten und Patienten mit Versagen einer vorangegangenen antibiotischen Behandlung für die VNP stärker von der Therapie mit Ceftolozan/Tazobactam profitieren.

### **Klinisches Ansprechen**

Primärer Endpunkt der Studie PN008 für die Zulassung bei der EMA war das Klinische Ansprechen zur TOC-Visite (ITT-Population). Bezüglich dieses Endpunkts ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem (RR: 1,02; 95 %-KI: [0,89; 1,17];  $p = 0,771$ ).

In einer weiteren Analyse auf Basis einer erweiterten mITT-Population, bei der nur diejenigen Patienten eingeschlossen wurden, die zu Baseline sowohl gegenüber Ceftolozan/Tazobactam als auch gegenüber Meropenem empfindlich waren, lag der Anteil an Patienten mit Heilung zur TOC-Visite in der Ceftolozan/Tazobactam-Gruppe bei 64,8 % (140/216), in der Meropenem-Gruppe bei 56,5 % (118/209) (ARD [95 %-KI]: 7,1 [-2,24; 16,26]).

Zur Überprüfung der Robustheit der Analyse des Endpunkts Klinisches Ansprechen wurden Nebenanalysen Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die allesamt ein konsistentes Ergebnis zur Hauptanalyse zeigten:

- Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite (mITT-Population)  
(RR: 1,05; 95 %-KI: [0,91; 1,21];  $p = 0,526$ )
- Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite (CE-Population)  
(RR: 0,98; 95 %-KI: [0,85; 1,13];  $p = 0,787$ )
- Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite (ITT-Population)  
(RR: 0,99; 95 %-KI: [0,84; 1,17];  $p = 0,919$ )
- Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite (mITT-Population)  
(RR: 1,01; 95 %-KI: [0,84; 1,21];  $p = 0,941$ )
- Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite (CE-Population)  
(RR: 1,00; 95 %-KI: [0,84; 1,20];  $p = 0,983$ )

### **Mikrobiologisches Ansprechen**

Im vorliegenden Dossier wurden auch Ergebnisse zum Endpunkt Mikrobiologisches Ansprechen dargestellt. Innerhalb der ME-Population zeigte sich beim Mikrobiologischen Ansprechen zur TOC-Visite kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem (RR: 1,11; 95 %-KI: [0,92; 1,33];  $p = 0,270$ ). Die durchgeführte Nebenanalyse auf Basis der mITT-Population war hierbei konsistent zu den Erkenntnissen auf Basis der ME-Population (RR: 1,07; 95 %-KI: [0,95; 1,19];  $p = 0,264$ ).

### **Superinfektion**

Für den Endpunkt Superinfektion zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Meropenem (RR: 1,03; 95 %-KI: [0,73; 1,46];  $p = 0,856$ ).

### Neue Infektion

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

### Nebenwirkungen

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

- UE gesamt: (RR: 1,03; 95 %-KI: [0,97; 1,10];  $p = 0,335$ )
- SUE: (RR: 1,18; 95 %-KI: [0,99; 1,41];  $p = 0,070$ )
- Schwere UE: (RR: 1,05; 95 %-KI: [0,87; 1,26];  $p = 0,613$ )
- Therapieabbrüche wegen eines UE: (RR: 0,89; 95 %-KI: [0,58; 1,35];  $p = 0,579$ )

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 (UE gesamt) Untersuchungen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Meropenem.

- UE gesamt: SOC Untersuchungen  
RR: 1,39; 95 %-KI: [1,00; 1,92];  $p = 0,049$

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend.					

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-83: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Nicht zutreffend.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-86: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-87: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-88: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
	Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-89: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
	Nicht zutreffend.			

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

**4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

**4.3.2.3 Weitere Untersuchungen**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

**4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen**

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.3.1 und 4.3.3.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

**4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen**

Tabelle 4-90: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme <sup>a</sup>
Seifert, 2018 (48)	nein	ja	abgeschlossen	Dauer der Probensammlung: 09/2014 - 04/2015	Ceftolozan/Tazobactam Amikacin Amoxicillin/Clavulansäure Cefepim Ceftazidim Ceftolozan

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme <sup>a</sup>
					Ceftriaxon Ciprofloxacin Colistin Doripenem Ertapenem Fosfomycin Levofloxacin Meropenem Piperacillin/Tazobactam Tobramycin
Kresken, 2019 (49)	nein	ja	abgeschlossen	Dauer der Probensammlung: 1/2016 – 04/2017	Ceftolozan/Tazobactam Amikacin Amoxicillin/Clavulansäure Cefepim Ceftazidim Ceftolozan Ceftriaxon Ciprofloxacin Colistin Ertapenem Fosfomycin Imipenem/Cilastatin Levofloxacin Meropenem Piperacillin/Tazobactam Tigecyclin Tobramycin
a: Untersuchte Antibiotika in vitro					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-90 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

In Tabelle 4-90 sind nur die Studien aufgeführt, die für die Beantwortung der zusätzlichen Fragestellung relevant sind. Hierzu zählen Studien die gezielt zur Untersuchung der in-vitro-Aktivität in Deutschland durchgeführt wurden. Für die Beurteilung der Resistenzsituation in Deutschland ist eine breite geografische Verteilung der Zentren in Deutschland von hoher Relevanz. Tabelle 4-90 umfasst folglich nur Studien, die deutsche Isolate von mehreren Zentren und in ausreichendem Umfang berichten. Weitere Untersuchungen zur Beantwortung der allgemeinen Fragestellung, also alle Studien im Anwendungsgebiet, die nicht in

Abschnitt 4.3.1.1.1 aufgeführt sind, werden nicht berücksichtigt. Der Stand der Information ist der 21.01.2020.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-90 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-91: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Seifert, 2018	Für die Beantwortung der Fragestellung liegen umfangreichere und aktuellere Daten aus der Publikation Kresken, 2019 vor.

Bei der Studie von Seifert, 2018 handelt es sich um einen historischen Vorläufer der im Dossier dargestellten Studie mit Daten aus dem Zeitraum September 2014 bis April 2015 (48). In dieser Studie wurden an zehn Zentren in Deutschland insgesamt 1.299 klinische Isolate untersucht. Die aktuellere Studie von Kresken, 2019 beruht auf Daten aus dem Zeitraum zwischen Januar 2016 und April 2017 (49). Hierbei wurde sowohl die Anzahl der Zentren ( $n = 20$ ), als auch die Anzahl der Isolate ( $n = 2.571$ ) erhöht, um neben einer aktuelleren auch eine breitere Datenbasis zu berücksichtigen. Aufgrund der sich über die Jahre verändernden Resistenzsituation in Deutschland, wird für die Beantwortung der Fragestellung auf die aktuellsten Daten zurückgegriffen, um die lokale Resistenzsituation im deutschen Versorgungskontext bestmöglich abzubilden.

#### **4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 02.01.2020 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (CENTRAL und CDSR) auf der OVID-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ceftolozan/Tazobactam ergab insgesamt 1287 Treffer (Abbildung 6). Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 346) wurden die verbleibenden 941 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-12) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden 792 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 149 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Alle diese Publikationen wurden anhand des Volltextes als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die Studie Seifert, 2018 wurde als relevant für die vorliegende Fragestellung eingestuft, wurde jedoch ausgeschlossen, da mit der Studie von Kresken, 2019 umfangreichere und aktuellere Daten vorliegen (siehe oben). Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-A im Unterabschnitt 4-A4 angegeben. Die ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C im Unterabschnitt 4-C4 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

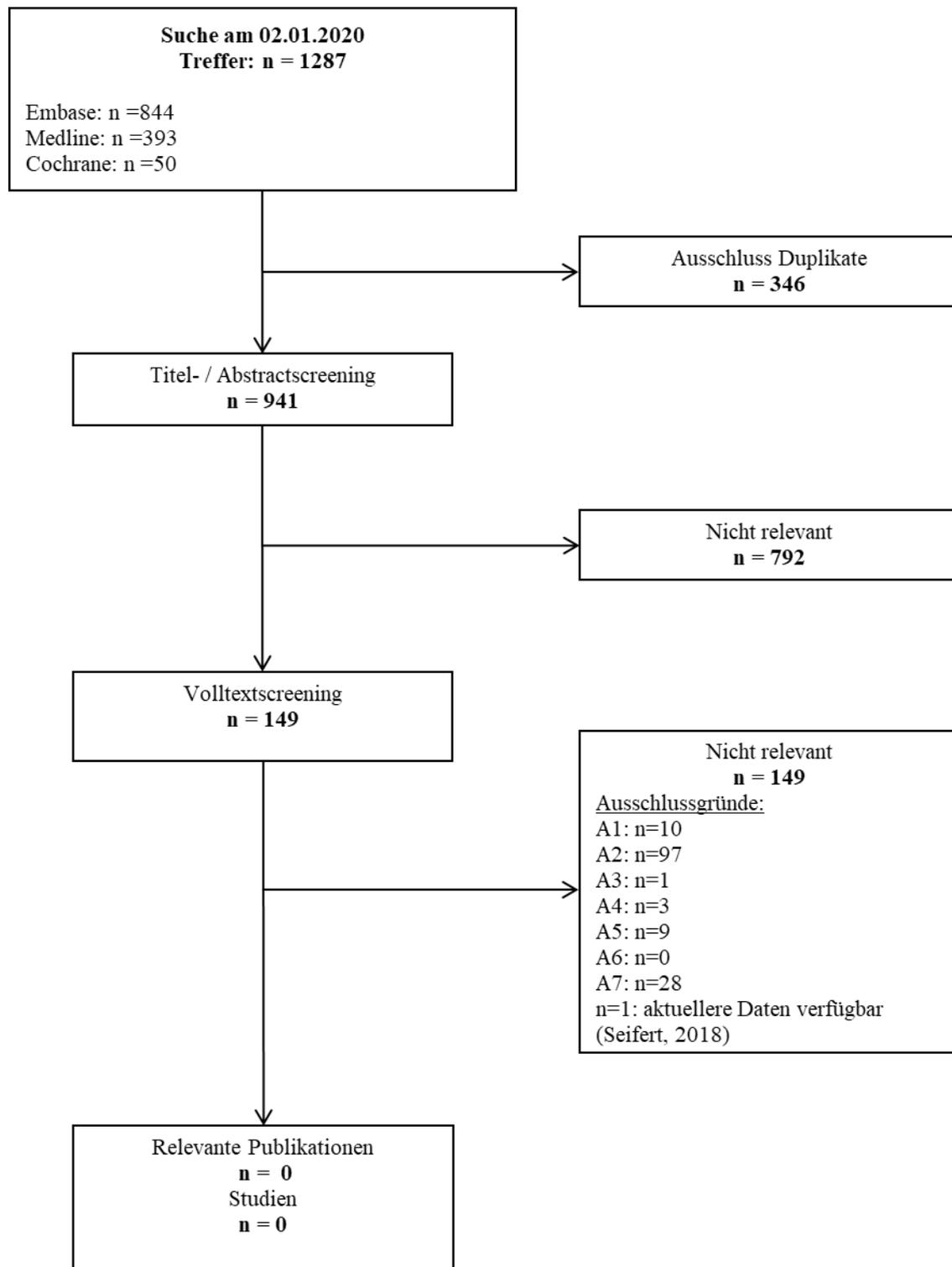


Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-90) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Die Suche erfolgte am 02.01.2020 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschlusskriterien in Tabelle 4-6 in Abschnitt 4.2.2 auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde keine relevante Studie identifiziert. Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-B im Unterabschnitt 4-B4 angegeben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D im Unterabschnitt 4-D4 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Tabelle 4-92: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-92 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-92 ist der 02.01.2020.

#### 4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool - weitere Untersuchungen

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich

zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-93: Studienpool – weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>In-vitro-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>						
Kresken, 2019	nein	ja	ja	ja <sup>d</sup> (49)	nein	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Es handelt sich hierbei um eine Investigator Initiated Study zur Untersuchung der in-vitro-Wirksamkeit. Ein Studienbericht gemäß ICH E3 liegt folglich nicht vor.</p> <p>ICH E3: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use Topic E 3 (Structure and Content of Clinical Study Reports)</p>						

Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine in-vitro-Studie identifiziert, die sich für die Beantwortung der zusätzlichen Fragestellung eignet (49).

#### **4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

*Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

##### **4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-94: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>Population</b>	<b>Interventionen</b>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
Kresken, 2019	In-vitro Untersuchung mit klinischen Isolaten	Gramnegative klinische Isolate aus hospitalisierten Patienten	Prüfintervention: Ceftolozan/Tazobactam Vergleichsintervention: Erregerabhängig (siehe Tabelle 4-95)	20 Zentren in Deutschland 1/2016 – 04/2017	Messung der MHK und Bestimmung der Suszeptibilität
MHK: Minimale Hemmkonzentration					

Tabelle 4-95: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen

<b>Studie</b>	<b>Ceftolozan/Tazobactam</b>	<b>zVT<sup>a</sup></b>	<b>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</b>
Kresken, 2019	Ceftolozan/Tazobactam	Ceftazidim Cefepim Imipenem/Cilastatin (Wirkstoffkombination) Meropenem Piperacillin/Tazobactam	Zur Bestimmung der MHK wurden im Testansatz Konzentrationsspannen der jeweiligen Antibiotika untersucht. Für Tazobactam betrug die Konzentration konstant 4 mg/l.
<p>a: Diese Tabelle stellt nur die im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten zVT dar. Daneben wurden noch weitere Antibiotika getestet, die in anderen Anwendungsgebieten von Ceftolozan/Tazobactam relevant sind (49). Neben den hier genannten Antibiotika kommt zudem Ceftazidim/Avibactam im vorliegenden Anwendungsgebiet als zVT infrage. Ceftazidim/Avibactam stand jedoch für die Studie nicht zur Verfügung. MHK: Minimale Hemmkonzentration; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Tabelle 4-96: Charakterisierung der Studienpopulation nach Zentrum – weitere Untersuchungen

Zentrum	Anzahl an Isolaten, n (%)
Aachen	130 (5,1)
Augsburg	130 (5,1)
Berlin	130 (5,1)
Bochum	129 (5,0)
Bonn	130 (5,1)
Chemnitz	130 (5,1)
Dresden	109 (4,2)
Gießen	130 (5,1)
Göttingen	130 (5,1)
Hamburg	130 (5,1)
Heidelberg	130 (5,1)
Homburg/Saar	130 (5,1)
Kassel	130 (5,1)
Köln	130 (5,1)
Leipzig	130 (5,1)
Lübeck	129 (5,0)
München	130 (5,1)
Regensburg	130 (5,1)
Stuttgart	124 (4,8)
Würzburg	130 (5,1)
<b>Gesamt</b>	<b>2.571 (100)</b>
Quelle: 49	

Tabelle 4-97: Charakterisierung der Studienpopulation nach Station – weitere Untersuchungen

Station	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> n (%)	Enterobacterales n (%)	Gesamt n (%)
Intensivstation	337 (34,2)	496 (31,3)	833 (32,4)
Intermediate Care Station	47 (4,8)	74 (4,7)	121 (4,7)
Normalstation	592 (60,1)	995 (62,7)	1.587 (61,7)
Unbekannt	9 (0,9)	21 (1,3)	30 (1,2)
<b>Gesamt</b>	<b>985 (100)</b>	<b>1.586 (100)</b>	<b>2.571 (100)</b>
Quelle: 49			

Tabelle 4-98: Charakterisierung der Studienpopulation nach Erreger – weitere Untersuchungen

Erreger	Anzahl getesteter Isolate (%)
Pseudomonas aeruginosa	985 (38,3)
Enterobacterales	
Escherichia coli	403 (15,7)
Klebsiella pneumonia	422 (16,4)
Klebsiella oxytoca	169 (6,6)
Proteus mirabilis	114 (4,4)
Proteus vulgaris	26 (1,0)
Serratia marcescens	101 (3,9)
Morganella morganii	44 (1,7)
Klebsiella aerogenes	50 (1,9)
Enterobacter cloacae	128 (5,0)
Citrobacter freundii	41 (1,6)
Citrobacter koseri	51 (2,0)
Seltene Enterobacterales Spezies	37 (1,4)
<b>Gesamt</b>	<b>2.571 (100)</b>
Quelle: 49	

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

### **Beschreibung der in-vitro-Studie**

An der Untersuchung waren 20 über Deutschland verteilte Zentren beteiligt. Es nahmen medizinische Labore von Normalstationen, Intensivstationen und Intermediate Care Stationen an der Untersuchung teil. Die klinischen Isolate wurden im Rahmen des Routinebetriebs im Zeitraum von Januar 2016 bis April 2017 gesammelt. Jedes Labor wurde gebeten, 130 Isolate hospitalisierter Patienten mit Blutbahninfektionen, Infektionen der unteren Atemwege, intraabdominellen Infektionen (IAI) oder Harnwegsinfektionen (HWI) zur Verfügung zu stellen, wobei die Anteile der jeweiligen Erreger vorgegeben waren, um zu gewährleisten, dass auch seltene Erreger im Rahmen der Studie untersucht werden können. Die Isolate mussten aus dem Blut, einer Atemwegsprobe (wie BAL, Sputum oder Bronchialsekret), einer intraabdominalen Probe (wie Peritonealflüssigkeit oder einer während eines chirurgischen Eingriffs entnommenen Probe) oder einer Urinprobe gewonnen werden. Die Speziesidentifizierung erfolgte zunächst am Zentrum unter den jeweiligen Standardlaborbedingungen.

Dokumentiert wurden das Isolierungsdatum, die Art des Untersuchungsmaterials sowie Genus und Spezies der isolierten Erreger. Patientenbezogene Daten umfassten Alter und Geschlecht, Erkrankung, Fachabteilung und Art der Klinik. Alle patientenbezogenen Daten wurden in pseudonymisierter Form erfasst. Die Isolate wurden bis zum Ende des Sammlungszeitraums an der Klinik aufbewahrt. Die Speziesidentifizierung sowie die Ermittlung der Erregersensibilität erfolgte zentral unter standardisierten Bedingungen in einem Referenzlabor (Antiinfectives Intelligence GmbH, Rheinbach, Deutschland) im Jahr 2019.

Für die Beurteilung der Sensibilität der Isolate wurden Ceftolozan/Tazobactam sowie die für das vorliegende Anwendungsgebiet infrage kommenden Vergleichstherapien (siehe Tabelle 4-95) getestet.

Die Empfindlichkeitsmessung erfolgte über die Mikrodilutionsmethode mit Mueller-Hinton-Bouillon gemäß ISO 20776-1 in kommerziellen Mikrotiterplatten. Als Kontrollkulturen dienten *E. coli* American Type Culture Collection (ATCC®)25922 und *P. aeruginosa* ATCC® 27853. Die Einstufung der gemessenen MHK in sensibel, sensibel bei erhöhter Exposition oder resistent gegenüber einem Antibiotikum erfolgte anhand der für die aktive Substanz geltenden EUCAST Grenzwerte Version 10.0 (siehe Tabelle 4-99).

Tabelle 4-99: EUCAST Grenzwerte (Version 10.0)

Antibiotikum	Spezies	MHK (mg/l)		
		S	I	R
Cefepim	Enterobacterales	≤ 1	> 1-≤ 4	> 4
Cefepim	Pseudomonas aeruginosa	≤ 0,001	> 0,001-≤ 8	> 8
Ceftazidim	Enterobacterales	≤ 1	> 1-≤ 4	> 4
Ceftazidim	Pseudomonas aeruginosa	≤ 0,001	> 0,001-≤ 8	> 8
Ceftolozan/Tazobactam <sup>a</sup>	Enterobacterales	≤ 2	-	> 2
Ceftolozan/Tazobactam <sup>a</sup>	Pseudomonas aeruginosa	≤ 4	-	> 4
Imipenem/Cilastatin	Enterobacterales (ohne Morganella morganii, Proteus spp.)	≤ 2	> 2-≤ 4	> 4
Imipenem/Cilastatin	Morganella morganii, Proteus spp.	≤ 0,125	> 2-≤ 4	> 4
Imipenem/Cilastatin	Pseudomonas aeruginosa	≤ 0,001	> 0,001-≤ 4	> 4
Meropenem	Enterobacterales, Pseudomonas aeruginosa	≤ 2	> 2-≤ 8	> 8
Piperacillin/Tazobactam <sup>a</sup>	Enterobacterales	≤ 8	> 8-≤ 16	> 16
Piperacillin/Tazobactam <sup>a</sup>	Pseudomonas aeruginosa	≤ 0,001	> 0,001-≤ 16	> 16

a: Testkonzentration betrug für Tazobactam konstant 4 mg/l.  
 In der mit diesem Dossier eingereichten Fachinformation für Ceftolozan/Tazobactam werden abweichende Grenzwert für das Vorliegen einer Resistenz angegeben. Die Angaben in der Fachinformation werden derzeit überarbeitet und an die aktuellen Grenzwerte der EUCAST, die am 01.01.2020 veröffentlicht wurden, angepasst.  
 EUCAST: European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing; I: Sensibel bei erhöhter Exposition; MHK: Minimale Hemmkonzentration; R: Resistent; S: Sensibel  
 Quelle: 13

Von 17 der 20 teilnehmenden Labore wurden jeweils 130 Isolate gesammelt. Die verbleibenden drei Zentren stellten 129, 124 bzw. 109 Isolate zur Verfügung (siehe Tabelle 4-96). Insgesamt wurden 2.571 Bakterienstämme in die Untersuchung eingeschlossen. Von diesen waren 985 (38,3 %) P. aeruginosa Stämme, bei den verbleibenden Spezies handelte es sich um Spezies der Ordnung Enterobacterales (siehe Tabelle 4-98).

Der Anteil an Isolaten von Patienten mit im Krankenhaus erworbenen bzw. ambulanten Infektionen war mit 28 % bzw. 27 % in etwa gleich verteilt (für etwa 45 % der Isolate lagen keine Informationen über die Infektionsquelle vor). Der Großteil der Isolate stammte von Patienten auf der Normalstation (61,7 %), gefolgt von Patienten auf der Intensivstation (32,4 %) (siehe Tabelle 4-96). Die Isolate stammten am häufigsten aus Abteilungen der Inneren Medizin (33,8 % der Isolate) und Chirurgie (23,1 % der Isolate). Weitere Fachabteilungen waren Hämatologie/Onkologie, Innere Medizin, Neurologie, Pneumologie, Chirurgie und Urologie, Weitere (jeweils unter 10 % der Isolate).

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Hinsichtlich der Verbreitung resistenter Erreger zeigen sich erhebliche geografische Unterschiede. Die Unterschiede im Resistenzspektrum finden sich nicht nur im weltweiten oder europäischen Vergleich, sondern auch auf nationaler und regionaler Ebene. Die im vorliegenden Dossier dargestellte in-vitro-Untersuchung wurde an 20 Zentren in zehn Bundesländern Deutschlands durchgeführt. Aufgrund der breiten geografischen Verteilung der teilnehmenden Zentren sowie der verschiedenen teilnehmenden Fachgebiete der die Labore versorgenden Krankenhäuser kann davon ausgegangen werden, dass die hier dargestellte Studie ein repräsentatives Abbild der Resistenzsituation in Deutschland darstellt. Trotz der steigenden Prävalenz von multiresistenten gramnegativen Erregern (MRGN) in den Jahren 2001-2005 in Deutschland, sind die Resistenzraten gegenüber den verschiedenen Antibiotika in jüngerer Zeit stabil geblieben. Der Anteil von Isolaten mit dem ESBL-Phänotyp betrug im Jahr 2016 bei *E. coli* 20,4 % (2010: 17,4 %; 2013: 14,9 %), der Anteil von *P. aeruginosa* Isolaten mit Resistenz oder Sensibilität bei erhöhter Exposition gegenüber Meropenem 18,4 % (2010: 19,9 %; 2013: 18,1 %) (50, 51).

#### 4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-100: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Kresken, 2019	-	nein	-	-	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der in-vitro-Untersuchung handelt es sich um ein direkt vergleichendes, verbundenes Experiment, das so angelegt ist, dass der Unterschied zwischen den Interventionsgruppen nur auf die geprüfte Intervention zurückgeführt werden kann. Grundsätzlich kann hier daher nicht von hoch verzerrten Ergebnissen ausgegangen werden. Unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Bewertung von Antibiotika und der Durchführung der Untersuchung unter

anerkannten Standards an einem Referenzlabor, lässt die Studie aussagekräftige Nachweise zum Zusatznutzen des Arzneimittels zu.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1 Suszeptibilität – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-101: Operationalisierung der Suszeptibilität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Kresken, 2019	<p>Für die in-vitro-Untersuchung wurden klinische Isolate von hospitalisierten Patienten mit Blutstrominfektionen, Infektionen der unteren Atemwege, IAI oder HWI gesammelt. Als Ursprung der Isolate wurden Blut, Atemwegsproben (z. B. BAL, Sputum oder Bronchialsekret), intraabdominale Proben (z. B. Peritonealflüssigkeit oder eine während eines chirurgischen Eingriffs entnommene Probe) oder Urinproben verwendet.</p> <p>Wiederholte Isolierungen desselben Bakterienstammes von einem Patienten wurden nicht berücksichtigt. Insgesamt durften nicht mehr als 30 % der Isolate desselben Ursprungs sein. Zudem durften nicht alle Isolate aus demselben Infektionsherd stammen. Sputumproben durften nicht mehr als 50 % aller aus den Atemwegen gewonnenen Isolate ausmachen. Die klinischen Isolate wurden an ein Referenzlabor zur Überprüfung der Speziesidentifikation (über Massenspektrometrie) und zur Testung der Suszeptibilität gesendet.</p> <p>Die MHK wurden am Referenzlabor mittels Mikrodilution gemäß ISO 20776-1 bestimmt. Die Einstufung der gemessenen MHK in S, I oder R gegenüber einem Antibiotikum erfolgte anhand der für die aktive Substanz geltenden EUCAST Grenzwerte Version 10.0 (siehe Tabelle 4-99). Die EUCAST Kategorien können wie folgt interpretiert werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• S: Erreger ist sensibel gegenüber dem Test-Antibiotikum bei normaler Exposition. Ein Therapieerfolg bei Verwendung der Standarddosis in der üblichen Darreichungsform ist anzunehmen.</li> <li>• I: Erreger ist sensibel gegenüber dem Test-Antibiotikum bei erhöhter Exposition. Ein Therapieerfolg ist bei Erhöhung der Dosierung/geänderter Verabreichungsform oder durch Konzentrierung am Infektionsort zu erwarten.</li> <li>• R: Erreger ist resistent gegen das Test-Antibiotikum. Auch bei erhöhter Exposition ist kein Therapieerfolg zu erwarten.</li> </ul>
<p>BAL: Bronchoalveoläre Lavage; EUCAST: European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing; HWI: Harnwegsinfektion; I: Sensibel bei erhöhter Exposition; IAI: Intraabdominelle Infektion; ISO: Internationale Organisation für Normung; MHK: Minimale Hemmkonzentration; R: Resistent; S: Sensibel</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Suszeptibilität – Weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Kresken, 2019	niedrig	nein	nein	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität sind, neben klinischen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit beim Menschen, Bestandteil der Anforderungen der Zulassungsbehörden an neue Antibiotika. Die Erregersensibilität wurde über die Messung der MHK nach standardisierten Verfahren an einem Referenzlabor bestimmt. Die Einstufung der gemessenen MHK in S, I oder R gegenüber einem Antibiotikum erfolgte anhand der für die aktive Substanz geltenden international gültigen aktuellen EUCAST Grenzwerte (Version 10.0). Aufgrund der standardisierten Erfassung des Endpunkts ist von einem geringen Verzerrungspotenzial auszugehen.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Eine antibiotische Therapie erfolgt grundsätzlich erregerspezifisch. Die Darstellung der in-vitro-Wirksamkeit 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 (siehe auch Abschnitt 4.2.1) und bei denen im vorliegenden Anwendungsgebiet der Einsatz von Ceftolozan/Tazobactam durch die Leitlinien empfohlen wird (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.2.). 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 3MRGN-Enterobacterales, die häufig Bildner von ESBL-Enzymen sind. In dieser Patientenpopulation besteht ein sehr hoher therapeutischer 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, 4MRGN, Carbapenem-resistente *P. aeruginosa* sowie ESBL-bildende Enterobacterales ein Problem dar. Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der

Empfindlichkeitsmessung für die einzelnen Erreger deskriptiv dargestellt; im Anschluss folgen die Ergebnisse zusammengefasst nach Gruppen von MRE, deren Bekämpfung in Deutschland die höchste Priorität zukommt.

## Ergebnisse pro Erreger

### *Pseudomonas aeruginosa*

Tabelle 4-103: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (*P. aeruginosa*)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 985)	Ceftolozan/Tazobactam	96,4	-	3,6
	Cefepim	-	85,6	14,4
	Ceftazidim	-	84,5	15,5
	Imipenem/Cilastatin	-	76,1	23,9
	Meropenem	73,1	14,5	12,4
	Piperacillin/Tazobactam	-	84,6	15,4

I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel

Insgesamt wurden 985 *P. aeruginosa* Isolate untersucht. Die Resistenzrate gegenüber Ceftolozan/Tazobactam war mit 3,6 % im Vergleich zu allen im vorliegenden Anwendungsgebiet untersuchten Antibiotika am niedrigsten. Gegenüber Ceftazidim, den Carbapenemen und Piperacillin/Tazobactam lagen die Resistenzraten bei über 10 % (siehe Tabelle 4-103).

Tabelle 4-104: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (Meropenem-resistente *P. aeruginosa*)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 122)	Ceftolozan/Tazobactam	77,0	-	23,0
	Cefepim	-	40,2	59,8
	Ceftazidim	-	47,5	52,5
	Imipenem/Cilastatin	-	9,8	90,2
	Piperacillin/Tazobactam	45,1	-	54,9

I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel

Auch bei Betrachtung der Resistenzraten Meropenem-resistenter *P. aeruginosa* Isolate (n = 122) wurde gegenüber Ceftolozan/Tazobactam die niedrigste Resistenzrate unter allen untersuchten Antibiotika beobachtet. Gegenüber Ceftolozan/Tazobactam waren 23,0 % der Meropenem-resistenten *P. aeruginosa* Isolate resistent, wohingegen die Resistenzraten gegenüber Ceftazidim, Cefepim, Imipenem/Cilastatin und Piperacillin/Tazobactam bei über 50 % lagen (siehe Tabelle 4-104).

Tabelle 4-105: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (3MRGN *P. aeruginosa*)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 108)	Ceftolozan/Tazobactam	98,1	-	1,9
	Cefepim	-	63,9	36,1
	Ceftazidim	-	60,2	39,8
	Imipenem/Cilastatin	-	20,4	79,6
	Meropenem	18,5	38,0	43,5
	Piperacillin/Tazobactam	-	60,2	39,8

I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel

Bei Betrachtung der Resistenzraten der 3MRGN *P. aeruginosa* Isolate (n = 108) waren die Unterschiede zwischen den Therapien besonders deutlich. Gegenüber Ceftolozan/Tazobactam lag die Resistenzrate bei 1,9 %, wobei die Resistenzraten bei allen anderen untersuchten Antibiotika bei über 36,1 % lagen (siehe Tabelle 4-105).

Tabelle 4-106: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (4MRGN *P. aeruginosa*)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 72)	Ceftolozan/Tazobactam	56,9	-	43,1
	Cefepim	-	9,7	90,3
	Ceftazidim	-	0,0	100,0
	Imipenem/Cilastatin	-	1,4	98,6
	Meropenem	0,0	27,8	72,2
	Piperacillin/Tazobactam	-	11,1	88,9

I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel

Auch bei Betrachtung der Resistenzraten der 4MRGN *P. aeruginosa* Isolate (n = 72) wurde gegenüber Ceftolozan/Tazobactam die niedrigste Resistenzrate unter allen untersuchten Antibiotika beobachtet. Gegenüber Ceftolozan/Tazobactam waren 43,1 % der 4MRGN *P. aeruginosa* Isolate resistent, wohingegen die Resistenzraten gegenüber Ceftazidim, Cefepim, Meropenem, Imipenem/Cilastatin und Piperacillin/Tazobactam bei über 70 % lagen (siehe Tabelle 4-106).

**Enterobacterales*****Enterobacterales (Gesamt)***

Tabelle 4-107: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (Enterobacterales gesamt)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 1.586)	Ceftolozan/Tazobactam	95,5	-	4,5
	Cefepim	88,7	3,3	7,9
	Ceftazidim	83,5	4,0	12,4
	Imipenem/Cilastatin	98,7	0,9	0,4
	Meropenem	99,4	0,1	0,5
	Piperacillin/Tazobactam	90,0	2,1	7,9

I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel

Insgesamt wurden 1.586 Enterobacterales Isolate untersucht. Die Resistenzrate gegenüber Ceftolozan/Tazobactam lag bei 4,5 %. Höhere Resistenzraten wurden gegenüber Cefepim, Ceftazidim und Piperacillin/Tazobactam beobachtet. Die niedrigsten Resistenzraten zeigten sich gegenüber den Carbapenemen (siehe Tabelle 4-110).

***Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen drei der vier Antibiotikagruppen – Enterobacterales***

Tabelle 4-108: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (3MRGN Enterobacterales)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 88)	Ceftolozan/Tazobactam	84,1	-	15,9
	Cefepim	8,0	9,1	83,0
	Ceftazidim	0,0	0,0	100,0
	Imipenem/Cilastatin	97,7	2,3	0,0
	Meropenem	98,9	1,1	0,0
	Piperacillin/Tazobactam	70,5	8,0	21,6

I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel

Bei Betrachtung der Resistenzraten der 3MRGN Enterobacterales Isolate (n = 88) lag die Resistenzrate gegenüber Ceftolozan/Tazobactam bei 15,9 %. Keines der Isolate war resistent gegenüber den Carbapenemen. Die Resistenzraten gegenüber Piperacillin/Tazobactam, Cefepim und Cefepim lagen bei 21,6 %, 83,0 % bzw. 100,0 % (siehe Tabelle 4-108).

**Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotikagruppen – Enterobacterales**

Tabelle 4-109: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (4MRGN Enterobacterales)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 7)	Ceftolozan/Tazobactam	0,0	-	100,0
	Cefepim	0,0	0,0	100,0
	Ceftazidim	0,0	0,0	100,0
	Imipenem/Cilastatin	14,3	14,3	71,4
	Meropenem	0,0	0,0	100,0
	Piperacillin/Tazobactam	0,0	0,0	100,0

I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel

Die Resistenzraten bei 4MRGN Enterobacterales Isolaten waren insgesamt vergleichbar. Mit Ausnahme von Imipenem/Cilastatin mit einer Resistenzrate von 71,4 % waren alle Isolate gegenüber den anderen Antibiotika resistent (siehe Tabelle 4-109).

***Escherichia coli***

Tabelle 4-110: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (E. coli)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 403)	Ceftolozan/Tazobactam	100,0	-	0,0
	Cefepim	84,4	3,7	11,9
	Ceftazidim	82,9	7,4	9,7
	Imipenem/Cilastatin	100,0	0,0	0,0
	Meropenem	100,0	0,0	0,0
	Piperacillin/Tazobactam	93,5	2,0	4,5

I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel

Insgesamt wurden 403 E. coli Isolate untersucht. Keines der Isolate war resistent gegenüber Ceftolozan/Tazobactam oder den Carbapenemen. Die Resistenzraten gegenüber Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidim und Cefepim lagen bei 4,5 %, 9,7 % bzw. 11,9 % (siehe Tabelle 4-110).

Tabelle 4-111: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (E. coli mit ESBL-Phänotyp)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 67)	Ceftolozan/Tazobactam	100,0	-	0,0
	Cefepim	7,5	20,9	71,6
	Ceftazidim	3,0	43,3	53,7
	Imipenem/Cilastatin	100,0	0,0	0,0
	Meropenem	100,0	0,0	0,0
	Piperacillin/Tazobactam	86,6	4,5	9,0

I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel

Auch keines der E. coli Isolate mit ESBL-Phänotyp (n = 67) war resistent gegenüber Ceftolozan/Tazobactam oder den Carbapenemen, wohingegen die Resistenzraten gegenüber Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidim und Cefepim bei 9,0 %, 53,7 % bzw. 71,6 % lagen (siehe Tabelle 4-111).

### *Klebsiella pneumoniae*

Tabelle 4-112: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (K. pneumoniae)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 422)	Ceftolozan/Tazobactam	96,9	-	3,1
	Cefepim	84,6	0,9	14,5
	Ceftazidim	83,9	1,7	14,5
	Imipenem/Cilastatin	98,8	0,2	0,9
	Meropenem	98,3	0,2	1,4
	Piperacillin/Tazobactam	92,7	2,4	5,0

I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel

Insgesamt wurden 422 K. pneumoniae Isolate untersucht. Gegenüber Ceftolozan/Tazobactam lag die Resistenzrate bei 3,1 %. Gegenüber Ceftazidim und Cefepim lagen die Resistenzraten bei 14,5 %; die Resistenzraten gegenüber aller anderen untersuchten Antibiotika lagen bei ≤ 5 % (siehe Tabelle 4-112).

Tabelle 4-113: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (*K. pneumoniae* mit ESBL-Phänotyp)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 61)	Ceftolozan/Tazobactam	88,5	-	11,5
	Cefepim	3,3	6,6	90,2
	Ceftazidim	3,3	8,2	88,5
	Imipenem/Cilastatin	100,0	0,0	0,0
	Meropenem	98,4	1,6	0,0
	Piperacillin/Tazobactam	70,5	9,8	19,7

I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel

Bei Betrachtung der Resistenzraten von *K. pneumoniae* Isolaten mit ESBL-Phänotyp (n = 61) lag die Resistenzrate gegenüber Ceftolozan/Tazobactam bei 11,5 %. Höhere Resistenzraten wurden gegenüber Cefepim, Ceftazidim und Piperacillin/Tazobactam beobachtet. Die niedrigsten Resistenzraten zeigten sich gegenüber den Carbapenemen (siehe Tabelle 4-113).

### *Klebsiella oxytoca*

Tabelle 4-114: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (*K. oxytoca*)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 169)	Ceftolozan/Tazobactam	99,4	-	0,6
	Cefepim	95,9	3,6	0,6
	Ceftazidim	97,6	2,4	0,0
	Imipenem/Cilastatin	100,0	0,0	0,0
	Meropenem	100,0	0,0	0,0
	Piperacillin/Tazobactam	84,6	0,0	15,4

I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel

Insgesamt wurden 169 *K. oxytoca* Isolate untersucht. Mit Ausnahme von Piperacillin/Tazobactam, mit Resistenzraten von 15,4 %, lagen die Resistenzraten gegenüber allen im Anwendungsgebiet relevanten Antibiotika bei unter 1 % (siehe Tabelle 4-114).

Tabelle 4-115: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (K. oxytoca mit ESBL-Phänotyp)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 5)	Ceftolozan/Tazobactam	100,0	-	0,0
	Cefepim	0,0	100,0	0,0
	Ceftazidim	60,0	40,0	0,0
	Imipenem/Cilastatin	100,0	0,0	0,0
	Meropenem	100,0	0,0	0,0
	Piperacillin/Tazobactam	0,0	0,0	100,0

I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel

Mit Ausnahme von Piperacillin/Tazobactam, lagen die Resistenzraten gegenüber aller im Anwendungsgebiet relevanten Antibiotika bei 0,0 %. Alle Isolate waren gegenüber Piperacillin/Tazobactam resistent (siehe Tabelle 4-115).

### *Proteus mirabilis*

Tabelle 4-116: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (P. mirabilis)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 114)	Ceftolozan/Tazobactam	99,1	-	0,9
	Cefepim	99,1	0,0	0,9
	Ceftazidim	97,4	1,8	0,9
	Imipenem/Cilastatin	6,1	93,9	0,0
	Meropenem	100,0	0,0	0,0
	Piperacillin/Tazobactam	98,2	0,9	0,9

I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel

Insgesamt wurden 114 P. mirabilis Isolate untersucht. Gegenüber allen betrachteten Antibiotika lagen die Resistenzraten bei unter 1 % (siehe Tabelle 4-116).

Tabelle 4-117: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (P. mirabilis mit ESBL-Phänotyp)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 1)	Ceftolozan/Tazobactam	100,0	-	0,0
	Cefepim	0,0	0,0	100,0
	Ceftazidim	0,0	0,0	100,0
	Imipenem/Cilastatin	0,0	100,0	0,0
	Meropenem	100,0	0,0	0,0
	Piperacillin/Tazobactam	100,0	0,0	0,0

I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel

In nur einem der 114 P. mirabilis Isolate lag ein ESBL-Phänotyp vor. Dieses Isolat war mit Ausnahme von Ceftazidim und Cefepim gegenüber keinem der getesteten Antibiotika resistent (siehe Tabelle 4-117).

### *Proteus vulgaris*

Tabelle 4-118: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (P. vulgaris)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 26)	Ceftolozan/Tazobactam	100,0	-	0,0
	Cefepim	100,0	0,0	0,0
	Ceftazidim	100,0	0,0	0,0
	Imipenem/Cilastatin	0,0	100,0	0,0
	Meropenem	100,0	0,0	0,0
	Piperacillin/Tazobactam	100,0	0,0	0,0

I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel

Insgesamt wurden 26 P. vulgaris Isolate untersucht. Gegenüber keinem der betrachteten Antibiotika lag eine Resistenz vor (siehe Tabelle 4-118).

***Serratia marcescens***Tabelle 4-119: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (*S. marcescens*)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 101)	Ceftolozan/Tazobactam	92,1	-	7,9
	Cefepim	92,1	2,0	5,9
	Ceftazidim	91,1	2,0	6,9
	Imipenem/Cilastatin	98,0	0,0	2,0
	Meropenem	98,0	1,0	1,0
	Piperacillin/Tazobactam	95,0	0,0	5,0
I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel				

Es wurden insgesamt 101 *S. marcescens* Isolate untersucht. Die Resistenzraten lagen gegenüber allen untersuchten Antibiotika bei unter 10 % (siehe Tabelle 4-119).

***Morganella morganii***Tabelle 4-120: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (*M. morganii*)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 44)	Ceftolozan/Tazobactam	97,7	-	2,3
	Cefepim	90,9	4,5	4,5
	Ceftazidim	56,8	18,2	25,0
	Imipenem/Cilastatin	0,0	100,0	0,0
	Meropenem	100,0	0,0	0,0
	Piperacillin/Tazobactam	95,5	0,0	4,5
I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel				

Insgesamt wurden 44 *M. morganii* Isolate untersucht. Gegenüber Ceftazidim lag die Resistenzrate bei 25,0 %, wobei die Resistenzraten gegenüber allen anderen getesteten Antibiotika bei unter 5 % lagen.

***Klebsiella aerogenes***

Tabelle 4-121: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (K. aerogenes)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 50)	Ceftolozan/Tazobactam	80,0	-	20,0
	Cefepim	98,0	2,0	0,0
	Ceftazidim	56,0	2,0	42,0
	Imipenem/Cilastatin	100,0	0,0	0,0
	Meropenem	100,0	0,0	0,0
	Piperacillin/Tazobactam	60,0	14,0	26,0

I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel

Es wurden insgesamt 50 K. aerogenes Isolate untersucht. Die Resistenzrate gegenüber Ceftolozan/Tazobactam lag bei 20,0 %. Höhere Resistenzraten wurden gegenüber Ceftazidim (42,0 %) und Piperacillin/Tazobactam (26,0 %) beobachtet. Gegenüber Cefepim sowie den Carbapenemen war keines der Isolate resistent (siehe Tabelle 4-121).

***Enterobacter cloacae***

Tabelle 4-122: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (E. cloacae)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 128)	Ceftolozan/Tazobactam	77,3	-	22,7
	Cefepim	78,9	15,6	5,5
	Ceftazidim	60,9	5,5	33,6
	Imipenem/Cilastatin	99,2	0,8	0,0
	Meropenem	99,2	0,0	0,8
	Piperacillin/Tazobactam	71,1	4,7	24,2

I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel

Insgesamt wurden 128 E. cloacae Isolate untersucht. Die Resistenzrate gegenüber Ceftolozan/Tazobactam lag bei 22,7 %. Höhere Resistenzraten wurden gegenüber Ceftazidim (33,6 %) und Piperacillin/Tazobactam (24,2 %) beobachtet. Die niedrigsten Resistenzraten zeigten sich gegenüber Cefepim sowie den Carbapenemen (siehe Tabelle 4-122).

***Citrobacter freundii***

Tabelle 4-123: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (C. freundii)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 41)	Ceftolozan/Tazobactam	87,8	-	12,2
	Cefepim	97,6	2,4	0,0
	Ceftazidim	75,6	0,0	24,4
	Imipenem/Cilastatin	100,0	0,0	0,0
	Meropenem	100,0	0,0	0,0
	Piperacillin/Tazobactam	85,4	2,4	12,2

I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel

Es wurden insgesamt 41 C. freundii Isolate untersucht. Die Resistenzrate gegenüber Ceftolozan/Tazobactam und Piperacillin/Tazobactam lag bei 12,2 %. Gegenüber Ceftazidim lag die Resistenzrate bei 24,4 %. Keines der Isolate war resistent gegenüber Cefepim sowie den Carbapenemen (siehe Tabelle 4-123).

***Citrobacter koseri***

Tabelle 4-124: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (C. koseri)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 51)	Ceftolozan/Tazobactam	100,0	-	0,0
	Cefepim	100,0	0,0	0,0
	Ceftazidim	98,0	2,0	0,0
	Imipenem/Cilastatin	100,0	0,0	0,0
	Meropenem	100,0	0,0	0,0
	Piperacillin/Tazobactam	98,0	2,0	0,0

I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel

Insgesamt wurden 51 C. koseri Isolate untersucht, von denen keines gegenüber einem der untersuchten Antibiotika resistent war (siehe Tabelle 4-124).

**Ergebnisse für die Ableitung des Zusatznutzens**

Tabelle 4-125 fasst die Ergebnisse zu Erregern zusammen, deren Bekämpfung in Deutschland aufgrund der vorliegenden Resistenzsituation die höchste Priorität zukommt.

Tabelle 4-125: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität von Erregern mit höchster Priorität

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

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

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

g: Es wurde keine GEE berechnet

h: Es wurde keine GEE berechnet

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

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.

RD größer null stellt einen Vorteil für Ceftolozan/Tazobactam dar (d.h. die Resistenz gegenüber Ceftolozan/Tazobactam ist geringer im Vergleich zur zVT)

Erreger	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Ceftazidim	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Cefepim	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Meropenem	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Imipenem/ Cilastatin	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Piperacillin/ Tazobactam
	Risikodifferenz <sup>a</sup> [95 %-KI]				
Der Wertebereich des Konfidenzintervalls der Risikodifferenz wurde auf „, “ beschränkt					
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					

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

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.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Mit der Studie Kresken, 2019 wurde eine umfangreiche Studie vorgelegt, welche zur Beantwortung der Antibiotika-spezifischen Fragestellung herangezogen wurde.

Die Erregersensibilität wurde zentral unter standardisierten Bedingungen über die Messung der MHK gemäß ISO 20776-1 erhoben. Die Einstufung der gemessenen MHK in S, I oder R gegenüber einem Antibiotikum erfolgte über die, für den jeweiligen Erreger validierten, EUCAST Grenzwerte. Aufgrund der standardisierten Erhebung der Erregersensibilität und der

Untersuchung deutscher Isolate sind die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

#### **4.3.2.3.3 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2*

Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Schwere der Erkrankung zur Identifikation verzerrender Aspekte sind für die vorliegende Fragestellung nicht sinnvoll. Die Wirksamkeit eines Antibiotikums ist generell erregerspezifisch und abhängig vom Vorliegen von Resistenzen. Die in der in-vitro-Untersuchung betrachteten Isolate enthalten daher bereits Subpopulationen nach Erregertyp und Resistenzstatus. Auf Subgruppenanalysen nach Zentren wird aufgrund der daraus resultierenden geringen Anzahl an Isolaten verzichtet.

#### **4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

Zur Untersuchung der Antibiotika-spezifischen Fragestellung wurde die Studie von Kresken, 2019 herangezogen (49). 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. Nur diejenigen Erreger wurden getestet, gegen die die klinische Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam erwiesen ist bzw. vermutet werden kann. Die Studie wurde an 20 Zentren in über ganz Deutschland verteilten Städten durchgeführt. Die Einstufung der Wirksamkeit der Antibiotika in vitro erfolgte über die Verwendung der international gültigen EUCAST Grenzwerte.

Insgesamt wurden 2.571 Bakterienstämme in die Untersuchung eingeschlossen. Von diesen waren 985 (38,3 %) *P. aeruginosa* Stämme, bei den verbleibenden Spezies handelte es sich um Spezies der Ordnung Enterobacterales.

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, 4MRGN, Carbapenem-resistente *P. aeruginosa* sowie ESBL-bildende

Enterobacterales ein Problem dar. Der Bekämpfung dieser Gruppen von MRE kommt in Deutschland die höchste Priorität zu.

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.

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.

#### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

##### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.3 präsentierten Ergebnisse*

*die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zur zVT bei erwachsenen Patienten mit einer HAP, einschließlich VAP. Die Bewertung erfolgt einerseits auf Basis von RCT in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE. Nach 5. Kapitel § 5 Abs. 5 S. 1 der VerFO soll bei der Bewertung von Antibiotika die Resistenzsituation berücksichtigt werden. Daher werden neben klinischen Daten auch Daten zur in-vitro-Aktivität zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Auf diese Weise soll der Besonderheit der Antibiotika im Rahmen der Nutzenbewertung Rechnung getragen werden. Für diese beiden Fragestellungen werden jeweils Nachweise unterschiedlicher Evidenzstufe herangezogen.

Die Ermittlung des Zusatznutzens anhand klinischer Daten erfolgt auf Basis der Studie PN008. Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, doppelblinde und multizentrische Phase-III-Studie. Untersucht wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem bei erwachsenen Patienten mit vHAP. Für die EMA wurde als primäres Ziel die Nichtunterlegenheit von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem im Hinblick auf das Klinische Ansprechen zum Auswertungszeitpunkt TOC untersucht, für die FDA hingegen die Nichtunterlegenheit von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem im Hinblick auf die Gesamtmortalität zu Tag 28. In der Studie wiesen mehr als 80 % der Patienten mindestens einen Risikofaktor für eine Infektion mit MRE (gemäß S3- und S2k-Leitlinie) auf. 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. Gemäß aktueller S3-Leitlinie sind bei Patienten mit HAP und Verdacht auf Infektionen mit ESBL-Bildnern, Carbapeneme – wie z. B. Meropenem – Mittel der Wahl (14). Insgesamt kann für die vorliegende Studienpopulation folglich Meropenem als geeignet und damit als patientenindividuelle antibiotische Therapie angesehen werden. Mit der Studie PN008 liegt somit direkt vergleichende Evidenz gegenüber Meropenem als für diese Patienten geeignete patientenindividuelle antibiotische Therapie vor. Gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 6 der VerFO des G-BA handelt es sich bei dieser Studie um einen Nachweis der Evidenzstufe Ib (16).

Die Ermittlung des Zusatznutzens anhand in-vitro-Daten erfolgt auf Basis der Studie Kresken, 2019 (49). Für diese Studie wurden im Rahmen des Routinebetriebs in 20 deutschen Zentren klinischen Isolate gesammelt. Die Ermittlung der Erregersensibilität erfolgte zentral unter standardisierten Bedingungen gemäß ISO 20776-1 in einem Referenzlabor. Die Einstufung der Erreger in sensibel, sensibel bei erhöhter Exposition oder resistent gegenüber einem Antibiotikum erfolgte anhand der für die aktive Substanz geltenden EUCAST Grenzwerte. Getestet wurden Ceftolozan/Tazobactam sowie die für das vorliegende Anwendungsgebiet infrage kommenden Vergleichstherapien. Die VerFO des G-BA sieht eine Klassifizierung von in-vitro-Studien zu therapeutischen Methoden nicht vor. Die in-vitro-Suszeptibilität wurde über

die Messung der MHK nach standardisierten Verfahren an einem Referenzlabor bestimmt. Die Einstufung der gemessenen MHK in sensibel, sensibel bei erhöhter Exposition oder resistent gegenüber einem Antibiotikum erfolgte anhand der für die aktive Substanz geltenden international gültigen aktuellen EUCAST Grenzwerte. Aufgrund der Durchführung der Studie unter anerkannten Standards bietet die Studie eine hohe Aussagequalität. Des Weiteren stellt die hier dargestellte Studie wegen der breiten geografischen Verteilung der teilnehmenden Zentren in Deutschland, sowie der verschiedenen teilnehmenden Fachgebiete der die Labore versorgenden Krankenhäuser ein repräsentatives Abbild der Resistenzsituation in Deutschland dar. Grundlage einer Nutzenbewertung ist der Nachweis von Kausalität, wobei die unverzichtbare Bedingung für den Nachweis von Kausalität ein vergleichendes Experiment darstellt, das so angelegt sein muss, dass ein Unterschied zwischen Interventionsgruppen nur auf die geprüfte Intervention zurückgeführt werden kann (17). Bei der Studie von Kresken handelt es sich um ein direkt vergleichendes, verbundenes Experiment, bei dem die in-vitro-Aktivität des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT innerhalb eines Isolates untersucht wurde. Insgesamt verfügen die in dieser Studie vorgelegten Ergebnisse daher über eine hohe Ergebnissicherheit und eine hohe Aussagekraft, um einen Zusatznutzen von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber der zVT rechtfertigen zu können. Auf Basis der Studie Kresken, 2019 sind daher Hinweise auf einen Zusatznutzen ableitbar.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.3 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens begründet sich einerseits auf Basis von RCT in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE. Andererseits soll nach 5. Kapitel § 5 Abs. 5 S. 1 der Verfahrensordnung 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.

Bei der Entwicklung neuer Antibiotika steht nicht die Überlegenheit eines neuen Wirkstoffes gegenüber den bereits verfügbaren Therapien im Vordergrund, sondern der Nachweis der gleichwertigen Wirksamkeit und Sicherheit. Ceftolozan/Tazobactam wurde daher von der EMA auf Basis von Nichtunterlegenheitsstudien zugelassen. Die relevante Fragestellung zur Ableitung des Zusatznutzens stellt die Wirksamkeit eines Antibiotikums unter Berücksichtigung der aktuellen Resistenzsituation dar. Abbildung 7 zeigt daher das allgemeine

Vorgehen bei der Ableitung des Zusatznutzens. So wird für das vorliegende Anwendungsgebiet zunächst geprüft ob anhand der klinischen Daten mindestens eine gleichwertige Wirksamkeit und Sicherheit von Ceftolozan/Tazobactam mit Meropenem gezeigt werden kann. Ist von einer Gleichwertigkeit auszugehen wird das Ausmaß des Zusatznutzens ausschließlich anhand der Antibiotika-spezifischen Fragestellung bestimmt.

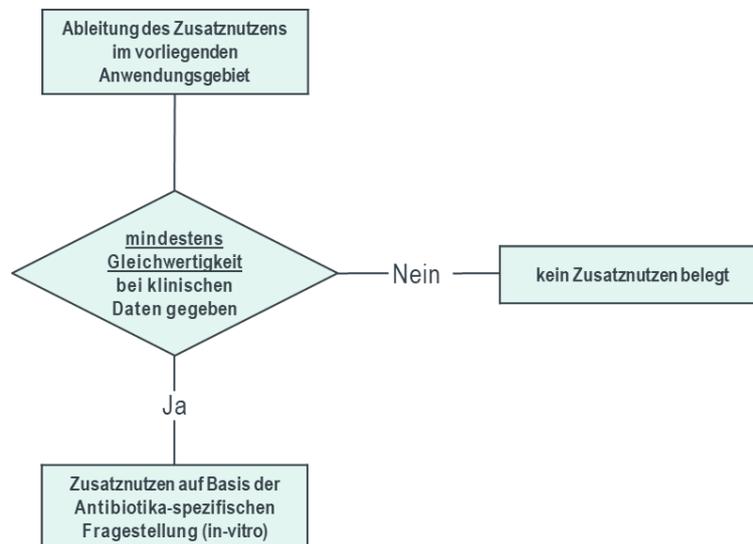


Abbildung 7: Übersicht zur Ableitung des Zusatznutzens

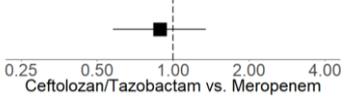
Quelle: 26

### Allgemeine Fragestellung

Um mindestens die Gleichwertigkeit von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem zu zeigen wird die Studie PN008 herangezogen. Bei der Studie PN008 handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, doppelblinde und multizentrische Phase-III-Studie. Untersucht wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem bei erwachsenen Patienten, die aufgrund einer HAP beatmet werden mussten oder erwachsene Patienten mit VAP. Für die EMA wurde als primäres Ziel die Nichtunterlegenheit von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem im Hinblick auf das Klinische Ansprechen zum Auswertungszeitpunkt TOC untersucht, für die FDA hingegen die Nichtunterlegenheit von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem im Hinblick auf die Gesamtmortalität zu Tag 28. Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Studie zusammen.

Tabelle 4-126: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber Meropenem in Bezug auf die allgemeine Fragestellung (PN008)

Endpunkt: Studie PN008 <sup>a</sup>	Effekt-schätzer [95 %-KI] p-Wert	Zusatznutzen		
		Grafische Darstellung (KI-Plot)	Fazit	
<b>Mortalität</b>				
Gesamt mortalität zu Tag 28 <sup>b</sup>	RR: 0,95 [0,74; 1,22] p = 0,686		<b>Mindestens Gleichwertigkeit gegeben</b>	
Subgruppe: Diagnose / Krankheitsschwere (vHAP) <sup>b</sup>	RR: 0,65 [0,43; 1,00] p = 0,051			
Subgruppe: Versagen einer vorrangigsten antibiotischen Behandlung für die VNP (Ja) <sup>b</sup>	RR: 0,50 [0,27; 0,92] p = 0,026			
<b>Morbidität</b>				
Klinisches Ansprechen zu TOC (Heilung) <sup>b</sup>	RR: 1,02 [0,89; 1,17] p = 0,771			
Mikrobiologisches Ansprechen zu TOC <sup>c</sup>	RR: 1,11 [0,92; 1,33] p = 0,270			
Superinfektion <sup>d</sup>	RR: 1,03 [0,73; 1,46] p = 0,856			
Neue Infektion <sup>d</sup>	RR: 1,54 [0,85; 2,81] p = 0,155			
<b>Nebenwirkungen</b>				
UE gesamt <sup>e, f</sup>	RR: 1,03 [0,97; 1,10] p = 0,335			
SUE <sup>e</sup>	RR: 1,18 [0,99; 1,41] p = 0,070			
Schwere UE <sup>e</sup>	RR: 1,05 [0,87; 1,26] p = 0,613			

Endpunkt: Studie PN008 <sup>a</sup>	Effekt-schätzer [95 %-KI] p-Wert	Zusatznutzen	
		Grafische Darstellung (KI-Plot)	Fazit
Therapieabbruch wegen UE <sup>c</sup>	RR: 0,89 [0,58; 1,35] p = 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 Population (ME)</p> <p>d: Anzahl der Patienten: Mikrobiologische Intention to Treat Population (mITT)</p> <p>e: Anzahl der Patienten: Safety Population</p> <p>f: Endpunkt nicht patientenrelevant, Darstellung erfolgt ausschließlich ergänzend. Wie das IQWiG in vorangegangenen Nutzenbewertungen anmerkte, sind in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse enthalten, welche nicht patientenrelevant sind (52, 53).</p> <p>D28: Tag 28; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention to Treat; ME: Mikrobiologisch evaluierbar; mITT: Mikrobiologische Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis(se); TOC: Test-of-Cure; UE: Unerwünschtes Ereignis); vHAP: beatmungspflichtige, im Krankenhaus erworbene Pneumonie); VNP: Beatmungsassoziierte nosokomiale 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). Hinsichtlich der Mortalität zeigt Ceftolozan/Tazobactam folglich gleichwertige Ergebnisse gegenüber Meropenem.

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 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]) (37).

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: RR: 1,02; 95 %-KI: [0,89; 1,17];  $p = 0,771$ ).

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];  $p = 0,155$ ).

### ***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***

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 SUE auf (RR: 1,18; 95 %-KI: [0,99; 1,41];  $p = 0,070$ ). 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 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 PT, welche zu der SOC (UE gesamt) Untersuchungen gezählt werden, nahezu ausschließlich um Ergebnisse aus Laboruntersuchungen handelt. Im Rahmen des 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 Schwere 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.

### Antibiotika-spezifische Fragestellung

Als Basis für die Ableitung des Zusatznutzens innerhalb der zusätzlichen Antibiotika-spezifischen 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 Anwendungsgebiet zum Einsatz kommenden Antibiotika werden nachfolgend zusammengefasst.

Tabelle 4-127: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität

Erreger	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Ceftazidim	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Cefepim	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Meropenem	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Imipenem/ Cilastatin	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Piperacillin/ Tazobactam
	Risikodifferenz <sup>a</sup> [95 %-KI]				
P. aeruginosa gesamt <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	0,30 [0,19; 0,40]	0,37 [0,26; 0,48]	0,77 [0,70; 0,85] <sup>l</sup>	0,67 [0,57; 0,77]	0,32 [0,21; 0,43]
P. aeruginosa 3MRGN <sup>d</sup>	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 <sup>e</sup>	0,57 [0,45; 0,68] <sup>l</sup>	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 <sup>f</sup>	0,84 [0,76; 0,92] <sup>l</sup>	0,67 [0,53; 0,81]	-0,16 [-0,24; -0,08] <sup>l</sup>	-0,16 [-0,24; -0,08] <sup>l</sup>	0,06 [-0,01; 0,12]
Enterobacterales 4MRGN <sup>g</sup>	0,00 [-0,24; 0,24] <sup>l</sup>	0,00 [-0,24; 0,24] <sup>l</sup>	0,00 [-0,24; 0,24] <sup>l</sup>	-0,29 [-0,65; 0,08] <sup>l</sup>	0,00 [-0,24; 0,24] <sup>l</sup>

Erreger	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Ceftazidim	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Cefepim	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Meropenem	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Imipenem/ Cilastatin	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Piperacillin/ Tazobactam
	Risikodifferenz <sup>a</sup> [95 %-KI]				
E. coli ESBL <sup>h</sup>	0,54 [0,42; 0,66] <sup>l</sup>	0,72 [0,61; 0,83] <sup>l</sup>	0,00 [-0,03; 0,03] <sup>l</sup>	0,00 [-0,03; 0,03] <sup>l</sup>	0,09 [0,02; 0,16] <sup>l</sup>
K. pneumoniae ESBL <sup>i</sup>	0,77 [0,64; 0,90]	0,79 [0,66; 0,91]	-0,11 [-0,20; -0,03] <sup>l</sup>	-0,11 [-0,20; -0,03] <sup>l</sup>	0,08 [>0,00; 0,16]
K. oxytoca ESBL <sup>j</sup>	0,00 [-0,31; 0,31] <sup>l</sup>	0,00 [-0,31; 0,31] <sup>l</sup>	0,00 [-0,31; 0,31] <sup>l</sup>	0,00 [-0,31; 0,31] <sup>l</sup>	1,00 [0,69; 1,00] <sup>l</sup>
P. mirabilis ESBL <sup>k</sup>	-	-	-	-	-

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

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

g: Es wurde keine GEE berechnet

h: Es wurde keine GEE berechnet

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

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.

RD größer null stellt einen Vorteil für Ceftolozan/Tazobactam dar (d.h. die Resistenz gegenüber Ceftolozan/Tazobactam ist geringer im Vergleich zur zVT)

Der Wertebereich des Konfidenzintervalls der Risikodifferenz wurde auf „|1|“ beschränkt

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

Bei Pseudomonas aeruginosa (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.

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. Folglich kann für den Endpunkt Suszeptibilität aufgrund der bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens innerhalb der Antibiotika-spezifischen Fragestellung für Ceftolozan/Tazobactam gegenüber der zVT ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet werden.

### **Gesamtschau zur Ableitung des Zusatznutzens**

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 Arzneimitteln. 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 Nichtunterlegenheitsstudien zugelassen. Die relevante

Fragestellung zur Ableitung des Zusatznutzens stellt die Wirksamkeit eines Antibiotikums unter Berücksichtigung der aktuellen Resistenzsituation dar.

Bei Betrachtung der klinischen Ergebnisse (Allgemeine Fragestellung) zeigt sich, dass Ceftolozan/Tazobactam eine mit Meropenem 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 Anwendungsgebiet deutliche Vorteile von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber allen relevanten zVT.

Zusammenfassend wird für das vorliegende Anwendungsgebiet über beide Fragestellungen hinweg der Zusatznutzen von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zur zVT als **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** bewertet.

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-128: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit einer im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.3.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

#### **4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.3.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.3.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt eine RCT mit Ceftolozan/Tazobactam vor. Gemäß 5. Kapitel § 5 Abs. 5 der VerfO soll bei der Bewertung von Antibiotika die Resistenzsituation innerhalb des deutschen Versorgungskontexts berücksichtigt werden (16). Der G-BA hat hierzu in einem Beratungsgespräch erläutert, dass dies im Rahmen einer separaten Fragestellung erfolgen solle (1). Für die Beantwortung dieser Fragestellung wurden für das vorliegende Dossier in-vitro-Daten herangezogen.

#### **4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>14</sup>, Molenberghs 2010<sup>15</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein,

---

<sup>14</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>15</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>16</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>17</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Das mikrobiologische Ansprechen ist ein von der EMA akzeptierter Endpunkt, welcher in Studie PN008 auf Basis einer Bakterienkultur aus dem unteren Atemtrakt des Patienten bestimmt wurde. Im Beratungsgespräch am 14.09.2018 erläuterte der G-BA, dass dieser Endpunkt als patientenrelevant zu validieren ist, um in der Nutzenbewertung zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden zu können. Eine Validierung des Endpunkts Mikrobiologisches Ansprechen als Surrogat erscheint jedoch anhand der vom IQWiG vorgeschlagenen Methodik zur Validierung von Surrogatendpunkten häufig in der Realität nicht umsetzbar. Selbst bei einer breiten Suche, welche verschiedene Wirkstoffklassen

---

<sup>16</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>17</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

umfassen würde, wäre nicht eindeutig erkennbar in welche Richtung ein Vergleich gewertet werden sollte. Für die Beurteilung des Therapieerfolgs erbringt erst der mikrobiologische Nachweis für die Abwesenheit des Pathogens eine tatsächliche Gewissheit über den Therapieerfolg. Das mikrobiologische Ansprechen oder auch mikrobiologische Heilung an sich lässt folglich keinen Zweifel zu, dass es für den Patienten relevant ist.

#### **4.6 Liste der eingeschlossenen Studien**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

##### **PN008**

- Studienbericht (25)
- Studienregistereinträge (38–42)
- Publikation (37)

##### **Kresken, 2019**

- Datensatz (49)

#### 4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V, Beratungsanforderung 2019-B-134. 2019 [Data on file].
2. MSD SHARP & DOHME GmbH 2019. Fachinformation Zerbaxa® 1 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand August 2019. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de) abgerufen am: 17.01.2020.
3. Ewig S, Gatermann S. Kapitel 17: Antimikrobielle Therapie: kalkulierte und gezielte Therapie, S. 165-180, in: Ewig S. (Hrsg.), Nosokomiale Pneumonie. Berlin, Heidelberg: Springer 2017.
4. Bodmann K-F, Grabein B, Kresken M, Derendorf H, Stahlmann R, Ott SR et al. 2019. S2k-Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei erwachsenen Patienten - Update 2018: 2. aktualisierte Version, erstellt am 25. Juli 2019. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/082-006l\\_S2k\\_Parenterale\\_Antibiotika\\_2019-08.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-006l_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08.pdf) abgerufen am: 09.01.2020.
5. Kresken M 2006. PEG-Resistenzstudie 2004: Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum. Verfügbar unter: [https://www.p-e-g.org/files/content/Service/Resistenzdaten/PEG-Resistenzstudie\\_2004.pdf](https://www.p-e-g.org/files/content/Service/Resistenzdaten/PEG-Resistenzstudie_2004.pdf) abgerufen am: 10.12.2019.
6. Kresken M 2009. PEG-Resistenzstudie 2007: Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum. Verfügbar unter: [https://www.p-e-g.org/files/content/Service/Resistenzdaten/PEG-Resistenzstudie\\_2007.pdf](https://www.p-e-g.org/files/content/Service/Resistenzdaten/PEG-Resistenzstudie_2007.pdf) abgerufen am: 07.01.2020.
7. Kresken M 2013. PEG-Resistenzstudie 2010: Abschlussbericht – Teilprojekt H [Epidemiologie und Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem Hospitalbereich gegenüber Antibiotika]. Verfügbar unter: [https://www.p-e-g.org/files/content/Service/Resistenzdaten/PEG-Resistenzstudie\\_2010\\_H.pdf](https://www.p-e-g.org/files/content/Service/Resistenzdaten/PEG-Resistenzstudie_2010_H.pdf) abgerufen am: 10.12.2019.
8. Remschmidt C, Schneider S, Meyer E, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P, Schwab F 2017. Surveillance der Antibiotika-Anwendung und Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (SARI). Dtsch Arztebl; 114(50):858–65.
9. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2019. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe - Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2018. Verfügbar unter:

<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf> abgerufen am: 19.11.2019.

10. Adeolu M, Alnajar S, Naushad S, S Gupta R 2016. Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales': proposal for Enterobacterales ord. nov. divided into the families Enterobacteriaceae, Erwiniaceae fam. nov., Pectobacteriaceae fam. nov., Yersiniaceae fam. nov., Hafniaceae fam. nov., Morganellaceae fam. nov., and Budviciaceae fam. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*; 66(12):5575–99.
11. Mischnik A, Kaase M, Lübbert C, Seifert H, Kern WV 2015. Carbapenem-Resistenz bei Enterobakterien, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii*. *DMW*; 140(03):172–6.
12. World Health Organization (WHO) 2019. The 2019 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. Verfügbar unter: [https://www.who.int/medicines/news/2019/WHO\\_releases2019AWaRe\\_classification\\_antibiotics/en/](https://www.who.int/medicines/news/2019/WHO_releases2019AWaRe_classification_antibiotics/en/) abgerufen am: 10.11.2019.
13. European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 2020. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 10.0. Verfügbar unter: [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/) abgerufen am: 20.01.2020.
14. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, Deja M, Ewig S, Gastmeier P et al. 2018. Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie - Update 2017: S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V., der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., der Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V, der Deutschen Röntgengesellschaft und der Gesellschaft für Virologie. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-013l\\_S3\\_Nosokomiale\\_Pneumonie\\_Erwachsener\\_2017-11.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-013l_S3_Nosokomiale_Pneumonie_Erwachsener_2017-11.pdf) abgerufen am: 17.01.2020.
15. Wong SS-L, Wilczynski NL, Haynes RB 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*; 94(4):451–5.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 18. Juli 2019, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 18.11.2019 B2, in Kraft getreten am 19. November 2019. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/> abgerufen am: 17.01.2020.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. Allgemeine Methoden: Version 5.0 vom 10.07.2017. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html> abgerufen am: 18.12.2019.

18. Talbot GH, Das A, Cush S, Dane A, Wible M, Echols R et al. 2019. Evidence-Based Study Design for Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia. *J Infect Dis*; 219(10):1536–44.
19. Ewig S, Gatermann S. Kapitel 4: Pathogenese und Pathophysiologie, S. 23-29, in: Ewig S. (Hrsg.), Nosokomiale Pneumonie. Berlin, Heidelberg: Springer 2017.
20. Ewig S, Höffken G, Kern WV, Rohde G, Flick H, Krause R et al. 2016. Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention - Update 2016: S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie, des Kompetenznetzwerks CAPNETZ, der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie, der Österreichischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin und der Schweizerischen Gesellschaft für Pneumologie. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10.1055%2Fs-0042-101873> abgerufen am: 12.02.2020.
21. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America 2005. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *AJRCCM*; 171(4):388–416.
22. Luan Y, Sun Y, Duan S, Zhao P, Bao Z 2018. Pathogenic bacterial profile and drug resistance analysis of community-acquired pneumonia in older outpatients with fever. *J Int Med Res*; 46(11):4596–604.
23. Bickenbach J, Schöneis D, Marx G, Marx N, Lemmen S, Dreher M 2018. Impact of multidrug-resistant bacteria on outcome in patients with prolonged weaning. *BMC Pulm Med*; 18(1):141.
24. European Medicines Agency (EMA) 2019. Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections, Rev. 3: Draft. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-revision-3\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-revision-3_en.pdf) abgerufen am: 18.08.2019.
25. Cubist Pharmaceuticals I. Clinical Study Report. A Prospective, Randomized, Double-blind, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Safety and Efficacy of Intravenous Ceftolozane/tazobactam Compared with Meropenem in Adult Patients with Ventilated Nosocomial Pneumonia. 06.06.2018: A Prospective, Randomized, Double-blind, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Safety and Efficacy of Intravenous Ceftolozane/tazobactam Compared with Meropenem in Adult Patients with Ventilated Nosocomial Pneumonia [Data on file] abgerufen am: 20.12.2019.
26. MSD SHARP & DOHME GmbH. Abbildungen Modul 4A. 2020.

27. European Medicines Agency (EMA) 2011. Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-revision-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-revision-2_en.pdf) abgerufen am: 17.01.2020.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-145 Ceftolozan/Tazobactam zur Behandlung von nosokomialen Pneumonien. 31.10.2018 [Data on file].
29. The R Core Team 2019. A Language and Environment for Statistical Computing: Reference Index. Version 3.6.2 (2019-12-12). Verfügbar unter: <http://www.r-project.org/index.html> abgerufen am: 05.02.2020.
30. Ristl R 2019. mmmgee: Simultaneous Inference for Multiple Linear Contrasts in GEE Models. R package version 1.20. Verfügbar unter: <https://CRAN.R-project.org/package=mmmgee> abgerufen am: 05.02.2020.
31. Bender R, Lange S, Ziegler A 2007. Multiples Testen: Artikel Nr. 12 der Statistik-Serie in der DMW. DMW; 132 Suppl 1:e26-9.
32. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (MDS) 2004. G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. Verfügbar unter: [https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen\\_GKV/subgruppen-gutachten.pdf](https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf) abgerufen am: 18.12.2019.
33. European Medicines Agency (EMA) 2014. Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials: Draft. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf) abgerufen am: 21.01.2020.
34. European Medicines Agency (EMA) 2019. Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf) abgerufen am: 20.12.2019.
35. Cubist Pharmaceuticals I. Studienprotokoll CXA-NP-11-08 Version 5.0 (MK-7625A PN009). 2013 [Data on file] abgerufen am: 18.12.2019.
36. Cubist Pharmaceuticals I. Studienprotokoll CXA-NP-11-04 Version 7.0 (MK-7625A PN008). 25.08.2017 [Data on file] abgerufen am: 18.12.2019.
37. Kollef MH, Nováček M, Kivistik Ü, Réa-Neto Á, Shime N, Martin-Loeches I et al. 2019. Ceftolozane–tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet Infectious Diseases*; 19(12):1299–311.

38. ClinicalTrials.gov 2019. Safety and Efficacy Study of Ceftolozane/Tazobactam to Treat Ventilated Nosocomial Pneumonia (MK-7625A-008): NCT02070757 / 7625A-008 CXA-NP-11-04 163338 MK-7625A-008. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070757> abgerufen am: 19.12.2019.
39. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 2012. A Prospective, Randomized, Double-Blind, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Safety and Efficacy of Intravenous Ceftolozane/tazobactam Compared With Meropenem in Adult Patients with Ventilated Nosocomial Pneumonia (VNP): 2012-002862-11 / CXA-NP-11-04. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-002862-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002862-11) abgerufen am: 19.12.2019.
40. WHO ICTRP 2018. Safety and Efficacy Study of Ceftolozane/Tazobactam to Treat Ventilated Nosocomial Pneumonia (MK-7625A-008): NCT02070757. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02070757> abgerufen am: 19.12.2019.
41. WHO ICTRP 2019. A Prospective, Randomized, Double-Blind, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Safety and Efficacy of Intravenous Ceftolozane/tazobactam Compared With Meropenem in Adult Patients with Ventilated Nosocomial Pneumonia: KCT0001273. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001273> abgerufen am: 19.12.2019.
42. PharmNet.Bund 2012. A Prospective, Randomized, Double-Blind, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Safety and Efficacy of Intravenous Ceftolozane/tazobactam Compared With Meropenem in Adult Patients with Ventilated Nosocomial Pneumonia (VNP): 2012-002862-11 / CXA-NP-11-04. Verfügbar unter: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html> abgerufen am: 19.12.2019.
43. ClinicalTrials.gov 2018. Study of Intravenous Ceftolozane/Tazobactam Compared to Piperacillin/Tazobactam in Ventilator-Associated Pneumonia: NCT01853982 / 7625A-009 CXA-NP-11-08. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01853982> abgerufen am: 19.12.2019.
44. WHO ICTRP 2017. Study of Intravenous Ceftolozane/Tazobactam Compared to Piperacillin/Tazobactam in Ventilator-Associated Pneumonia: NCT01853982. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01853982> abgerufen am: 19.12.2019.
45. WHO ICTRP 2019. A Prospective, Randomized, Double-Blind, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Safety and Efficacy of Intravenous Ceftolozane/tazobactam Compared With Meropenem in Adult Patients with Ventilated Nosocomial Pneumonia (VNP) - Assessment of the Safety Profile and Efficacy of Ceftolozane/Tazobactam in Nosocomial Pneumonia: EUCTR2012-002862-11-GB. Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002862-11-GB>  
abgerufen am: 19.12.2019.

46. Robert Koch-Institut (RKI) 2019. RKI Antiinfektiva - Report für das Jahr 2017/2018: Wirkstoffe Cefepim, Ceftazidim, Imipenem und Enzym-Inhibitoren, Meropenem, Piperacillin und Enzym-Inhibitoren. Verfügbar unter: <https://avs.rki.de/Content/ReferenceData/AIRreport.aspx> abgerufen am: 12.06.2019.
47. Merck & Co. Zusatzinformationen zu Subgruppenanalysen von SUE. PN008. 2020 [Data on file].
48. Seifert H, Körber-Irrgang B, Kresken M, Göbel U, Swidsinski S, Rath PM et al. 2018. In-vitro activity of ceftolozane/tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacteriaceae isolates recovered from hospitalized patients in Germany. *Int J Antimicrob Agents*; 51(2):227–34.
49. Kresken M. Ergebnistabellen in vitro Daten. 2019 [Data on file].
50. Kresken M 2018. Ergebnisse der PEG Resistenzstudie 2016 - Resistenzsituation im stationären Versorgungsbereich [Bad Honnef-Symposium 2018]: Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG). Verfügbar unter: [http://www.peg-symposien.org/tl\\_files/symposien/symposium\\_2018/bad\\_honnef\\_symposium\\_2018/gallery/Kresken.pdf](http://www.peg-symposien.org/tl_files/symposien/symposium_2018/bad_honnef_symposium_2018/gallery/Kresken.pdf) abgerufen am: 04.02.2020.
51. Maechler F, Geffers C, Schwab F, Peña Diaz L-A, Behnke M, Gastmeier P 2017. Entwicklung der Resistenzsituation in Deutschland. *Med Klin Intensivmed Notfmed*; 112(3):186–91.
52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. [A17-46] Pembrolizumab (Urothelkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte-301/anzneimittelbewertung/2017/a17-46-pembrolizumab-urothelkarzinom-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v.7955.html> abgerufen am: 18.12.2019.
53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2018. [A18-41] Pertuzumab (Mammakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/2018/a18-41-pertuzumab-mammakarzinom-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v.10102.html> abgerufen am: 18.12.2019.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to December 20, 2019	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>18</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

<sup>18</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	23.12.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 20.12.2019	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Pneumonia/ or pneumonia*.af.	205.993
2	nosocomial pneumonia*.af.	2.358
3	exp Healthcare-Associated Pneumonia/ or exp Pneumonia, Ventilator-Associated/	3.421
4	(hospital acquired pneumonia* or ventilat* associated pneumonia* or health care associated pneumonia*).af.	6.430
5	(hospital acquired lung infection* or ventilat* associated lung infection* or health care associated lung infection*).af.	1
6	(ventilat* and (nosocomial pneumonia* or hospital acquired pneumonia* or hospital acquired lung infection*)).af.	1.311
7	exp Pneumonia, Bacterial/ or (Hospital-acquired bacterial pneumonia* or Hospital acquired bacterial pneumonia* or Ventilator-associated bacterial pneumonia* or Ventilator associated bacterial pneumonia*).af.	21.329
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	205.993
9	(zerbaxa or cxa-201 or cxa 201 or cxa201 or MK-7625* or MK 7625* or MK7625* or 1613740-46-7 or 1613740 46 7 or "1613740467").af.	17
10	(ceftolozan* or cxa-101 or cxa 101 or cxa101 or fr-264205 or fr 264205 or fr264205 or 689293-68-3 or 689293 68 3 or "689293683").af.	414
11	exp tazobactam/ or (tazobactam* or YTR-830H or YTR 830H or YTR830H or 89786-04-9 or "89786 04 9" or "89786049").af.	4.978
12	10 and 11	391
13	9 or 12	391
14	placebo.af.	223.880
15	"random*" .tw.	1.094.555
16	"double-blind*" .tw.	147.619
17	14 or 15 or 16	1.198.815

18	8 and 13 and 17	8
19	remove duplicates from 18	<b>8</b>

<b>Datenbankname</b>	Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	23.12.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis 20.12.2019	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp pneumonia/ or pneumonia*.af.	402.611
2	nosocomial pneumonia*.af.	3.574
3	exp hospital acquired pneumonia/ or exp ventilator associated pneumonia/ or exp health care associated pneumonia/	12.647
4	(hospital acquired pneumonia* or ventilat* associated pneumonia* or health care associated pneumonia*).af.	15.377
5	(hospital acquired lung infection* or ventilat* associated lung infection* or health care associated lung infection*).af.	3
6	(ventilat* and (nosocomial pneumonia* or hospital acquired pneumonia* or hospital acquired lung infection*)).af.	2.861
7	exp bacterial pneumonia/ or (Hospital-acquired bacterial pneumonia* or Hospital acquired bacterial pneumonia* or Ventilator-associated bacterial pneumonia* or Ventilator associated bacterial pneumonia*).af.	29.442
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	402.613
9	exp ceftolozane plus tazobactam/ or (zerbaxa or cxa-201 or cxa 201 or cxa201 or MK-7625* or MK 7625* or MK7625* or 1613740-46-7 or 1613740 46 7 or "1613740467").af.	669
10	exp ceftolozane/ or (ceftolozan* or cxa-101 or cxa 101 or cxa101 or fr-264205 or fr 264205 or fr264205 or 689293-68-3 or 689293 68 3 or "689293683").af.	888
11	exp tazobactam/ or (tazobactam* or YTR-830H or YTR 830H or YTR830H or 89786-04-9 or "89786 04 9" or "89786049").af.	30.917
12	10 and 11	831
13	9 or 12	836
14	placebo.af.	444.698
15	"random*".tw.	1.483.741
16	"double-blind*".tw.	204.676

17	14 or 15 or 16	1.735.295
18	8 and 13 and 17	23
19	remove duplicates from 18	<b>23</b>

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - CENTRAL	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	23.12.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis November 2019	
<b>Suchfilter</b>	Kein Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Pneumonia/ or pneumonia*.af.	17.150
2	nosocomial pneumonia*.af.	458
3	exp Pneumonia, Ventilator-Associated/	358
4	(hospital acquired pneumonia* or ventilat* associated pneumonia* or health care associated pneumonia*).af.	1.539
5	(hospital acquired lung infection* or ventilat* associated lung infection* or health care associated lung infection*).af.	3
6	(ventilat* and (nosocomial pneumonia* or hospital acquired pneumonia* or hospital acquired lung infection*)).af.	305
7	exp Pneumonia, Bacterial/ or (Hospital-acquired bacterial pneumonia* or Hospital acquired bacterial pneumonia* or Ventilator-associated bacterial pneumonia* or Ventilator associated bacterial pneumonia*).af.	771
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	17.151
9	(zerbaxa or cxa-201 or cxa 201 or cxa201 or MK-7625* or MK 7625* or MK7625* or 1613740-46-7 or 1613740 46 7 or "1613740467").af.	15
10	(ceftolozan* or cxa-101 or cxa 101 or cxa101 or fr-264205 or fr 264205 or fr264205 or 689293-68-3 or 689293 68 3 or "689293683").af.	49
11	(tazobactam* or YTR-830H or YTR 830H or YTR830H or 89786-04-9 or "89786 04 9" or "89786049").af.	668
12	10 and 11	46
13	9 or 12	50
14	8 and 13	17
15	remove duplicates from 14	<b>17</b>

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - CDSR	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	23.12.2019	
<b>Zeitsegment</b>	2005 bis 19.12.2019	
<b>Suchfilter</b>	Kein Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Pneumonia*.af.	1.196
2	nosocomial pneumonia*.af.	61
3	(hospital acquired pneumonia* or ventilat* associated pneumonia* or health care associated pneumonia*).af.	126
4	(hospital acquired lung infection* or ventilat* associated lung infection* or health care associated lung infection*).af.	0
5	(ventilat* and (nosocomial pneumonia* or hospital acquired pneumonia* or hospital acquired lung infection*)).af.	70
6	(Bacterial pneumonia* or Hospital-acquired bacterial pneumonia* or Hospital acquired bacterial pneumonia* or Ventilator-associated bacterial pneumonia* or Ventilator associated bacterial pneumonia*).af.	52
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	1.196
8	zerbaxa or cxa-201 or cxa 201 or cxa201 or MK-7625* or MK 7625* or MK7625* or 1613740-46-7 or 1613740 46 7 or "1613740467").af.	0
9	(ceftolozan* or cxa-101 or cxa 101 or cxa101 or fr-264205 or fr 264205 or fr264205 or 689293-68-3 or 689293 68 3 or "689293683").af.	3
10	(tazobactam* or YTR-830H or YTR 830H or YTR830H or 89786-04-9 or "89786 04 9" or "89786049").af.	39
11	9 and 10	0
12	8 or 11	0
13	7 and 12	<b>0</b>

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	02.01.2020	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 31.12.2019 (keine Einschränkung)	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(zerbaxa or cxa-201 or cxa 201 or cxa201 or MK-7625* or MK 7625* or MK7625* or 1613740-46-7 or 1613740 46 7 or "1613740467").af.	17
2	(ceftolozan* or cxa-101 or cxa 101 or cxa101 or fr-264205 or fr 264205 or fr264205 or 689293-68-3 or 689293 68 3 or "689293683").af.	416
3	exp tazobactam/ or (tazobactam* or YTR-830H or YTR 830H or YTR830H or 89786-04-9 or "89786 04 9" or "89786049").af.	4988
4	2 and 3	393
5	1 or 4	393

<b>Datenbankname</b>	Embase Classic+Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	02.01.2020	
<b>Zeitsegment</b>	1947 bis 31.12.2019 (keine Einschränkung)	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp ceftolozane plus tazobactam/ or (zerbaxa or cxa-201 or cxa 201 or cxa201 or MK-7625* or MK 7625* or MK7625* or 1613740-46-7 or 1613740 46 7 or "1613740467").af.	676
2	exp ceftolozane/ or (ceftolozan* or cxa-101 or cxa 101 or cxa101 or fr-264205 or fr 264205 or fr264205 or 689293-68-3 or 689293 68 3 or "689293683").af.	896
3	exp tazobactam/ or (tazobactam* or YTR 830H or YTR830H or YTR-830H or 89786-04-9 or "89786 04 9" or "89786049").af.	31011
4	2 and 3	839
5	1 or 4	844

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - CENTRAL	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	02.01.2020	
<b>Zeitsegment</b>	keine Einschränkung	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(zerbaxa or cxa-201 or cxa 201 or cxa201 or MK-7625* or MK 7625* or MK7625* or 1613740-46-7 or 1613740 46 7 or "1613740467").af.	15
2	(ceftolozan* or cxa-101 or cxa 101 or cxa101 or fr-264205 or fr 264205 or fr264205 or 689293-68-3 or 689293 68 3 or "689293683").af.	49
3	(tazobactam* or YTR-830H or YTR 830H or YTR830H or 89786-04-9 or "89786 04 9" or "89786049").af.	668
4	2 and 3	46
5	1 or 4	50

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - CDSR	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	02.01.2020	
<b>Zeitsegment</b>	keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(zerbaxa or cxa-201 or cxa 201 or cxa201 or MK-7625* or MK 7625* or MK7625* or 1613740-46-7 or 1613740 46 7 or "1613740467").af.	0
2	(ceftolozan* or cxa-101 or cxa 101 or cxa101 or fr-264205 or fr 264205 or fr264205 or 689293-68-3 or 689293 68 3 or "689293683").af.	3
3	(tazobactam* or YTR-830H or YTR 830H or YTR830H or 89786-04-9 or "89786 04 9" or "89786049").af.	40
4	2 and 3	0
5	1 or 4	0

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister</b>	ClinicalTrials.gov (CT.gov)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	19.12.2019
<b>Suchstrategie</b>	Zerbaxa OR CXA-201 OR FR-264205 OR MK-6725A OR Cefotolozane AND Tazobactam OR CXA-101 AND Tazobactam
<b>Treffer</b>	<b>27</b>
a: Weitere Synonyme für Zerbaxa, Cefotolozan und Tazobactam wurden getestet, lieferten aber keine zusätzlichen Treffer	

<b>Studienregister</b>	EU-CTR
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	19.12.2019
<b>Suchstrategie</b>	"Zerbaxa" OR "CXA-201" OR "MK-7625A" OR "FR-264205" OR ("Cefotolozane" AND "Tazobactam") OR ("CXA-101" AND "Tazobactam")
<b>Treffer</b>	<b>11</b>
a: Weitere Synonyme für Zerbaxa, Cefotolozan und Tazobactam wurden getestet, lieferten aber keine zusätzlichen Treffer	

<b>Studienregister</b>	ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	19.12.2019
<b>Suchstrategie</b>	Zerbaxa OR CXA-201 OR FR-264205 OR MK-7625A OR Cefotolozane AND Tazobactam OR CXA-101 AND Tazobactam
<b>Treffer</b>	<b>37</b>
a: Weitere Synonyme für Zerbaxa, Cefotolozan und Tazobactam wurden getestet, lieferten aber keine zusätzlichen Treffer	

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	19.12.2019
<b>Suchstrategie</b>	Zerbaxa? [Product name/code] ODER ceftolozan? [Active substance] ODER tazobactam? [Active substance] ODER cxa? [Textfelder] ODER mk-7625a? [Textfelder] ODER mk7625a? [Textfelder] ODER mk 7625a? [Textfelder] ODER fr-264205? [Textfelder] ODER fr264205? [Textfelder]
<b>Treffer</b>	<b>12</b>
a: Weitere Synonyme für Zerbaxa, Cefotolozan und Tazobactam wurden getestet, lieferten aber keine zusätzlichen Treffer	

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

<b>Studienregister</b>	ClinicalTrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.01.2020
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	Zerbaxa OR CXA-201 OR MK-6725A OR (Ceftolozane AND Tazobactam)
<b>Link</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/results/details?cond=&amp;term=Zerbaxa+OR+CXA-201+OR+MK-6725A+OR+%28Ceftolozane+AND+Tazobactam%29&amp;cntry=&amp;state=&amp;city=&amp;dist=&amp;Search=Search">https://clinicaltrials.gov/ct2/results/details?cond=&amp;term=Zerbaxa+OR+CXA-201+OR+MK-6725A+OR+%28Ceftolozane+AND+Tazobactam%29&amp;cntry=&amp;state=&amp;city=&amp;dist=&amp;Search=Search</a>
<b>Treffer</b>	26
a: Weitere Synonyme und alternative Schreibweisen ohne Bindestrich (z. B. CXA201) oder mit Leerzeichen (z. B. CXA 201) wurden ebenfalls getestet, lieferten jedoch keine zusätzlichen Treffer	

<b>Studienregister</b>	EU-CTR
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.01.2020
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	Zerbaxa OR CXA-201 OR MK-6725A OR (Ceftolozane AND Tazobactam)
<b>Link</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Zerbaxa+OR+CXA-201+OR+MK-6725A+OR+%28Ceftolozane+AND+Tazobactam%29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Zerbaxa+OR+CXA-201+OR+MK-6725A+OR+%28Ceftolozane+AND+Tazobactam%29</a>
<b>Treffer</b>	11
a: Weitere Synonyme und alternative Schreibweisen ohne Bindestrich (z. B. CXA201) oder mit Leerzeichen (z. B. CXA 201) wurden ebenfalls getestet, lieferten jedoch keine zusätzlichen Treffer	

<b>Studienregister</b>	ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.01.2020
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	Zerbaxa OR CXA-201 OR MK-7625A OR Ceftolozane AND Tazobactam OR CXA-101 AND Tazobactam
<b>Treffer</b>	80 records for 39 trials
a: Weitere Synonyme und alternative Schreibweisen ohne Bindestrich (z. B. CXA201) oder mit Leerzeichen (z. B. CXA 201) wurden ebenfalls getestet, lieferten jedoch keine zusätzlichen Treffer	

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.01.2020
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	?Zerbaxa? [Product name/code] OR ?CXA-201? [Product name/code] OR ?Ceftolozan? [Active substance] OR ?CXA-101? [Active Substance]
<b>Treffer</b>	5
a: Weitere Synonyme und alternative Schreibweisen ohne Bindestrich (z. B. CXA201) oder mit Leerzeichen (z. B. CXA 201) wurden ebenfalls getestet, lieferten jedoch keine zusätzlichen Treffer. Ebenso die Suche der Begriffe in [Textfelder].	

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1	Hong M.-C.; Hsu D.I.; Bounthavong M. (2013): Ceftolozane/tazobactam: A novel antipseudomonal cephalosporin and beta-lactamase-inhibitor combination. In: Infect. Drug Resist. 6, S. 215–223. DOI: 10.2147/IDR.S36140.	A4
2	NCT01853982 (2013): Study of Intravenous Ceftolozane/Tazobactam Compared to Piperacillin/Tazobactam in Ventilator-Associated Pneumonia. A Multicenter, Open-Label, Randomized Study to Compare the Safety and Efficacy of Intravenous Ceftolozane/Tazobactam With That of Piperacillin/Tazobactam in Ventilator Associated Pneumonia. In: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01853982">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01853982</a> .	A7
3	NCT02070757 (2014): Safety and Efficacy Study of Ceftolozane/Tazobactam to Treat Ventilated Nosocomial Pneumonia (MK-7625A-008). A Prospective, Randomized, Double-Blind, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Safety and Efficacy of Intravenous Ceftolozane/Tazobactam Compared With Meropenem in Adult Patients With Ventilated Nosocomial Pneumonia. In: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02070757">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02070757</a> .	A7

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1	Adamkova, V.. 2019. Role novych antibiotik u nitrobrishnich infekci v ere multirezistentnich bakterii, The role of new antibiotics in intra-abdominal infections in the era of multi-resistant bacteria. Rozhledy v chirurgii : mesicnik Ceskoslovenske chirurgicke spolecnosti, 98(4): 145-151	A7
2	Anonymous. 2015. Ceftolozane/tazobactam (zerbaxa) - A new intravenous antibiotic. Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 57(1463): 29-36	A7
3	Arca-Suarez, J.; Fraile-Ribot, P.; Vazquez-Ucha, J. C.; Cabot, G.; Martinez-Guitian, M.; Lence, E.; Gonzalez-Bello, C.; Beceiro, A.; Rodriguez-Iglesias, M.; Galan-Sanchez, F.; Bou, G.Oliver, A.. 2019. Challenging antimicrobial susceptibility and evolution of resistance (oxa-681) during treatment of a long-term nosocomial infection caused by a pseudomonas aeruginosa ST175 Clone. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 63 (10) (no pagination)(e01110-19)	A7
4	Armstrong, E. S.; Farrell, D. J.; Palchak, M.Steenbergen, J. N.. 2016. In Vitro activity of ceftolozane-tazobactam against anaerobic organisms identified during the ASPECT-cIAI study. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 60(1): 666-668	A2
5	Armstrong, E. S.; Mikulca, J. A.; Cloutier, D. J.; Bliss, C. A.Steenbergen, J. N.. 2016. Outcomes of high-dose levofloxacin therapy remain bound to the levofloxacin minimum inhibitory concentration in complicated urinary tract infections. BMC Infectious Diseases, 16 (1) (no pagination)(710)	A2
6	Avery, L. M.; Sutherland, C. A.Nicolau, D. P.. 2019. In vitro investigation of synergy among fosfomycin and parenteral antimicrobials against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 95(2): 216-220	A2
7	Avery, L. M.; Sutherland, C. A.Nicolau, D. P.. 2019. Prevalence of in vitro synergistic antibiotic interaction between fosfomycin and nonsusceptible antimicrobials in carbapenemresistant Pseudomonas aeruginosa. Journal of Medical Microbiology, 68(6): 893-897	A2
8	Avery, L. M.; Sutherland, C. A.Nicolau, D. P.. 2019. Prevalence of in vitro synergistic antibiotic interaction between fosfomycin and nonsusceptible antimicrobials in carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa. Journal of medical microbiology, 68(6): 893-897	A2
9	Bailey, A. L.; Armstrong, T.; Dwivedi, H. P.; Denys, G. A.; Hindler, J.; Campeau, S.; Traczewski, M.; Humphries, R.Burnham, C. A.. 2018. Multicenter Evaluation of the Etest Gradient Diffusion Method for Ceftolozane-Tazobactam	A2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
	Susceptibility Testing of Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa. Journal of Clinical Microbiology, 56(9): 09	
10	Barlow, G.. 2018. Clinical challenges in antimicrobial resistance. Nature Microbiology, 3(3): 258-260	A7
11	Barnes, M. D.; Taracila, M. A.; Rutter, J. D.; Bethel, C. R.; Galdadas, I.; Hujer, A. M.; Caselli, E.; Prati, F.; Dekker, J. P.; Papp-Wallace, K. M.; Haider, S. Bonomo, R. A.. 2018. Deciphering the evolution of cephalosporin resistance to ceftolozane-tazobactam in pseudomonas aeruginosa. mBio, 9 (6) (no pagination)(e02085-18)	A1
12	Bass, A.; Echols, R.; Portsmouth, S. Howell, A.. 2018. Heterogeneity of recent phase 3 CUTI clinical trials with new antibiotics. Open Forum Infectious Diseases, 5 (Supplement 1): S472	A5
13	Berrazeg, M.; Jeannot, K.; Ntsogo Enguene, V. Y.; Broutin, I.; Loeffert, S.; Fournier, D. Plesiat, P.. 2015. Mutations in beta-lactamase AmpC increase resistance of Pseudomonas aeruginosa isolates to antipseudomonal cephalosporins. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 59(10): 6248-6255	A2
14	Boulant, T.; Jousset, A. B.; Bonnin, R. A.; Barrail-Tran, A.; Borgel, A.; Oueslati, S.; Naas, T. Dortet, L.. 2019. A 2.5-Year Within-Patient Evolution of Pseudomonas aeruginosa Isolates with in Vivo Acquisition of Ceftolozane-Tazobactam and Ceftazidime-Avibactam Resistance upon Treatment. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 63 (12) (no pagination)(e01637-19)	A7
15	Bour, M.; Fournier, D.; Jove, T.; Pouzol, A.; Miltgen, G.; Janvier, F.; Jeannot, K. Plesiat, P.. 2019. Acquisition of class C beta-lactamase PAC-1 by ST664 strains of Pseudomonas aeruginosa. Antimicrobial agents and chemotherapy., 16	A2
16	Boujom, H.; Fournier, D.; Bouiller, K.; Hocquet, D. Bertrand, X.. 2018. Which non-carbapenem antibiotics are active against extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae?. International Journal of Antimicrobial Agents, 52(1): 100-103	A2
17	Britt, N. S.; Ritchie, D. J.; Kollef, M. H.; Burnham, C. A. D.; Durkin, M. J.; Hampton, N. B. Micek, S. T.. 2018. Importance of site of infection and antibiotic selection in the treatment of carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa Sepsis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 62 (4) (no pagination)(e02400-17)	A2
18	Brookman, R. K.; Harrington, A.; Hindler, J. A.; Traczewski, M.; Campeau, S.; DesJarlais, S.; Beasley, D.; Hastey, C. J. Roe-Carpenter, D.. 2018. Multicenter evaluation of ceftolozane/tazobactam MIC results for enterobacteriaceae and pseudomonas aeruginosa using microscan dried gram negative MIC Panels. Clinical Chemistry, 64 (Supplement 1): S45-S46	A4

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
19	Buehrle, D. J.; Shields, R. K.; Chen, L.; Hao, B.; Press, E. G.; Alkrouk, A.; Potoski, B. A.; Kreiswirth, B. N.; Clancy, C. J. Nguyen, M. H.. 2016. Evaluation of the in vitro activity of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam against meropenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolates. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 60(5): 3227-3231	A2
20	Caballero, V. R.; Abuhussain, S. A.; Kuti, J. L. Nicolau, D. P.. 2018. Efficacy of human-simulated exposures of ceftolozane-tazobactam alone and in combination with amikacin or colistin against multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in an in vitro pharmacodynamic model. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 62 (5) (no pagination)(e02384)	A2
21	Cabot, G.; Florit-Mendoza, L.; Sanchez-Diener, I.; Zamorano, L. Oliver, A.. 2018. Deciphering beta-lactamase-independent beta-lactam resistance evolution trajectories in <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> , 73(12): 3322-3331	A1
22	Cafilisch, K. M.; Schmidt-Malan, S. M.; Mandrekar, J. N.; Karau, M. J.; Nicklas, J. P.; Williams, L. B. Patel, R.. 2018. Antibacterial activity of reduced iron clay against pathogenic bacteria associated with wound infections. <i>International Journal of Antimicrobial Agents</i> , 52(5): 692-696	A3
23	Caston, J. J.; De La Torre, A.; Ruiz-Camps, I.; Sorli, M. L.; Torres, V. Torre-Cisneros, J.. 2017. Salvage therapy with ceftolozane-tazobactam for multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infections. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 61 (3) (no pagination)(e02136)	A2
24	Connor, K. A.. 2016. Newer Intravenous Antibiotics in the Intensive Care Unit: Ceftaroline, Ceftolozane-Tazobactam, and Ceftazidime-Avibactam. <i>AACN advanced critical care</i> , 27(4): 353-357	A7
25	Dassner, A. M.; Sutherland, C.; Giroto, J. Nicolau, D. P.. 2017. In vitro Activity of Ceftolozane/Tazobactam Alone or with an Aminoglycoside Against Multi-Drug-Resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> from Pediatric Cystic Fibrosis Patients. <i>Infectious Diseases and Therapy</i> , 6(1): 129-136	A2
26	De Socio, G. V.; Di Donato, F.; Paggi, R.; Gabrielli, C.; Belati, A.; Rizza, G.; Savoia, M.; Repetto, A.; Cenci, E. Mencacci, A.. 2018. Laboratory automation reduces time to report of positive blood cultures and improves management of patients with bloodstream infection. <i>European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i> , 37(12): 2313-2322	A2
27	Dibirov, M. D.; Khachatryan, N. N.; Isaev, A. I.; Karsotyan, G. S.; Alimova, E. E. Kostyuk, E. A.. . [New possibilities in antibacterial treatment of intra-abdominal infections caused by multiresistant microflora]. <i>Khirurgiia</i> , (12): 74-83	A2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
28	Dietl, B.; Sanchez, I.; Arcenillas, P.; Cuchi, E.; Gomez, L.; Gonzalez de Molina, F. J.; Boix-Palop, L.; Nicolas, J. Calbo, E.. 2018. Ceftolozane/tazobactam in the treatment of osteomyelitis and skin and soft-tissue infections due to extensively drug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : clinical and microbiological outcomes. <i>International Journal of Antimicrobial Agents</i> , 51(3): 498-502	A2
29	Dirat, M.; Mizab, D.; Renaudin, P. Villiet, M.. 2018. Assessment of good use of new cephalosporins in a university hospital centre. <i>International Journal of Clinical Pharmacy</i> , 40 (1): 291-292	A5
30	Dobias, J.; Denervaud-Tendon, V.; Poirel, L. Nordmann, P.. 2017. Activity of the novel siderophore cephalosporin cefiderocol against multidrug-resistant Gram-negative pathogens. <i>European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i> , 36(12): 2319-2327	A2
31	Dolce, D.; Ravenni, N.; Campana, S.; Camera, E.; Braggion, C. Taccetti, G.. 2019. Ceftazidime-Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: New antimicrobials against multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in Cystic Fibrosis. <i>Italian Journal of Pediatrics</i> . Conference: 24th Congress of the Italian Society of Cystic Fibrosis and the 14th National Congress of Cystic Fibrosis Italian Society. Italy., 45(Supplement 1)	A2
32	Duncan, L. R.; Sader, H. S.; Flamm, R. K. Castanheira, M.. 2016. Ceftolozane/tazobactam activity tested against bacterial bloodstream isolates from multiple infection sources. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> . Conference: ID Week, 3(Supplement 1)	A2
33	Elabor, A.; Molnar, E.; King, M. Gallagher, J.. 2018. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of multidrug-resistant <i>pseudomonas aeruginosa</i> infections in immunocompromised patients: A multi-center study. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , 5 (Supplement 1): S709-S710	A5
34	Emeraud, C.; Escaut, L.; Boucly, A.; Fortineau, N.; Bonnin, R. A.; Naas, T. Dortet, L.. 2019. Aztreonam plus clavulanate, tazobactam, or avibactam for treatment of infections caused by metallo-lactamase-producing gram-negative bacteria. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 63 (5) (no pagination)(e00010-19)	A2
35	Escola-Verge, L.; Pigrau, C.; Los-Arcos, I.; Arevalo, A.; Vinado, B.; Company, D.; Larrosa, N.; Nuvials, X.; Ferrer, R.; Len, O. Almirante, B.. 2018. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of XDR <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infections. <i>Infection</i> , 46(4): 461-468	A2
36	Evans, S.; Tran, T. T. T.; Hujer, A.; Hill, C.; Hujer, K. M.; Mediavilla, J. R.; Manca, C.; Domitrovic, T. N.; Kreiswirth, B. N.; Patel, R.; Jacobs, M. R.; Perez, F.; Chen, L.; Sampath, R.; Hall, T.; Marzan, C.; Fowler, V.; Chambers, H. Bonomo, R. A..	A2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
	2016. Choosing ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam as empiric therapies against pseudomonas aeruginosa (PA) using rapid molecular diagnostics (RMDS): Primers iv. Open Forum Infectious Diseases. Conference: ID Week, 3(Supplement 1)	
37	Evans, S. R.; Tran, T. T. T.; Hujer, A. M.; Hill, C. B.; Hujer, K. M.; Mediavilla, J. R.; Manca, C.; Domitrovic, T. N.; Perez, F.; Farmer, M.; Pitzer, K. M.; Wilson, B. M.; Kreiswirth, B. N.; Patel, R.; Jacobs, M. R.; Chen, L.; Fowler, V. G.; Chambers, H. F. Bonomo, R. A.. 2019. Rapid Molecular Diagnostics to Inform Empiric Use of Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam Against Pseudomonas aeruginosa: PRIMERS IV. Clinical Infectious Diseases, 68(11): 1823-1830	A2
38	Farrell, D. J.; Sader, H. S.; Flamm, R. K. Jones, R. N.. 2014. Ceftolozane/tazobactam activity tested against Gram-negative bacterial isolates from hospitalised patients with pneumonia in US and European medical centres (2012). International Journal of Antimicrobial Agents, 43(6): 533-539	A2
39	Fernandez-Cruz, A.; Alba, N.; Semiglia-Chong, M. A.; Padilla, B.; Rodriguez-Macias, G.; Kwon, M.; Cercenado, E.; Chamorro-de-Vega, E.; Machado, M.; Perez-Lago, L.; de Viedma, D. G.; Martin, J. L. D. Munoz, P.. 2019. A case-control study of real-life experience with ceftolozane-tazobactam in patients with hematologic malignancy and pseudomonas aeruginosa infection. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 63 (2) (no pagination)(e02340-18)	A2
40	Finklea, J. D.; Hollaway, R.; Lowe, K.; Lee, F.; Le, J. Jain, R.. 2018. Ceftolozane/tazobactam sensitivity patterns in Pseudomonas aeruginosa isolates recovered from sputum of cystic fibrosis patients. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 92(1): 75-77	A2
41	Forrester, J. B.; Steed, L. L.; Santevecchi, B. A.; Flume, P.; Palmer-Long, G. E. Bosso, J. A.. 2018. In vitro activity of ceftolozane/tazobactam vs nonfermenting, gram- negative cystic fibrosis isolates. Open Forum Infectious Diseases, 5 (7) (no pagination)(ofy158)	A2
42	Fraile-Ribot, P.; Zamorano, L.; Orellana, R.; Barrio-Tofino, E. D.; Sanchez-Diener, I.; Cortes-Lara, S.; Lopez-Causape, C.; Cabot, G.; Bou, G.; Martinez-Martinez, L. Oliver, A.. 2019. Activity of imipenem/relebactam against a large collection of Pseudomonas aeruginosa clinical isolates and isogenic beta-lactam resistant mutants. Antimicrobial agents and chemotherapy., 18	A7
43	Fraile-Ribot, P. A.; Mulet, X.; Cabot, G.; Del Barrio-Tofino, E.; Juan, C.; Perez, J. L. Oliver, A.. 2017. In vivo emergence of resistance to novel cephalosporin-beta-lactamase inhibitor combinations through the duplication of amino acid D149 from OXA-2 beta-lactamase (OXA-539) in sequence type 235	A2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
	pseudomonas aeruginosa. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 61 (9) (no pagination)(e01117-17)	
44	Franssens, B. T.; Fluit, A. C. Rentenaar, R. J.. 2019. Reproducibility between two readout methods of a commercial broth microdilution assay for Pseudomonas aeruginosa isolates from patients with Cystic Fibrosis. Infectious Diseases, 51(1): 50-55	A2
45	Frattari, A.; Savini, V.; Polilli, E.; Cibelli, D.; Talamazzi, S.; Bosco, D.; Consorte, A.; Fazii, P. Parruti, G.. 2018. Ceftolozane-tazobactam and Fosfomycin for rescue treatment of otogenous meningitis caused by XDR Pseudomonas aeruginosa: Case report and review of the literature. IDCases, 14 (no pagination)(e00451)	A7
46	Gentile, I.; Buonomo, A. R.; Maraolo, A. E.; Scotto, R.; De Zottis, F.; Di Renzo, G. Borgia, G.. 2017. Successful treatment of post-surgical osteomyelitis caused by XDR pseudomonas aeruginosa with ceftolozane/tazobactam monotherapy. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 72(9): 2678-2679	A7
47	Gherardi, G.; Linardos, G.; Pompilio, A.; Fiscarelli, E. Di Bonaventura, G.. 2019. Evaluation of in vitro activity of ceftolozane-tazobactam compared to other antimicrobial agents against Pseudomonas aeruginosa isolates from cystic fibrosis patients. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 94(3): 297-303	A2
48	Gomez-Junyent, J.; Benavent, E.; Sierra, Y.; El Haj, C.; Soldevila, L.; Torrejon, B.; Rigo-Bonnin, R.; Tubau, F.; Ariza, J. Murillo, O.. 2019. Efficacy of ceftolozane/tazobactam, alone and in combination with colistin, against multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa in an in vitro biofilm pharmacodynamic model. International Journal of Antimicrobial Agents, 53(5): 612-619	A1
49	Gramegna, A.; Millar, B. C.; Blasi, F.; Elborn, J. S.; Downey, D. G. Moore, J. E.. 2018. In vitro antimicrobial activity of ceftolozane/tazobactam against Pseudomonas aeruginosa and other non-fermenting Gram-negative bacteria in adults with cystic fibrosis. Journal of Global Antimicrobial Resistance, 14: 224-227	A2
50	Grohs, P.; Taieb, G.; Morand, P.; Kaibi, I.; Podglajen, I.; Lavollay, M.; Mainardi, J. L. Compain, F.. 2017. In vitro activity of ceftolozane-tazobactam against multidrug-resistant nonfermenting Gram-negative bacilli isolated from patients with cystic fibrosis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 61 (4) (no pagination)(e02688)	A2
51	Hackel, M.; Tsuji, M.; Echols, R. Sahm, D.. 2016. In vitro antibacterial activity of S-649266 against gram-negative clinical strains collected in North America and Europe, 2015. Open Forum Infectious Diseases. Conference: ID Week, 3(Supplement 1)	A2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
52	Hackel, M. A.; Tsuji, M.; Yamano, Y.; Echols, R.; Karlowsky, J. A.Sahm, D. F.. 2018. In vitro activity of the siderophore cephalosporin, cefiderocol, against carbapenem-nonsusceptible and multidrug-resistant isolates of gram-negative bacilli collected worldwide in 2014 to 2016. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 62 (2) (no pagination)(e01968-17)	A2
53	Haidar, G.; Philips, N. J.; Shields, R. K.; Snyder, D.; Cheng, S.; Potoski, B. A.; Doi, Y.; Hao, B.; Press, E. G.; Cooper, V. S.; Clancy, C. J.Nguyen, M. H.. 2017. Ceftolozane-Tazobactam for the Treatment of Multidrug-Resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Infections: Clinical Effectiveness and Evolution of Resistance. <i>Clinical Infectious Diseases</i> , 65(1): 110-120	A2
54	Hakki, M.Lewis, J. S.. 2018. Ceftolozane-tazobactam therapy for multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infections in patients with hematologic malignancies and hematopoietic-cell transplant recipients. <i>Infection</i> , 46(3): 431-434	A2
55	Heinzl, S.. 2015. Complicated urinary tract infections: Ceftolozane/tazobactam is effective in the case of resistant germs. <i>Deutsches Arzteblatt International</i> , 112(42): 1949-1956	A7
56	Hogan, M.; Bridgeman, M. B.; Min, G. H.; Dixit, D.; Bridgeman, P. J.Narayanan, N.. 2018. Effectiveness of empiric aztreonam compared to other beta-lactams for treatment of <i>pseudomonas aeruginosa</i> infections. <i>Infection and Drug Resistance</i> , 11: 1975-1981	A2
57	Hujer, A.; Long, W.; Olsen, R.; Kreiswirth, B. N.; Evans, S. R.; Musser, J.Bonomo, R.. 2018. Predicting beta-lactam resistance using whole genome sequencing (WGS) in <i>Klebsiella pneumoniae</i> : The challenge of beta-lactam inhibitors. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , 5 (Supplement 1): S70	A2
58	Huntington, J. A.; Sakoulas, G.; Umeh, O.; Cloutier, D. J.; Steenbergen, J. N.; Bliss, C.Goldstein, E. J.. . Efficacy of ceftolozane/tazobactam versus levofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections (cUTIs) caused by levofloxacin-resistant pathogens: results from the ASPECT-cUTI trial. <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> , 71(7): 2014-21	A2
59	Huntington, J. A.; Sakoulas, G.; Umeh, O.; Cloutier, D. J.; Steenbergen, J. N.; Bliss, C.Goldstein, E. J. C.. 2016. Efficacy of ceftolozane/tazobactam versus levofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections (cUTIs) caused by levofloxacin-resistant pathogens: Results from the ASPECT-cUTI trial. <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> , 71(7): 2014-2021	A2
60	Iovleva, A.; Perez, F.; Marshall, S. H.; Hujer, A. M.; Jacobs, M. R.; Stiefel, U.; Ray, A.Bonomo, R. A.. 2016. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam in treatment of pulmonary infections by imipenem resistant <i>pseudomonas aeruginosa</i> . <i>Open Forum Infectious Diseases</i> . Conference: ID Week, 3(Supplement 1)	A5

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
61	Jacqueline, C.; Howland, K. Chesnel, L.. 2017. In vitro activity of ceftolozane/tazobactam in combination with other classes of antibacterial agents. <i>Journal of Global Antimicrobial Resistance</i> , 10: 326-329	A2
62	Jog, P.. 2016. Rationale' of antibiotic therapy-Think before you ink !. <i>Indian Pediatrics</i> , 53(9): 775-777	A7
63	Kanazawa, S.; Sato, T.; Kohira, N.; Ito-Horiyama, T.; Tsuji, M. Yamano, Y.. 2017. Susceptibility of imipenem-susceptible but meropenem-resistant bla<inf>IMP-6</inf>-carrying Enterobacteriaceae to various antibacterials, including the siderophore cephalosporin cefiderocol. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 61 (7) (no pagination)(e00576)	A2
64	Karlowisky, J. A.; Hackel, M. A.; Tsuji, M.; Yamano, Y.; Echols, R. Sahm, D. F.. 2019. In Vitro Activity of Cefiderocol, a Siderophore Cephalosporin, Against Gram-Negative Bacilli Isolated by Clinical Laboratories in North America and Europe in 2015-2016: SIDERO-WT-2015. <i>International Journal of Antimicrobial Agents</i> , 53(4): 456-466	A2
65	Katchanov, J.; Asar, L.; Klupp, E. M.; Both, A.; Rothe, C.; Konig, C.; Rohde, H.; Kluge, S. Maurer, F. P.. 2018. Carbapenem-resistant Gram-negative pathogens in a German university medical center: Prevalence, clinical implications and the role of novel beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations. <i>PLoS ONE</i> , 13 (4) (no pagination)(e0195757)	A2
66	Khil, P. P.; Chiang, A. D.; Ho, J.; Youn, J. H.; Lemon, J. K.; Gea-Banacloche, J.; Frank, K. M.; Parta, M.; Bonomo, R. A. Dekkera, J. P.. 2019. Dynamic emergence of mismatch repair deficiency facilitates rapid evolution of ceftazidime-avibactam resistance in pseudomonas aeruginosa acute infection. <i>mBio</i> , 10 (5) (no pagination)(e01822-19)	A7
67	Kollef, M. H.; Novacek, M.; Kivistik, U.; Rea-Neto, A.; Shime, N.; Martin-Loeches, I.; Timsit, J. F.; Wunderink, R. G.; Bruno, C. J.; Huntington, J. A.; Lin, G.; Yu, B.; Butterson, J. R. Rhee, E. G.. 2019. Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. <i>The Lancet Infectious Diseases</i> , 19(12): 1299-1311	A2
68	Kullar, R.; Wagenlehner, F. M.; Popejoy, M. W.; Long, J.; Yu, B. Goldstein, E. J.. 2017. Does moderate renal impairment affect clinical outcomes in complicated intra-abdominal and complicated urinary tract infections? Analysis of two randomized controlled trials with ceftolozane/tazobactam. <i>The Journal of antimicrobial chemotherapy</i> , 72(3): 900-905	A2
69	Kuti, J. L.; Pettit, R. S.; Neu, N.; Cies, J. J.; Lapin, C.; Muhlebach, M. S.; Novak, K. J.; Nguyen, S. T.; Saiman, L. Nicolau, D. P.. 2015. Microbiological activity of ceftolozane/tazobactam, ceftazidime, meropenem, and	A2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
	piperacillin/tazobactam against <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolated from children with cystic fibrosis. <i>Diagnostic Microbiology and Infectious Disease</i> , 83(1): 53-55	
70	Lin, L. Y.; Vail, M.; Debabov, D. Critchley, I.. 2017. Comparative in vitro activities of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam against characterized beta-lactamase-producing <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , 4 (Supplement 1): S367	A2
71	Livermore, D. M.; Meunier, D.; Hopkins, K. L.; Doumith, M.; Hill, R.; Pike, R.; Staves, P. Woodford, N.. 2018. Activity of ceftazidime/avibactam against problem Enterobacteriaceae and <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in the UK, 2015-16. <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> , 73(3): 648-657	A2
72	Lob, S.; Hackel, M.; Badal, R.; Young, K.; Motyl, M. Sahm, D.. 2017. Activity of ceftolozane-tazobactam against global <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and non-susceptible phenotypes: Smart 2016. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , 4 (Supplement 1): S380	A2
73	Lucasti, C.; Hershberger, E.; Miller, B.; Yankelev, S.; Steenbergen, J.; Friedland, I. Solomkin, J.. 2014. Multicenter, double-blind, randomized, phase II trial to assess the safety and efficacy of ceftolozane-tazobactam plus metronidazole compared with meropenem in adult patients with complicated intra-abdominal infections. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 58(9): 5350-5357	A2
74	MacGowan, A. P.; Noel, A. R.; Tomaselli, S. G.; Nicholls, D. Bowker, K. E.. 2016. Pharmacodynamics of ceftolozane plus tazobactam studied in an In Vitro pharmacokinetic model of infection. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 60(1): 515-521	A1
75	Martin-Cazana, M.; Grau, S.; Epalza, C.; Branas, P.; Flores, M.; Olmedilla, M. Blazquez-Gamero, D.. 2019. Successful ceftolozane-tazobactam rescue therapy in a child with endocarditis caused by multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . <i>Journal of Paediatrics and Child Health</i> , 55(8): 985-987	A7
76	Melchers, M. J. B.; Van Mil, A. C. H. A. M. Mouton, J. W.. 2015. In vitro activity of ceftolozane alone and in combination with tazobactam against extended-spectrum-beta-lactamase-harboring Enterobacteriaceae. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 59(8): 4521-4525	A2
77	Miller, B.; Popejoy, M. W.; Hershberger, E.; Steenbergen, J. N. Alverdy, J.. 2016. Characteristics and outcomes of complicated intra-abdominal infections involving <i>Pseudomonas aeruginosa</i> from a randomized, double-blind, phase 3 ceftolozane-tazobactam study. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 60(7): 4387-4390	A2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
78	Molnar, E.; Heil, E.; Claeys, K.; Hiles, J. Gallagher, J.. 2017. Ceftolozane-tazobactam for the treatment of multi drug-resistant pseudomonas aeruginosa (mdrpa) infections. Open Forum Infectious Diseases, 4 (Supplement 1): S285-S286	A5
79	Monogue, M.Nicolau, D. P.. 2017. In vitro antibacterial activity of ceftolozane/tazobactam (C/T) alone and in combination with other antimicrobial agents against multidrug-resistant (MDR) Pseudomonas aeruginosa (PSA). Open Forum Infectious Diseases, 4 (Supplement 1): S298-S299	A2
80	Monogue, M. L.Nicolau, D. P.. 2018. Antibacterial activity of ceftolozane/tazobactam alone and in combination with other antimicrobial agents against MDR Pseudomonas aeruginosa. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 73(4): 942-952	A2
81	Morrissey, I.; Magnet, S.; Hawser, S.; Shapiro, S.Knechtle, P.. 2019. In vitro activity of cefepime-enmetazobactam against Gram-negative isolates collected from U.S. And European hospitals during 2014-2015. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 63 (7) (no pagination)(e00514-19)	A2
82	Mossad, S. B.. 2018. Management of Infections in Solid Organ Transplant Recipients. Infectious Disease Clinics of North America, 32(3): xiii-xvii	A7
83	Moya, B.; Beceiro, A.; Cabot, G.; Juan, C.; Zamorano, L.; Alberti, S.Oliver, A.. 2012. Pan-beta-lactam resistance development in Pseudomonas aeruginosa clinical strains: Molecular mechanisms, penicillin-binding protein profiles, and binding affinities. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 56(9): 4771-4778	A2
84	Mulet, X.; Garcia, R.; Gaya, M.Oliver, A.. 2019. O-antigen serotyping and MALDI-TOF, potentially useful tools for optimizing semi-empiric antipseudomonal treatments through the early detection of high-risk clones. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 38(3): 541-544	A2
85	Munita, J. M.; Aitken, S. L.; Miller, W. R.; Perez, F.; Rosa, R.; Shimose, L. A.; Lichtenberger, P. N.; Abbo, L. M.; Jain, R.; Nigo, M.; Wanger, A.; Araos, R.; Tran, T. T.; Adachi, J.; Rakita, R.; Shelburne, S.; Bonomo, R. A.Arias, C. A.. 2017. Multicenter Evaluation of Ceftolozane/Tazobactam for Serious Infections Caused by Carbapenem-Resistant Pseudomonas aeruginosa. Clinical Infectious Diseases, 65(1): 158-161	A2
86	Nambiar, P.; Brizendine, K.; Athans, V.Cober, E.. 2017. Clinical experience with novel cephalosporin/beta-lactamase inhibitor combinations in the treatment of multidrug resistant pseudomonas aeruginosa and carbapenem-resistant enterobacteriaceae in solid organ transplant recipients. American Journal of Transplantation, 17 (Supplement 3): 544-545	A2
87	Navarro, D.; Gonzalez Brao, M. M.Mila, M.. 2014. Pipeline on the move. Drugs of the Future, 39(6): 423-427	A7

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
88	Nichol, D.; Rutter, J.; Bryant, C.; Hujer, A. M.; Lek, S.; Adams, M. D.; Jeavons, P.; Anderson, A. R. A.; Bonomo, R. A. Scott, J. G.. 2019. Antibiotic collateral sensitivity is contingent on the repeatability of evolution. <i>Nature Communications</i> , 10 (1) (no pagination)(334)	A1
89	Niederman, M. S.; Martin-Loeches, I. Torres, A.. 2017. The research agenda in VAP/HAP: next steps. <i>Intensive Care Medicine</i> , 43(9): 1389-1391	A7
90	Noel, A. R.; Bowker, K. E.; Attwood, M. MacGowan, A. P.. 2018. Antibacterial effect of ceftolozane/tazobactam in combination with amikacin against aerobic Gram-negative bacilli studied in an in vitro pharmacokinetic model of infection. <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> , 73(9): 2411-2417	A2
91	Nussbaumer-Proll, A. K.; Eberl, S.; Reiter, B.; Stimpfl, T.; Dorn, C. Zeitlinger, M.. 2019. Low pH reduces the activity of ceftolozane/tazobactam in human urine, but confirms current breakpoints for urinary tract infections. <i>The Journal of antimicrobial chemotherapy.</i> , 03	A2
92	Park, S. C.; Wailan, A. M.; Barry, K. E.; Vegesana, K.; Carroll, J.; Mathers, A. J.; Miller, W. R. Munita, J. M.. 2019. Managing all the genotypic knowledge: Approach to a septic patient colonized by different Enterobacteriales with unique carbapenemases. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 63 (8) (no pagination)(e00029-19)	A7
93	Pazzini, C.; Ahmad-Nejad, P. Ghebremedhin, B.. 2019. Ceftolozane/tazobactam susceptibility testing in extended-spectrum betalactamase- and carbapenemase-producing gram-negative bacteria of various clonal lineages. <i>European Journal of Microbiology and Immunology</i> , 9(1): 1-4	A2
94	Pelzl, L. H.; Hoppe-Tichy, T. Karck, M.. 2017. Ceftolozane/tazobactam in long-term therapy: Creatine kinase elevation as possible adverse drug effect. <i>Krankenhauspharmazie</i> , 38(5): 237-239	A7
95	Pfaller, M. A.; Bassetti, M.; Duncan, L. R. Castanheira, M.. 2017. Ceftolozane/tazobactam activity against drug-resistant Enterobacteriaceae and <i>Pseudomonas aeruginosa</i> causing urinary tract and intraabdominal infections in Europe: Report from an antimicrobial surveillance programme (2012-15). <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> , 72(5): 1386-1395	A5
96	Pogue, J. M.; Kaye, K. S.; Veve, M. P.; Patel, T. S.; Gerlach, A. T.; Davis, S. L.; Puzniak, L. A.; File, T. M.; Olson, S.; Dhar, S.; Bonomo, R. A. Perez, F.. 2019. Ceftolozane/Tazobactam vs Polymyxin or Aminoglycoside-based Regimens for the Treatment of Drug-resistant <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> . <i>Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.</i> , 23	A2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
97	Poirel, L.; De La Rosa, J. M. O.; Kieffer, N.; Dubois, V.; Jayol, A. Nordmanna, P.. 2019. Acquisition of extended-spectrum - lactamase ges-6 leading to resistance to ceftolozane-tazobactam combination in Pseudomonas Aeruginosa. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 63 (1) (no pagination)(e01809-18)	A2
98	Popejoy, M. W.; Long, J. Huntington, J. A.. 2017. Analysis of patients with diabetes and complicated intra-abdominal infection or complicated urinary tract infection in phase 3 trials of ceftolozane/tazobactam. BMC Infectious Diseases, 17 (1) (no pagination)(316)	A2
99	Popejoy, M. W.; Paterson, D. L.; Cloutier, D.; Huntington, J. A.; Miller, B.; Bliss, C. A.; Steenbergen, J. N.; Hershberger, E.; Umeh, O. Kaye, K. S.. 2017. Efficacy of ceftolozane/tazobactam against urinary tract and intra-abdominal infections caused by ESBL-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: A pooled analysis of Phase 3 clinical trials. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 72(1): 268-272	A2
100	Pragasam, A. K.; Veeraraghavan, B.; Shankar, B.; Bakthavatchalam, Y.; Mathuram, A.; George, B.; Chacko, B.; Korula, P. Anandan, S.. 2019. Will ceftazidime/avibactam plus aztreonam be effective for NDM and OXA-48-Like producing organisms: Lessons learnt from in vitro study. Indian Journal of Medical Microbiology, 37(1): 34-41	A2
101	Prevel, R.; Boyer, A.; M'Zali, F.; Cockenpot, T.; Lasheras, A.; Dubois, V. Gruson, D.. 2019. Extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacterales faecal carriage in a medical intensive care unit: Low rates of cross-transmission and infection. Antimicrobial Resistance and Infection Control, 8 (1) (no pagination)(112)	A2
102	Purohit, S. Hughes, S.. 2019. Reducing cephalosporin-related supply errors. Clinical Pharmacist, 11(5)	A7
103	Rac, H.; Stover, K. R.; Wagner, J. L.; King, S. T.; Warnock, H. D. Barber, K. E.. 2017. Time-Kill Analysis of Ceftolozane/Tazobactam Efficacy Against Mucoïd Pseudomonas aeruginosa Strains from Cystic Fibrosis Patients. Infectious Diseases and Therapy, 6(4): 507-513	A2
104	Recio, R.; Villa, J.; Viedma, E.; Orellana, M.; Lora-Tamayo, J. Chaves, F.. 2018. Bacteraemia due to extensively drug-resistant Pseudomonas aeruginosa sequence type 235 high-risk clone: Facing the perfect storm. International Journal of Antimicrobial Agents, 52(2): 172-179	A2
105	Reich, P.; Boyle, M.; Sullivan, M.; Hogan, P. G.; Thompson, R.; Muenks, C.; Kennedy, C.; Wallace, M.; Burnham, C. A. D. Fritz, S.. 2017. Familial and environmental impact on colonization with antibiotic-resistant organisms in the neonatal intensive care unit. Open Forum Infectious Diseases, 4 (Supplement 1): S685	A2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
106	Rivard, K. R.; Athans, V.; Lam, S. W.; Gordon, S. M.; Procop, G. W.; Richter, S. S. Neuner, E.. 2017. Impact of antimicrobial stewardship and rapid microarray testing on patients with Gram-negative bacteremia. <i>European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i> , 36(10): 1879-1887	A2
107	Robin, F.; Auzou, M.; Bonnet, R.; Lebreuilly, R.; Isnard, C.; Cattoir, V. Guerin, F.. 2018. In Vitro Activity of Ceftolozane-Tazobactam against Enterobacter cloacae Complex Clinical Isolates with Different beta-Lactam Resistance Phenotypes. <i>Antimicrobial Agents &amp; Chemotherapy</i> , 62(9): 09	A2
108	Robin, F.; Auzou, M.; Bonnet, R.; Lebreuilly, R.; Isnard, C.; Cattoir, V. Guerin, F.. 2018. In vitro activity of ceftolozane-tazobactam against enterobacter cloacae complex clinical isolates with different -lactam resistance phenotypes. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 62 (9) (no pagination)(e00675-18)	A2
109	Rodriguez-Nunez, O.; Ripa, M.; Morata, L.; de la Calle, C.; Cardozo, C.; Feher, C.; Pellice, M.; Valcarcel, A.; Puerta-Alcalde, P.; Marco, F.; Garcia-Vidal, C.; del Rio, A.; Soriano, A. Martinez-Martinez, J. A.. 2018. Evaluation of ceftazidime/avibactam for serious infections due to multidrug-resistant and extensively drug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . <i>Journal of Global Antimicrobial Resistance</i> , 15: 136-139	A2
110	Rolston, K. V. I.; Gerges, B.; Raad, I.; Aitken, S. L.; Reitzel, R. Prince, R.. 2018. In vitro activity of cefiderocol and comparator agents against gram-negative isolates from cancer patients. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , 5 (Supplement 1): S421-S422	A2
111	Rosen, J. D.; Stojadinovic, O.; McBride, J. D.; Rico, R.; Cho-Vega, J. H. Nichols, A. J.. 2019. Bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome (BADAS) in a patient with cystic fibrosis. <i>JAAD Case Reports</i> , 5(1): 37-39	A7
112	Ruiz-Garbajosa, P. Canton, R.. 2017. Epidemiology of antibiotic resistance in <i>pseudomonas aeruginosa</i> . Implications for empiric and definitive therapy. <i>Revista Espanola de Quimioterapia</i> , 30(Supplement 1): 8-12	A7
113	Sacha, G. L.; Neuner, E. A.; Athans, V.; Bass, S. N.; Pallotta, A.; Rivard, K. R.; Bauer, S. R. Brizendine, K. D.. 2017. Retrospective Evaluation of the Use of Ceftolozane/Tazobactam at a Large Academic Medical Center. <i>Infectious Diseases in Clinical Practice</i> , 25(6): 305-309	A2
114	Sader, H.; Flamm, R.; Farrell, D. Jones, R.. 2012. Activity of the novel antimicrobial ceftolozane/tazobactam (CXA-201) tested against contemporary clinical strains from European hospitals. <i>Clinical Microbiology and Infection</i> , 3): 382	A2
115	Sader, H. S.; Farrell, D. J.; Castanheira, M.; Flamm, R. K. Jones, R. N.. 2014. Antimicrobial activity of ceftolozane/tazobactam tested against <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Enterobacteriaceae</i> with various resistance patterns isolated in European hospitals	A5

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
	(2011-12). Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 69(10): 2713-2722	
116	Sader, H. S.; Farrell, D. J.; Flamm, R. K. Jones, R. N.. 2014. Ceftolozane/tazobactam activity tested against aerobic Gram-negative organisms isolated from intra-abdominal and urinary tract infections in European and United States hospitals (2012). Journal of Infection, 69(3): 266-277	A2
117	Sader, H. S.; Flamm, R. K.; Dale, G. E.; Rhomberg, P. R. Castanheira, M.. 2018. Murepavadin activity tested against contemporary (2016-17) clinical isolates of XDR Pseudomonas aeruginosa. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 73(9): 2400-2404	A2
118	Sader, H. S.; Rhomberg, P. R.; Farrell, D. J. Jones, R. N.. 2011. Antimicrobial activity of CXA-101, a novel cephalosporin tested in combination with tazobactam against Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, and Bacteroides fragilis strains having various resistance phenotypes. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 55(5): 2390-2394	A2
119	Sader, H. S.; Rhomberg, P. R. Jones, R. N.. 2014. Post-beta-lactamase-inhibitor effect of tazobactam in combination with ceftolozane on extended-spectrum-beta-lactamase-producing strains. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 58(4): 2434-2437	A1
120	Schaeffer, A. J. Nicolle, L. E.. 2016. Urinary tract infections in older men. New England Journal of Medicine, 374(6): 562-571	A7
121	Schaumburg, F.; Bletz, S.; Mellmann, A.; Becker, K. Idelevich, E. A.. 2017. Susceptibility of MDR Pseudomonas aeruginosa to ceftolozane/tazobactam and comparison of different susceptibility testing methods. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 72(11): 3079-3084	A4
122	Schmidt-Malan, S. M.; Mishra, A. J.; Mushtaq, A.; Brinkman, C. L. Patel, R.. 2018. In Vitro Activity of Imipenem-Relebactam and Ceftolozane-Tazobactam against Resistant Gram-Negative Bacilli. Antimicrobial Agents & Chemotherapy, 62(8): 08	A2
123	Schmidt-Malan, S. M.; Mishra, A. J.; Mushtaq, A.; Brinkman, C. L. Patela, R.. 2018. In vitro activity of imipenem-relebactam and ceftolozane-tazobactam against resistant gram-negative bacilli. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 62 (8) (no pagination)(e00533-18)	A7
124	Schwarz, E. R.; Oikonomou, K. G.; Reynolds, M.; Kim, J.; Balmiki, R. L. Sterling, S. A.. 2017. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, presenting as refractory pseudomonas aeruginosa facial cellulitis. Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports, 5(3)	A7
125	Seifert, H.; Korber-Irrgang, B.; Kresken, M. German Ceftolozane/Tazobactam Study, G.. . In-vitro activity of ceftolozane/tazobactam against Pseudomonas aeruginosa and	Aktuellere Daten verfügbar

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
	Enterobacteriaceae isolates recovered from hospitalized patients in Germany. International Journal of Antimicrobial Agents, 51(2): 227-234	
126	Shields, R. K.; Clancy, C. J.; Pasculle, A. W.; Press, E. G.; Haidar, G.; Hao, B.; Chen, L.; Kreiswirth, B. N.Nguyen, M. H.. 2018. Verification of Ceftazidime-Avibactam and Ceftolozane-Tazobactam Susceptibility Testing Methods against Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa. Journal of clinical microbiology, 56(2)	A2
127	Shortridge, D.; Castanheira, M.; Sader, H. S.; Streit, J. M.Flamm, R. K.. 2017. Susceptibility of ceftolozane/tazobactam against isolates collected from intensive care unit patients in european hospitals (2014-2016). Critical Care. Conference: 37th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. Belgium., 21(1 Supplement 1)	A2
128	Shortridge, D.; Duncan, L. R.; Pfaller, M. A.Flamm, R. K.. 2019. Activity of ceftolozane-tazobactam and comparators when tested against Gram-negative isolates collected from paediatric patients in the USA and Europe between 2012 and 2016 as part of a global surveillance programme. International Journal of Antimicrobial Agents, 53(5): 637-643	A1
129	Shortridge, D.; Pfaller, M. A.; Streit, J. M.Flamm, R. K.. 2019. Antimicrobial Activity of Ceftolozane-Tazobactam Tested against Contemporary (2015-2017) P. aeruginosa Isolates from a Global Surveillance Program. Journal of global antimicrobial resistance., 21	A2
130	Sime, F. B.; Lassig-Smith, M.; Starr, T.; Stuart, J.; Pandey, S.; Parker, S. L.; Wallis, S. C.; Lipman, J.Roberts, J. A.. 2019. Population pharmacokinetics of unbound ceftolozane and tazobactam in critically ill patients without renal dysfunction. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 63 (10) (no pagination)(e01265-19)	A5
131	Snydman, D. R.; Jacobus, N. V.Mc Dermott, L. A.. 2012. Activity of ceftolozane/tazobactam (CXA-201) against 270 recent isolates from the Bacteroides group. Clinical Microbiology and Infection, 3): 382	A1
132	Snydman, D. R.; McDermott, L. A.Jacobus, N. V.. 2014. Activity of ceftolozane-tazobactam against a broad spectrum of recent clinical anaerobic isolates. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 58(2): 1218-1223	A2
133	Solomkin, J.; Hershberger, E.; Miller, B.; Popejoy, M.; Friedland, I.; Steenbergen, J.; Yoon, M.; Collins, S.; Yuan, G.; Barie, P. S.Eckmann, C.. 2015. Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: Results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cIAI). Clinical Infectious Diseases, 60(10): 1462-1471	A2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
134	Solomkin, J.; Popejoy, M.; Miller, B.; Long, J.; Hershberger, E. Mazuski, J.. 2016. Clinical outcomes of short-course versus long-course treatment with ceftolozane/tazobactam and meropenem for complicated intraabdominal infections. <i>Surgical Infections</i> , 17 (Supplement 1): S16-S17	A5
135	Soon, R. L.; Lenhard, J. R.; Bulman, Z. P.; Holden, P. N.; Kelchlin, P.; Steenbergen, J. N.; Friedrich, L. V.; Forrest, A. Tsuji, B. T.. 2017. In vitro pharmacodynamic evaluation of ceftolozane/tazobactam against beta-lactamase-producing <i>Escherichia coli</i> in a hollow-fibre infection model. <i>International Journal of Antimicrobial Agents</i> , 49(1): 25-30	A1
136	Sorbera, M.; Chung, E.; Ho, C. W. Marzella, N.. 2014. Ceftolozane/tazobactam: A new option in the treatment of complicated gram-negative infections. <i>P and T</i> , 39(12): 825-832	A7
137	Sutherland, C. A.; Crandon, J. L. Nicolau, D. P.. 2015. Defining Extended Spectrum beta-Lactamases: Implications of Minimum Inhibitory Concentration-Based Screening Versus Clavulanate Confirmation Testing. <i>Infectious Diseases and Therapy</i> , 4(4): 513-518	A2
138	Talbot, G. H.. 2010. The antibiotic development pipeline for multidrug-resistant gram-negative bacilli: Current and future landscapes. <i>Infection Control and Hospital Epidemiology</i> , 31(SUPPL. 1): S55-S58	A7
139	Tan, X. Moenster, R. P.. 2019. Ceftolozane-tazobactam for the treatment of osteomyelitis caused by multidrug-resistant pathogens: a case series. <i>Therapeutic Advances in Drug Safety</i> , 11(no pagination)	A2
140	Titelman, E.; Karlsson, I. M.; Ge, Y. Giske, C. G.. 2011. In vitro activity of CXA-101 plus tazobactam (CXA-201) against CTX-M-14- and CTX-M-15-producing <i>Escherichia coli</i> and <i>Klebsiella pneumoniae</i> . <i>Diagnostic Microbiology and Infectious Disease</i> , 70(1): 137-141	A2
141	Toro Blanch, C.; Gratacos Santanach, L.; Diez Vallejo, C. Sacrest Guell, R.. 2019. Hypokalaemia probably associated with ceftolozane/tazobactam treatment: Three case reports. <i>Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica</i> , 37(7): 483-484	A7
142	Ulloa, E. R.; Dillon, N.; Tsunemoto, H.; Pogliano, J.; Sakoulas, G. Nizet, V.. 2019. Avibactam sensitizes carbapenem-resistant NDM-1-producing <i>klebsiella pneumoniae</i> to innate immune clearance. <i>Journal of Infectious Diseases</i> , 220(3): 484-493	A1
143	VanScoy, B.; Mendes, R. E.; McCauley, J.; Bhavnani, S. M.; Bulik, C. C.; Okusanya, O. O.; Forrest, A.; Jones, R. N.; Friedrich, L. V.; Steenbergen, J. N. Ambrose, P. G.. 2013. Pharmacological basis of beta-lactamase inhibitor therapeutics: Tazobactam in combination with ceftolozane. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 57(12): 5924-5930	A4

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
144	Velez Perez, A. L.; Schmidt-Malan, S. M.; Kohner, P. C.; Karau, M. J.; Greenwood-Quaintance, K. E. Patel, R.. 2016. In vitro activity of ceftolozane/tazobactam against clinical isolates of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in the planktonic and biofilm states. <i>Diagnostic Microbiology and Infectious Disease</i> , 85(3): 356-359	A2
145	Wagenlehner, F. M.; Umeh, O.; Steenbergen, J.; Yuan, G. Darouiche, R. O.. 2015. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: A randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). <i>The Lancet</i> , 385(9981): 1949-1956	A2
146	Wi, Y. M.; Greenwood-Quaintance, K. E.; Schuetz, A. N.; Ko, K. S.; Peck, K. R.; Song, J. H. Patel, R.. 2018. Activity of ceftolozane-tazobactam against carbapenem-resistant, non-carbapenemase-producing <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and associated resistance mechanisms. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 62 (1) (no pagination)(e01970)	A2
147	Xipell, M.; Bodro, M.; Marco, F.; Martinez, J. A. Soriano, A.. 2017. Successful treatment of three severe MDR or XDR <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infections with ceftolozane/tazobactam. <i>Future Microbiology</i> , 12(14): 1323-1326	A7
148	Xipell, M.; Paredes, S.; Fresco, L.; Bodro, M.; Marco, F.; Martinez, J. A. Soriano, A.. 2018. Clinical experience with ceftolozane/tazobactam in patients with serious infections due to resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . <i>Journal of Global Antimicrobial Resistance</i> , 13: 165-170	A2
149	Yamano, Y.; Tsuji, M.; Echols, R.; Hackel, M. Sahm, D.. 2018. In vitro activity of cefiderocol against gram-negative clinical isolates from respiratory specimens: Sidero-WT-2014. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> . Conference: American Thoracic Society International Conference, ATS, 197(MeetingAbstracts)	A2

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

##### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl (ohne Duplikate)	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	27	25 (Nr 1-25)	2
EU-CTR	2	2 (Nr. 26-27)	0
ICTRP	3	3 (Nr. 28-30)	0
PharmNet.Bund	8	8 (Nr. 31-38)	0
<b>Summe</b>	<b>40</b>	<b>38</b>	<b>2</b>

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov</b>			
1	NCT04196608	In Vitro Activity of Ceftolozane/Tazobactam and Imipenem/Relebactam in Clinical Isolates of Pseudomonas Aeruginosa and Enterobacterales Collected From Hematology and Oncology Patients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04196608">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04196608</a>	A1
2	NCT03510351	Clinical Outcomes With Ceftolozane-tazobactam for MDR Pseudomonas Infections. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03510351">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03510351</a>	A6
3	NCT03581370	Comparison of Short Infusion Versus Prolonged Infusion of Ceftolozane-tazobactam Among Patients With Ventilator Associated-pneumonia to Pseudomonas Aeruginosa in Intensive Care Units. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03581370">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03581370</a>	A3
4	NCT03485950	Comparative Study To Determine The Efficacy, Safety, And Tolerability Of Ceftolozane-Tazobactam. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03485950">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03485950</a>	A1
5	NCT03309657	Ceftolozane Tazobactam Pharmacokinetics in Infected Critically Ill Patients With an Indwelling External Ventricular Drain. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03309657">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03309657</a>	A1
6	NCT03830333	Ceftolozane/Tazobactam (MK-7625A) Plus Metronidazole Versus Meropenem for Participants With Complicated Intra-abdominal Infection (MK-7625A-015). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03830333">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03830333</a>	A7
7	NCT03002506	Pharmacokinetics of Ceftolozane/Tazobactam in Patients With Burns. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03002506">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03002506</a>	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
8	NCT02620774	Tissue Penetration of Ceftolozane/Tazobactam in Diabetic Patients With Lower Limb Infections. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02620774">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02620774</a>	A1
9	NCT02962934	An Observational Pharmacokinetic Study of Ceftolozane-Tazobactam in Intensive Care Unit in Patients With and Without CRRT. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02962934">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02962934</a>	A1
10	NCT02421120	Population Pharmacokinetics and Safety of Intravenous Ceftolozane/Tazobactam in Adult Cystic Fibrosis Patients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02421120">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02421120</a>	A2
11	NCT02728089	Study of Ceftolozane/Tazobactam (MK-7625A) in Japanese Participants With Uncomplicated Pyelonephritis and Complicated Urinary Tract Infection (MK-7625A-014). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02728089">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02728089</a>	A2
12	NCT02387372	Plasma Pharmacokinetics (PK) & Lung Penetration of Ceftolozane/Tazobactam in Participants With Pneumonia (MK-7625A-007). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02387372">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02387372</a>	A1
13	NCT02739997	Study of Ceftolozane/Tazobactam (MK-7625A) in Combination With Metronidazole in Japanese Participants With Complicated Intra-abdominal Infection (MK-7625A-013). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02739997">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02739997</a>	A3
14	NCT03963297	Multicenter Evaluation of the Susceptibility of Enterobacteriaceae and Pseudomonas Aeruginosa to Ceftolozane/Tazobactam Combination. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03963297">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03963297</a>	A3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
15	NCT02508753	Safety Study Designed to Study the Effects of Two Different Doses of CXA-101/Tazobactam, a Low Dose and a High Dose, on the QT/QTc Intervals in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508753">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508753</a>	A1
16	NCT03230838	MK-7625A Versus Meropenem in Pediatric Participants With Complicated Urinary Tract Infection (cUTI) (MK-7625A-034). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03230838">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03230838</a>	A1
17	NCT01147640	Safety and Efficacy Study to Compare IV CXA 101/Tazobactam and Metronidazole With Meropenem in Complicated Intraabdominal Infections. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01147640">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01147640</a>	A1
18	NCT02266706	Pharmacokinetic and Safety Study of Ceftolozane/Tazobactam in Pediatric Participants Receiving Antibiotic Therapy for Proven or Suspected Gram-negative Infection or for Peri-operative Prophylaxis (MK-7625A-010). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02266706">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02266706</a>	A1
19	NCT03217136	MK-7625A Plus Metronidazole Versus Meropenem in Pediatric Participants With Complicated Intra-Abdominal Infection (cIAI) (MK-7625A-035). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03217136">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03217136</a>	A1
20	NCT01345929	Study Comparing the Safety and Efficacy of Intravenous CXA-201 and Intravenous Levofloxacin in Complicated Urinary Tract Infection, Including Pyelonephritis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01345929">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01345929</a>	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
21	NCT01445678	Study Comparing the Safety and Efficacy of Intravenous CXA-201 and Intravenous Meropenem in Complicated Intraabdominal Infections. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01445678">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01445678</a>	A1
22	NCT00921024	Safety and Efficacy of IV CXA-101 and IV Ceftazidime in Patients With Complicated Urinary Tract Infections. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00921024">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00921024</a>	A2
23	NCT03941951	Study to Optimize the Use of New Antibiotics. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03941951">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03941951</a>	A6
24	NCT04033029	Antibiotic Plasma Concentrations During Continuous Renal Replacement Therapy With a High Adsorption Membrane (oXiris(r)). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04033029">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04033029</a>	A1
25	NCT03636464	Pharmacokinetics of Antibiotics in Patients Undergoing Renal Replacement Therapies. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03636464">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03636464</a>	A1
<b>EU-CTR</b>			
26	2018-004704-19	A Phase 1, open-label, non-comparative, multicenter clinical study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of ceftolozane/tazobactam (MK-7625A) in pediatric participants with nos... 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004704-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004704-19</a>	A1
27	2018-000492-32	Effects of antibiotics on microbiota, pulmonary immune response and incidence of ventilator-associated infections. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000492-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000492-32</a>	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>ICTRP</b>			
28	NCT01445665	Safety and Efficacy of Intravenous CXA-201 and Intravenous Meropenem in Complicated Intraabdominal Infections. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01445665">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01445665</a>	A1
29	NCT02725216	Pharmacokinetic and Safety Study of Ceftolozane/Tazobactam in Pediatric Participants Receiving Antibiotic Therapy for Proven or Suspected Gram-negative Infection or for Peri-operative Prophylaxis (MK-7625A-010). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02725216">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02725216</a>	A1
30	PER-063-11	A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY TO COMPARE THE SAFETY AND EFFICACY OF INTRAVENOUS CXA-201 AND INTRAVENOUS LEVOFLOXACIN IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION, INCLUDING PYELONEPHRITIS. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-063-11">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-063-11</a>	A1
<b>PharmNet.Bund</b>			
31	2015-002340-14	Randomized, Embedded, Multifactorial, Adaptive Platform trial for Community-Acquired Pneumonia (REMAP-CAP). PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A2
32	2017-003130-90	A randomized, controlled, evaluator-blinded, multi-center study to evaluate LYS228 pharmacokinetics, clinical response, safety, and tolerability in patients with complicated intra-abdominal infection. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
33	2016-002388-33	Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) von Piperacillin bei Patienten mit Fieber in Neutropenie nach myelosuppressiver zytostatischer Chemotherapie. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1
34	2016-000136-17	Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin in patients with severe sepsis or septic shock: a prospective, multicenter, randomised controlled trial. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1
35	2006-001599-18	A prospective, randomized, double dummy, double blind, multinational, multicenter trial comparing the safety and efficacy of sequential (intravenous/oral) moxifloxacin 400 mg once daily to intravenous piperacillin/tazobactam 4.0/0.5 g every 8 hours followed by oral amoxicillin/clavulanic acid tablets 875/125 mg every 12 hours for the treatment of subjects with complicated skin and skin structure infections(RELIEF Study). PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1
36	2010-021369-66	Investigation of pharmacokinetics of Ciprofloxacin and Piperacillin/Tazobactam in Patients receiving continuous renal replacement therapy. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1
37	2009-011466-29	A Multicenter, Double-blind, Randomized, Phase 2 Study to Compare the Safety and Efficacy of Intravenous CXA 101 and Intravenous Ceftazidime in Complicated Urinary Tract Infection, Including Pyelonephritis. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
38	2005-002128-32	Serum concentrations and concentrations in epithelial lining fluid of antibiotics under continuous infusion. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
1	NCT01147640	Safety and Efficacy Study to Compare IV CXA 101/Tazobactam and Metronidazole With Meropenem in Complicated Intraabdominal Infections. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01147640">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01147640</a>	A2
2	NCT01345929	Study Comparing the Safety and Efficacy of Intravenous CXA-201 and Intravenous Levofloxacin in Complicated Urinary Tract Infection, Including Pyelonephritis. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01345929">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01345929</a>	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
3	NCT01445678	Study Comparing the Safety and Efficacy of Intravenous CXA-201 and Intravenous Meropenem in Complicated Intraabdominal Infections. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01445678">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01445678</a>	A2
4	NCT01853982	Study of Intravenous Ceftolozane/Tazobactam Compared to Piperacillin/Tazobactam in Ventilator-Associated Pneumonia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01853982">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01853982</a>	A2
5	NCT02070757	Safety and Efficacy Study of Ceftolozane/Tazobactam to Treat Ventilated Nosocomial Pneumonia (MK-7625A-008). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070757">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070757</a>	A2
6	NCT02266706	Pharmacokinetic and Safety Study of Ceftolozane/Tazobactam in Pediatric Participants Receiving Antibiotic Therapy for Proven or Suspected Gram-negative Infection or for Peri-operative Prophylaxis (MK-7625A-010). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02266706">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02266706</a>	A2
7	NCT02387372	Plasma Pharmacokinetics (PK) & Lung Penetration of Ceftolozane/Tazobactam in Participants With Pneumonia (MK-7625A-007). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02387372">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02387372</a>	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
8	NCT02421120	Population Pharmacokinetics and Safety of Intravenous Ceftolozane/Tazobactam in Adult Cystic Fibrosis Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02421120">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02421120</a>	A2
9	NCT02508753	Safety Study Designed to Study the Effects of Two Different Doses of CXA-101/Tazobactam, a Low Dose and a High Dose, on the QT/QTc Intervals in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508753">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508753</a>	A1
10	NCT02620774	Tissue Penetration of Ceftolozane/Tazobactam in Diabetic Patients With Lower Limb Infections. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02620774">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02620774</a>	A2
11	NCT02728089	Study of Ceftolozane/Tazobactam (MK-7625A) in Japanese Participants With Uncomplicated Pyelonephritis and Complicated Urinary Tract Infection (MK-7625A-014). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02728089">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02728089</a>	A2
12	NCT02739997	Study of Ceftolozane/Tazobactam (MK-7625A) in Combination With Metronidazole in Japanese Participants With Complicated Intra-abdominal Infection (MK-7625A-013). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02739997">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02739997</a>	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
13	NCT02962934	An Observational Pharmacokinetic Study of Ceftolozane-Tazobactam in Intensive Care Unit in Patients With and Without CRRT. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02962934">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02962934</a>	A5
14	NCT03002506	Pharmacokinetics of Ceftolozane/Tazobactam in Patients With Burns. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03002506">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03002506</a>	A2
15	NCT03217136	MK-7625A Plus Metronidazole Versus Meropenem in Pediatric Participants With Complicated Intra-Abdominal Infection (cIAI) (MK-7625A-035). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03217136">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03217136</a>	A2
16	NCT03230838	MK-7625A Versus Meropenem in Pediatric Participants With Complicated Urinary Tract Infection (cUTI) (MK-7625A-034). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03230838">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03230838</a>	A2
17	NCT03309657	Ceftolozane Tazobactam Pharmacokinetics in Infected Critically Ill Patients With an Indwelling External Ventricular Drain. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03309657">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03309657</a>	A5
18	NCT03485950	Comparative Study To Determine The Efficacy, Safety, And Tolerability Of Ceftolozane-Tazobactam. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03485950">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03485950</a>	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
19	NCT03510351	Clinical Outcomes With Ceftolozane-tazobactam for MDR Pseudomonas Infections. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03510351">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03510351</a>	A5
20	NCT03581370	Comparison of Short Infusion Versus Prolonged Infusion of Ceftolozane-tazobactam Among Patients With Ventilator Associated-pneumonia to Pseudomonas Aeruginosa in Intensive Care Units. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03581370">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03581370</a>	A7
21	NCT03636464	Pharmacokinetics of Antibiotics in Patients Undergoing Renal Replacement Therapies. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03636464">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03636464</a>	A5
22	NCT03830333	Ceftolozane/Tazobactam (MK-7625A) Plus Metronidazole Versus Meropenem for Participants With Complicated Intra-abdominal Infection (MK-7625A-015). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03830333">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03830333</a>	A2
23	NCT03941951	Study to Optimize the Use of New Antibiotics. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03941951">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03941951</a>	A5
24	NCT03963297	Multicenter Evaluation of the Susceptibility of Enterobacteriaceae and Pseudomonas Aeruginosa to Ceftolozane/Tazobactam Combination. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03963297">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03963297</a>	A7

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
25	NCT04033029	Antibiotic Plasma Concentrations During Continuous Renal Replacement Therapy With a High Adsorption Membrane (oXiris®). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04033029">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04033029</a>	A5
26	NCT04196608	In Vitro Activity of Ceftolozane/Tazobactam and Imipenem/Relebactam in Clinical Isolates of Pseudomonas Aeruginosa and Enterobacterales Collected From Hematology and Oncology Patients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04196608">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04196608</a>	A2
<b>EU-CTR</b>			
27	2010-023452-87	A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY TO COMPARE THE SAFETY AND EFFICACY OF INTRAVENOUS CXA 201 AND INTRAVENOUS LEVOFLOXACIN IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION, INCLUDING PYELO.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.11.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023452-87">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023452-87</a>	A2
28	2010-023453-11	A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY TO COMPARE THE SAFETY AND EFFICACY OF INTRAVENOUS CXA 201 AND INTRAVENOUS LEVOFLOXACIN IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION, INCLUDING PYELO.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.11.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023453-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023453-11</a>	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
29	2011-002119-27	A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF INTRAVENOUS CXA-201 WITH THAT OF MEROPENEM IN COMPLICATED INTRAABDOMINAL INFECTIONS. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.11.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002119-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002119-27</a>	A2
30	2011-002120-41	A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF INTRAVENOUS CXA-201 WITH THAT OF MEROPENEM IN COMPLICATED INTRAABDOMINAL INFECTIONS. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.11.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002120-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002120-41</a>	A2
31	2012-002862-11	A Prospective, Randomized, Double-Blind, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Safety and Efficacy of Intravenous Ceftolozane/tazobactam Compared With Meropenem in Adult Patients with Ventilated.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.11.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002862-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002862-11</a>	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
32	2014-003485-24	A Phase 1, Non-comparative, Open-label Study to Characterize the Pharmacokinetics of a Single Intravenous Dose of Ceftolozane/tazobactam in Pediatric Patients Receiving Standard of Care Antibiotic .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.11.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003485-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003485-24</a>	A2
33	2016-004153-32	A Phase 2, Randomized, Active Comparator-Controlled, Multicenter, Double-Blind Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of Ceftolozane/Tazobactam (MK-7625A) Versus Meropenem in Pediatric Sub.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.11.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004153-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004153-32</a>	A2
34	2016-004820-41	A Phase 2, Randomized, Active Comparator-Controlled, Multicenter, Double-Blind Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of Ceftolozane/Tazobactam (MK-7625A) Plus Metronidazole Versus Meropen.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.11.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004820-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004820-41</a>	A2
35	2018-000059-42	Comparison of short infusion versus prolonged infusion of ceftolozane-tazobactam among patients with ventilator associated-pneumonia to Pseudomonas aeruginosa in intensive care units. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.11.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000059-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000059-42</a>	A7

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
36	2018-000492-32	Effects of antibiotics on microbiota, pulmonary immune response and incidence of ventilator-associated infections. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.11.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000492-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000492-32</a>	A5
37	2018-004704-19	A Phase 1, open-label, non-comparative, multicenter clinical study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of ceftolozane/tazobactam (MK-7625A) in pediatric participants with nos.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.11.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004704-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004704-19</a>	A2
<b>ICTRP</b>			
38	CTRI/2012/08/002890	Study Comparing the Safety and Efficacy of Intravenous CXA-201 and Intravenous Levofloxacin in Complicated Urinary Tract Infection, Including Pyelonephritis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/08/002890">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/08/002890</a>	A2
39	CTRI/2012/12/003191	Study Comparing the Safety and Efficacy of Intravenous CXA-201 and Intravenous Meropenem in Complicated Intraabdominal Infections. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/12/003191">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/12/003191</a>	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
40	EUCTR2010-023452-87-DE	A trial to test a new antibiotic given by vein to be used for Complicated Urinary Tract infections by comparing it to a well known antibiotic, levofloxacin. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023452-87-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023452-87-DE</a>	A2
41	EUCTR2010-023453-11-PL	A trial to test a new antibiotic given by vein to be used for Complicated Urinary Tract infections by comparing it to a well known antibiotic, levofloxacin. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023453-11-PL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023453-11-PL</a>	A2
42	EUCTR2011-002119-27-ES	A trial to test a new antibiotic given by vein to be used for Complicated Intra-abdominal infections. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002119-27-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002119-27-ES</a>	A2
43	EUCTR2012-002862-11-GB	-. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002862-11-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002862-11-GB</a>	A2
44	EUCTR2014-003485-24-Outside-EU/EEA	A Phase 1, Non-comparative, Open-label Study to Characterize the Pharmacokinetics of a Single Intravenous Dose of Ceftolozane/tazobactam in Pediatric Patients Receiving Standard of Care Antibiotic Therapy for Proven or Suspected Gram-negative Infection or for Peri-operative Prophylaxis. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003485-24-Outside-EU/EEA">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003485-24-Outside-EU/EEA</a>	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
45	EUCTR2016-004153-32-HU	Ceftolozane/tazobactam (MK-7625A) versus Meropenem in Pediatric Complicated Urinary Tract Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004153-32-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004153-32-HU</a>	A2
46	EUCTR2016-004820-41-LT	Ceftolozane/tazobactam (MK-7625A) plus Metronidazole versus Meropenem in pediatric complicated intra-abdominal infection. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004820-41-LT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004820-41-LT</a>	A2
47	EUCTR2018-000059-42-FR	Comparison of short infusion versus prolonged infusion of ceftolozane-tazobactam among patients with ventilator associated-pneumonia to Pseudomonas aeruginosa in intensive care units. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000059-42-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000059-42-FR</a>	A7
48	EUCTR2018-004704-19-EE	Safety and pharmacokinetics of ceftolozane/tazobactam in pediatric participants with nosocomial pneumonia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004704-19-EE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004704-19-EE</a>	A2
49	EUCTR2018-004704-19-ES	Safety and pharmacokinetics of ceftolozane/tazobactam in pediatric participants with nosocomial pneumonia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004704-19-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004704-19-ES</a>	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
50	KCT0001273	A PROSPECTIVE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER, PHASE 3 STUDY TO ASSESS THE SAFETY AND EFFICACY OF INTRAVENOUS CEFTOLOZANE/TAZOBACTAM COMPARED WITH MEROPENEM IN ADULT PATIENTS WITH VENTILATED NOSOCOMIAL PNEUMONIA. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001273">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001273</a>	A2
51	NCT01147640	Safety and Efficacy Study to Compare IV CXA 101/Tazobactam and Metronidazole With Meropenem in Complicated Intraabdominal Infections. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01147640">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01147640</a>	A2
52	NCT01445665	Safety and Efficacy of Intravenous CXA-201 and Intravenous Meropenem in Complicated Intraabdominal Infections. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01445665">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01445665</a>	A2
53	NCT01445678	Study Comparing the Safety and Efficacy of Intravenous CXA-201 and Intravenous Meropenem in Complicated Intraabdominal Infections. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01445678">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01445678</a>	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
54	NCT01853982	Study of Intravenous Ceftolozane/Tazobactam Compared to Piperacillin/Tazobactam in Ventilator-Associated Pneumonia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01853982">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01853982</a>	A2
55	NCT02070757	Safety and Efficacy Study of Ceftolozane/Tazobactam to Treat Ventilated Nosocomial Pneumonia (MK-7625A-008). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02070757">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02070757</a>	A2
56	NCT02266706	Pharmacokinetic and Safety Study of Ceftolozane/Tazobactam in Pediatric Participants Receiving Antibiotic Therapy for Proven or Suspected Gram-negative Infection or for Peri-operative Prophylaxis (MK-7625A-010). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02266706">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02266706</a>	A2
57	NCT02387372	Plasma Pharmacokinetics (PK) & Lung Penetration of Ceftolozane/Tazobactam in Participants With Pneumonia (MK-7625A-007). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02387372">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02387372</a>	A2
58	NCT02421120	Population Pharmacokinetics and Safety of Intravenous Ceftolozane/Tazobactam in Adult Cystic Fibrosis Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02421120">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02421120</a>	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
59	NCT02508753	Safety Study Designed to Study the Effects of Two Different Doses of CXA-101/Tazobactam, a Low Dose and a High Dose, on the QT/QTc Intervals in Healthy Subjects. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02508753">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02508753</a>	A1
60	NCT02620774	Tissue Penetration of Ceftolozane/Tazobactam in Diabetic Patients With Lower Limb Infections. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02620774">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02620774</a>	A2
61	NCT02725216	Pharmacokinetic and Safety Study of Ceftolozane/Tazobactam in Pediatric Participants Receiving Antibiotic Therapy for Proven or Suspected Gram-negative Infection or for Peri-operative Prophylaxis (MK-7625A-010). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02725216">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02725216</a>	A5
62	NCT02728089	Study of Ceftolozane/Tazobactam (MK-7625A) in Japanese Participants With Uncomplicated Pyelonephritis and Complicated Urinary Tract Infection (MK-7625A-014). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02728089">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02728089</a>	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
63	NCT02739997	Study of Ceftolozane/Tazobactam (MK-7625A) in Combination With Metronidazole in Japanese Participants With Complicated Intra-abdominal Infection (MK-7625A-013). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02739997">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02739997</a>	A2
64	NCT02962934	An Observational Pharmacokinetic Study of Ceftolozane-Tazobactam in Intensive Care Unit in Patients With and Without CRRT. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02962934">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02962934</a>	A5
65	NCT03002506	Pharmacokinetics of Ceftolozane/Tazobactam in Patients With Burns. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03002506">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03002506</a>	A2
66	NCT03217136	MK-7625A Plus Metronidazole Versus Meropenem in Pediatric Participants With Complicated Intra-Abdominal Infection (cIAI) (MK-7625A-035). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03217136">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03217136</a>	A2
67	NCT03230838	MK-7625A Versus Meropenem in Pediatric Participants With Complicated Urinary Tract Infection (cUTI) (MK-7625A-034). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03230838">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03230838</a>	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
68	NCT03309657	Ceftolozane Tazobactam Pharmacokinetics in Infected Critically Ill Patients With an Indwelling External Ventricular Drain. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03309657">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03309657</a>	A5
69	NCT03485950	Comparative Study To Determine The Efficacy, Safety, And Tolerability Of Ceftolozane-Tazobactam. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03485950">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03485950</a>	A2
70	NCT03510351	Clinical Outcomes With Ceftolozane-tazobactam for MDR Pseudomonas Infections. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03510351">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03510351</a>	A5
71	NCT03581370	Comparison of Short Infusion Versus Prolonged Infusion of Ceftolozane-tazobactam Among Patients With Ventilator Associated-pneumonia to Pseudomonas Aeruginosa in Intensive Care Units. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03581370">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03581370</a>	A7
72	NCT03830333	Ceftolozane/Tazobactam (MK-7625A) Plus Metronidazole Versus Meropenem for Participants With Complicated Intra-abdominal Infection (MK-7625A-015). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03830333">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03830333</a>	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
73	NCT03963297	Multicenter Evaluation of the Susceptibility of Enterobacteriaceae and Pseudomonas Aeruginosa to Ceftolozane/Tazobactam Combination. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03963297">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03963297</a>	A7
74	NCT04196608	In Vitro Activity of Ceftolozane/Tazobactam and Imipenem/Relebactam in Clinical Isolates of Pseudomonas Aeruginosa and Enterobacterales Collected From Hematology and Oncology Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04196608">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04196608</a>	A2
75	PER-010-12	A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANZOMICED, PHASE 3 STUDY TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF INTRAVENUS CXA-201 WITH THAT OF MEROPENEM IN COMPLICATED INTRAABDOMINAL INFECTIONS. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-010-12">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-010-12</a>	A2
76	PER-063-11	A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY TO COMPARE THE SAFETY AND EFFICACY OF INTRAVENOUS CXA-201 AND INTRAVENOUS LEVOFLOXACIN IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION, INCLUDING PYELONEPHRITIS. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-063-11">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-063-11</a>	A2
<b>PharmNet.Bund</b>			

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
77	2009-011466-29	A Multicenter, Double-blind, Randomized, Phase 2 Study to Compare the Safety and Efficacy of Intravenous CXA 101 and Intravenous Ceftazidime in Complicated Urinary Tract Infection, Including Pyelonephritis. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A5
78	2010-023452-87	A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY TO COMPARE THE SAFETY AND EFFICACY OF INTRAVENOUS CXA 201 AND INTRAVENOUS LEVOFLOXACIN IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION, INCLUDING PYELONEPHRITIS. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A2
79	2011-002120-41	A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF INTRAVENOUS CXA-201 WITH THAT OF MEROPENEM IN COMPLICATED INTRAABDOMINAL INFECTIONS. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
80	2012-002862-11	<p>A Prospective, Randomized, Double-Blind, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Safety and Efficacy of Intravenous Ceftolozane/tazobactam Compared With Meropenem in Adult Patients with Ventilator-associated Nosocomial Pneumonia (VNP). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a></p>	A2
81	2018-000492-32	<p>Effects of antibiotics on microbiota, pulmonary immune response and incidence of ventilator-associated infections - Einfluss von Antibiotikatherapien auf Mikrobiota, pulmonale Immunantwort und Inzidenz von beatmungsassoziierten Infektionen. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a></p>	A5

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-129 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-129 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-129 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PN008

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Fragestellung:</u> Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von intravenösem (i. v.) Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu i. v. Meropenem bei hospitalisierten erwachsenen Patienten mit beatmungspflichtiger nosokomialer Pneumonie (Ventilated Nosocomial Pneumonia, VNP). Dies schloss sowohl Patienten mit beatmungsassoziiertes Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia, VAP) als auch mit beatmungspflichtiger, im Krankenhaus erworbener Pneumonie (Ventilated Hospital-Acquired Pneumonia, vHAP) ein.</p> <p><u>Primäres Ziel:</u> Das primäre Studienziel war der Nachweis der statistischen Nichtunterlegenheit von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber Meropenem hinsichtlich der klinischen Ansprechrate in der ITT-Population.</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u> Sekundäres Hauptziel waren die 28-Tage-Mortalitätsraten unter Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem in der ITT-Population.</p> <p>Weitere sekundäre Studienziele waren (auszugsweise)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die klinischen Ansprechraten unter Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem in der CE-Population</li> <li>• die klinischen Ansprechraten unter Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem in einer Subpopulation von Patienten mit P. aeruginosa in der Erregerkultur der unteren Atemwege (Lower Respiratory Tract, LRT) zu Baseline</li> <li>• die klinischen Ansprechraten unter Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem in einer Subpopulation von Patienten mit Enterobacteriaceae in der Erregerkultur der LRT zu Baseline</li> <li>• die mikrobiologischen Ansprechraten unter Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>die mikrobiologischen Ansprechraten pro Erreger unter Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem</li> <li>die 28-Tage-Mortalitätsraten unter Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem in der mITT-Population</li> <li>die 14-Tage-Mortalitätsraten unter Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem</li> <li>die klinischen Ansprechraten pro Erreger anhand der minimalen inhibitorischen Konzentration zu Baseline unter Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem</li> <li>die Bewertung von Sicherheit und Verträglichkeit von Ceftolozan/Tazobactam</li> </ul> <p><u>Hypothese:</u> Die Behandlung mit Ceftolozan/Tazobactam ist Meropenem bezüglich der klinischen Heilungsrate beim Besuch zur Erfolgskontrolle (TOC visit) 7 – 14 Tage nach Therapieende (EOT visit) in der ITT-Population nicht unterlegen. Die Nichtunterlegenheitsgrenze wurde auf 12,5 % festgesetzt.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine internationale, multizentrische, prospektive, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele Phase-III-Studie. Das Zuteilungsverhältnis zu einem der beiden Behandlungsarme betrug 1:1.
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab zwei Protokoll-Amendments nach Studienbeginn. <u>Protokoll-Version 6.0, Datum 15.03.2016 (global und Japan) bzw. 11.07.2016 (Tschechische Republik):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Streichen des Einschlusskriteriums zum Acute APACHE-II-Score</li> <li>Änderung der Behandlungsdauer von acht Tagen auf acht bis 14 Tage</li> <li>Akzeptanz einer gramnegativen Erregerkultur der LRT innerhalb von 72 Stunden vor Erstdosis der Studienmedikation als Bestätigung einer gramnegativen bakteriellen Pneumonie</li> <li>Änderung des Ausschlusskriteriums 6 zu erlaubter Rekrutierung von Patienten mit Erhalt eines Carbapenems über <math>\leq 24</math> Stunden innerhalb der letzten sieben Tage vor Erstdosis der Studienmedikation</li> <li>Ergänzung weiterer, beim Gebrauch von Meropenem oder Linezolid kontraindizierter Wirkstoffe</li> <li>Streichen der Möglichkeit, Patienten mit gegenüber beiden Studienpräparaten resistenten Erregern zu entblinden und mit unverblindeter Studienmedikation weiter zu behandeln</li> <li>Hinzunahme anderer standardisierter und validierter</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Testverfahren zum E-Test für die Bestimmung der Erregerempfindlichkeit gegenüber Ceftolozan/Tazobactam und Meropenem</p> <p><u>Protokoll-Version 7.0, Datum 25.08.2017 (global) bzw. 19.09.2017 (Japan):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung der Patientenpopulation für den primären Endpunkt (Klinisches Ansprechen zum TOC) von der CE-Population zur ITT-Population</li> <li>• Änderung des sekundären Hauptendpunkts zu 28-Tage-Mortalität</li> <li>• Erläuterung der Ein- und Ausschlusskriterien bzgl. Röntgen-Thorax, gramnegativer VAP-Prophylaxe und Antibiotika-Prophylaxe vor Studienbeginn</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schriftliche Einwilligungserklärung vor Durchführung studienspezifischer Untersuchungen (schriftliche Einwilligungserklärung eines gesetzlichen Vertreters möglich, sofern Übereinstimmung mit entsprechendem Landesgesetz besteht)</li> <li>• Erwachsene Patienten beiderlei Geschlechts (Alter <math>\geq 18</math> Jahre) mit Bereitschaft, eine effektive Methode zur Kontrazeption anzuwenden</li> <li>• Mittels Endotrachealtubus, einschließlich Tracheotomie, intubierte und zum Zeitpunkt der Randomisierung maschinell beatmete Patienten:</li> </ul> <p><b>Beatmete Patienten mit HAP:</b></p> <p>Wenigstens eins der folgenden Zeichen und/oder Symptome innerhalb der letzten 24 Stunden vor Intubation ODER innerhalb von 48 Stunden nach Intubation bei Patienten, die entweder seit <math>\geq 48</math> Stunden hospitalisiert waren oder deren Krankenhausentlassung innerhalb der letzten sieben Tage erfolgte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Neu aufgetretener Husten (oder Verschlechterung des Hustens gegenüber Baseline)</li> <li>– Dyspnoe, Tachypnoe oder Atemfrequenz <math>&gt; 30</math>/min, insbesondere bei progressivem Verlauf eines oder aller dieser Zeichen oder Symptome</li> <li>– Hypoxämie, definiert als arterieller Sauerstoffpartialdruck <math>&lt; 60</math> mmHg bei Raumluf-Atmung, ODER eine Sauerstoffsättigung <math>&lt; 90</math> % bei Raumluf-Atmung, ODER Verschlechterung des Quotienten aus arteriellem Sauerstoffpartialdruck und Sauerstoffgehalt in der Atemluft (<math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2</math>)</li> </ul>

		<p><b>Patienten mit VAP bei maschineller Beatmung <math>\geq 48</math> Stunden:</b></p> <p>Akute Anpassungen des Beatmungsgeräts zur Verbesserung der Sauerstoffzufuhr bei Verschlechterung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks oder Verschlechterung des <math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2</math></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neue oder progressive Infiltrate im Röntgenthorax oder im Computertomogramm, aufgezeichnet innerhalb von 24 Stunden vor Erstdosis der Studienmedikation, die auf eine bakterielle Pneumonie hinweisen</li> <li>• Folgende klinische Kriterien innerhalb von 24 Stunden vor Erstdosis der Studienmedikation: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Eitrige Trachealsekretion</li> <li>– Zusätzlich mindestens eins der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dokumentiertes Fieber (Körpertemperatur <math>\geq 38</math> °C [100,4 °F])</li> <li>▪ Hypothermie (Körpertemperatur <math>\leq 35</math> °C [95,2 °F])</li> <li>▪ Leukozytenzahl <math>\geq 10.000/\text{mm}^3</math></li> <li>▪ Leukozytenzahl <math>\leq 4.500/\text{mm}^3</math></li> <li>▪ <math>\geq 15</math> % unreife Neutrophile</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Probenentnahme aus den LRT innerhalb von 36 Stunden vor Erstdosis der Studienmedikation zur Bestimmung von Gram-Färbung und quantitativer Erregerkultur</li> <li>• Willens und fähig, die Studienprozeduren und -auflagen zu befolgen</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jede der folgenden Diagnosen oder körperlichen Verfassung, die die Bewertung und Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigt hätte: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Atypische, virale, mykotische (einschließlich <i>Pneumocystis jirovecii</i>), bekannte oder vermutete ambulant erworbene bakterielle Pneumonie</li> <li>– Tracheobronchitis (ohne dokumentierte Pneumonie), chemische Pneumonitis oder postobstruktive Pneumonie</li> <li>– Aktives primäres oder metastasiertes Lungenkarzinom</li> <li>– Pleuraergüsse (oder Emphysem) mit Bedarf an therapeutischer Drainage, Lungenabszess oder Bronchiektasie</li> <li>– Mukoviszidose, akute Verschlechterung einer chronischen Bronchitis oder aktive Lungentuberkulose</li> <li>– Herzinsuffizienz Stadium IV der New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation oder Leberzirrhose</li> <li>– Verbrennung dritten Grades (mehr als 15 % der gesamten Körperoberfläche)</li> <li>– Schwere Atembeschwerden aufgrund eines penetrierenden Thoraxtraumas (d. h. Thoraxtrauma</li> </ul> </li> </ul>
--	--	--

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mit paradoxer Atmung)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dokumentierte anamnestisch bekannte mäßige oder schwere Überempfindlichkeit (oder Allergie) gegenüber Beta-Laktam-Antibiotika</li> <li>• Erhalt systemischer oder inhalativer Antibiotika gegen gramnegative, VNP verursachende Erreger über &gt; 24 Stunden in den letzten 72 Stunden vor Erstdosis der Studienmedikation (Wirkstoffe mit ausschließlich grampositiver Aktivität sind erlaubt, z. B. Daptomycin, Vancomycin, Linezolid)</li> </ul> <p><b>Ausnahmen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Persistierende/sich verschlimmernde Zeichen und/oder Symptome einer VNP trotz Antibiotika-Therapie über <math>\geq 48</math> Stunden und (a) Wachstum eines gramnegativen Erregers in einer aus den LRT während der ineffektiven Antibiotika-Therapie entnommenen Erregerkultur und (b) der isolierte Erreger ist nicht als resistent gegenüber einem der Studienpräparate bekannt</li> <li>– Zeichen und/oder Symptome einer VNP treten nach Erhalt einer vorherigen Antibiotika-Therapie von <math>\geq 48</math> Stunden im Rahmen einer anderen Indikation als die aktuelle VNP auf</li> <li>– Behandlung mit einem nicht absorbierbaren Antibiotikum zur Darmdekontamination (z. B. niedrig dosiertes Erythromycin) oder zur Eradikation von <i>Clostridioides difficile</i></li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausschließlich grampositive Bakterien in der Gram-Färbung zu Baseline (Ausnahme: Wachstum eines gramnegativen Erregers bei Probenentnahme aus den LRT innerhalb von 72 Stunden vor Erstdosis der Studienmedikation)</li> <li>• Aktive Immunsuppression</li> <li>• Erhalt eines Carbapenems für &gt; 24 Stunden innerhalb von sieben Tagen vor Erstdosis der Studienmedikation</li> <li>• Wachstum eines gramnegativen Erregers mit Resistenz gegenüber Meropenem oder Ceftolozan/Tazobactam aus einer respiratorischen oder Blutkultur innerhalb von 15 Tagen vor Erstdosis der Studienmedikation</li> </ul> <p>Entwicklung eines terminalen Nierenversagens, definiert als CrCl &lt; 15 ml/min, ODER Notwendigkeit einer Peritoneal- oder Hämodialyse oder Hämofiltration ODER Urinmenge &lt; 20 ml/h über 24 Stunden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einer der folgenden Befunde: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) über dem Dreifachen der Obergrenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal, ULN)</li> <li>– Gesamtbilirubin über dem Zweifachen des ULN</li> <li>– Alkaline Phosphatase über dem Vierfachen des ULN</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hämatokrit &lt; 21 % oder Hämoglobin &lt; 7 g/dl</p> <p>Neutropenie mit absoluter Neutrophilenzahl &lt; 500/mm<sup>3</sup></p> <p>Thrombozytenzahl &lt; 50.000/mm<sup>3</sup></p> <p>Lebenserwartung &lt; 72 Stunden</p> <p>Jede Verfassung oder Situation, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Patientensicherheit oder die Datenqualität beeinträchtigt hätte</p> <p>Teilnahme an einer klinischen Arzneimittelstudie innerhalb von 30 Tagen vor Erstdosis der Studienmedikation</p> <p>Vorherige Teilnahme an einer Studie mit Cefotolozan oder Cefotolozan/Tazobactam</p> <p>In die Studie involvierte Mitarbeiter des Prüfarztes oder Studienzentrums sowie deren Familienmitglieder</p> <p>Erwarteter Gebrauch folgender Begleitmedikation während der Studie (bis zum EOT): Valproinsäure oder Divalproex-Natrium; gleichzeitiger Gebrauch von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern, trizyklischen Antidepressiva, (Serotonin) 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptoragonisten (Triptane), Meperidin oder Buspiron bei Patienten mit zusätzlicher Linezolid-Gabe</p> <p>Erhalt eines Monoaminoxidase-Hemmers innerhalb von 14 Tagen vor Erstdosis der Studienmedikation oder erwarteter Gebrauch während der Studie (bis zum EOT) bei Patienten mit zusätzlicher Linezolid-Gabe</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor der Studie war Cubist Pharmaceuticals LLC, USA.</p> <p>Die Studie wurde an 119 Zentren in 29 Ländern durchgeführt.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 einer von zwei Behandlungsgruppen zugeteilt:</p> <p><b>Gruppe 1 (experimenteller Arm):</b> Cefotolozan/Tazobactam 3.000 mg (2.000 mg Cefotolozan und 1.000 mg Tazobactam) i. v. alle acht Stunden (q8h) als einstündige Infusion (± 10 Minuten) über acht bis 14 Tage oder über 14 Tage bei P. aeruginosa</p> <p><b>Gruppe 2 (aktiver Komparator):</b> Meropenem 1.000 mg i. v. q8h als einstündige Infusion (± 10 Minuten) über acht bis 14 Tage oder über 14 Tage bei P. aeruginosa</p> <p>Bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung (15 ml/min ≤ CrCl ≤ 50 ml/min) wurden die Dosis für Cefotolozan/Tazobactam auf 1.500 mg oder 750 mg i. v. q8h reduziert und das Dosisintervall für Meropenem von q8h auf q12h verlängert.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden	<p><b>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Klinisches Ansprechen in der ITT-Population beim TOC</li> </ul> <p>Klinisches Ansprechen im Sinne einer klinischen Heilung wurde definiert als vollständiges Abklingen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	(z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>aller oder der meisten klinischen Zeichen und Symptome der VNP UND keine neuen Zeichen, Symptome oder Komplikationen einer VNP UND keine weitere antibakterielle Therapie der VNP erforderlich UND Patient lebt noch.</p> <p>Die ITT-Population setzte sich zusammen aus allen randomisierten Patienten, unabhängig vom Erhalt der (vorgesehenen) Studienmedikation.</p> <p><b>Sekundärer Hauptwirksamkeitsendpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 28-Tage-Mortalität in der ITT-Population</li> </ul> <p><b>Weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinisches Ansprechen in der CE-Population beim TOC Die CE-Population war eine Untergruppe der ITT-Population und schloss alle Patienten ein, die Studienmedikation erhalten hatten, bis zum TOC prüfplanadhärent waren und ein klinisch evaluierbares Ergebnis aufwiesen.</li> <li>• Klinisches Ansprechen in einer Subpopulation von Patienten in der mITT-Population mit <i>P. aeruginosa</i> in der LRT-Kultur zu Baseline beim TOC Die mITT-Population war eine Untergruppe der ITT-Population und umfasste alle Patienten, die Studienmedikation erhalten und einen gegenüber mindestens einer der beiden Studienmedikationen empfindlichen Erreger in der LRT-Kultur zu Baseline hatten.</li> <li>• Klinisches Ansprechen in einer Subpopulation von Patienten in der mITT-Population mit Enterobacteriaceae in der LRT-Kultur zu Baseline beim TOC</li> <li>• Mikrobiologisches Ansprechen pro Patient, pro Erreger, für <i>P. aeruginosa</i> und für Enterobacteriaceae in der mikrobiologisch evaluierbaren (ME)-Population beim TOC, sieben bis 14 Tage nach EOT Mikrobiologisches Ansprechen im Sinne einer Eradikation wurde definiert als <math>\geq 1</math>-log-Reduktion der Bakterienlast des LRT-Erregers zu Baseline UND eine Anzahl pro Erreger von <math>\leq 10^4</math> koloniebildenden Einheiten/ml (KBE/ml) in einer endotrachealen Aspirat- oder Sputumprobe, <math>\leq 10^3</math> KBE/ml in einer BAL-Probe und <math>\leq 10^2</math> KBE/ml in einer geschützten Bürstenabstrichprobe. Die ME-Population war eine Untergruppe der mITT-Population und schloss alle Patienten ein, die bis zum TOC prüfplanadhärent waren, ein klinisch evaluierbares Ergebnis aufwiesen und einen gegenüber mindestens einer der beiden Studienmedikationen empfindlichen Erreger in der LRT-Kultur zu Baseline hatten.</li> <li>• 28-Tage-Mortalität in der mITT-Population</li> <li>• 14-Tage-Mortalität in der ITT-Population</li> <li>• Klinisches Ansprechen in den ITT- und</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>CE-Populationen zum EOT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinisches Ansprechen in der CE-Population zum späten Follow-up (Late-Follow-up-Visite, LFU-Visite), 28 – 35 Tage nach EOT</li> </ul> <p>Dauerhaftes Klinisches Ansprechen im Sinne einer anhaltenden klinischen Heilung wurde definiert als keine neuen Pneumonie-Zeichen oder -Symptome sowie keine Antibiotika-Gabe zur Behandlung einer VNP seit dem TOC.</p> <p><b>Sicherheitsendpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod und andere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse (UE)</li> <li>• Laborparameter</li> <li>• Vitalparameter</li> <li>• Körperliche Untersuchung</li> </ul> <p>Die Sicherheitspopulation schloss alle randomisierten Patienten ein, die die Studienmedikation erhalten hatten.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Änderungen der a priori geplanten Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zur Wirksamkeitsbewertung des klinischen und des mikrobiologischen Ansprechens von Patienten mit ESBL-positiven Enterobacteriaceae und AmpC-produzierenden <i>P. aeruginosa</i>, wurden alle zugehörigen Zusammenfassungen und Analysen des klinischen und des mikrobiologischen Ansprechens pro Erreger angepasst, um diese Daten in der tabellarischen Darstellung zu berücksichtigen.</li> <li>• Zur Wirksamkeitsbewertung des primären Endpunkts bei Patienten mit nicht-empfindlichen <i>P. aeruginosa</i> in den LRT zu Baseline im Vergleich mit spezifischen Antibiotika, wurden folgende Analysen hinzugefügt: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Tag-28-Mortalitätsraten (alle Ursachen) bei Patienten mit nicht-empfindlichen <i>P. aeruginosa</i> in den LRT zu Baseline nach Antibiotika-Kategorie (mITT- und ME-Populationen)</li> <li>– Klinisches Ansprechen zum TOC bei Patienten mit nicht-empfindlichen <i>P. aeruginosa</i> in den LRT zu Baseline nach Antibiotika-Kategorie (mITT- und ME-Populationen)</li> </ul> </li> <li>• Zur Beurteilung des Ausmaßes der Behandlungsdifferenz für den Anteil der Patienten mit UE im Safety Set, wurden Behandlungsunterschiede und zugehörige 95 %-KI für UE (<math>\geq 2</math> % der Patienten in beiden Behandlungsgruppen) dargestellt.</li> </ul> <p>Änderungen nach Entblindung der Studie und Post-hoc-Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zur Beurteilung der Auswirkung der fehlerhaften Stratifizierung innerhalb eines Stratum wurden folgende Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt durchgeführt:</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>– Klinisches Ansprechen zum TOC nach den Randomisierungsstrata (ITT-Population)</li> <li>• Zur Beurteilung des Ausmaßes der Behandlungsdifferenz für die UE-Raten im Safety Set, wurden Behandlungsunterschiede und zugehörige 95 %-KI für die Haupt-UE-Kategorien dargestellt. Das Ausmaß der Behandlungsunterschiede für die SUE-Raten und die zugehörigen 95 %-KI für verschiedene SUE (<math>\geq 1</math> % der Patienten in beiden Behandlungsgruppen) wurden ebenfalls dargestellt.</li> <li>• Zur Beurteilung der Anteile der Patienten mit antibiotischer Begleitmedikation in der ITT-Population während der Behandlungsperiode, wurden die antibiotische Begleitmedikation zwischen der ersten und der letzten Dosis der Studienmedikation nach ATC-Klasse und PT zusammengefasst.</li> <li>• Zur Beurteilung der Aufnahme von Patienten auf der Intensivstation (Intensive Care Unit, ICU), wurde die Anzahl der randomisierten ICU-Patienten zusammengefasst.</li> <li>• Zur Beurteilung des Ausmaßes der Behandlungsdifferenz für das klinische Ansprechen pro Erreger, wurden die klinischen Heilungsraten mit zugehörigen unstratifizierten 95 %-KI für die mITT- und ME-Populationen zusammengefasst.</li> </ul>
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die geplante Stichprobengröße wurde auf 726 Patienten (363 pro Behandlungsgruppe) festgelegt, um die Nichtunterlegenheit hinsichtlich der klinischen Ansprechraten in der ITT-Population zu erzielen. Mit einer Nichtunterlegenheitsspanne von 12,5 % zum einseitigen Signifikanzniveau von 0,0125, besaß die Studie mit 726 Patienten eine Power von 85,3 % bei einer geschätzten Heilungsrate von 58,4 % in beiden Behandlungsrmen.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Zwischenanalyse zur Beurteilung der Sicherheit wurde nach Rekrutierung und Studienkomplettierung von etwa 30 % der Patienten durchgeführt. Die Sicherheitsbeurteilung erfolgte durch ein unabhängiges, verblindetes Data and Safety Monitoring Board (DSMB).
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die zufällige Zuteilung der Patienten zu einer der beiden Behandlungsgruppen (Ceftolozan/Tazobactam oder Meropenem) basierte auf einem computergenerierten Randomisierungsschema.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden nach Diagnose (VAP versus beatmete Patienten mit HAP) und Alter ( $\geq 65$ versus $< 65$ Jahre) stratifiziert und im Verhältnis 1:1 entweder für die Behandlung mit Ceftolozan/Tazobactam oder Meropenem randomisiert. Es sollten wenigstens 50 % Patienten mit VAP randomisiert

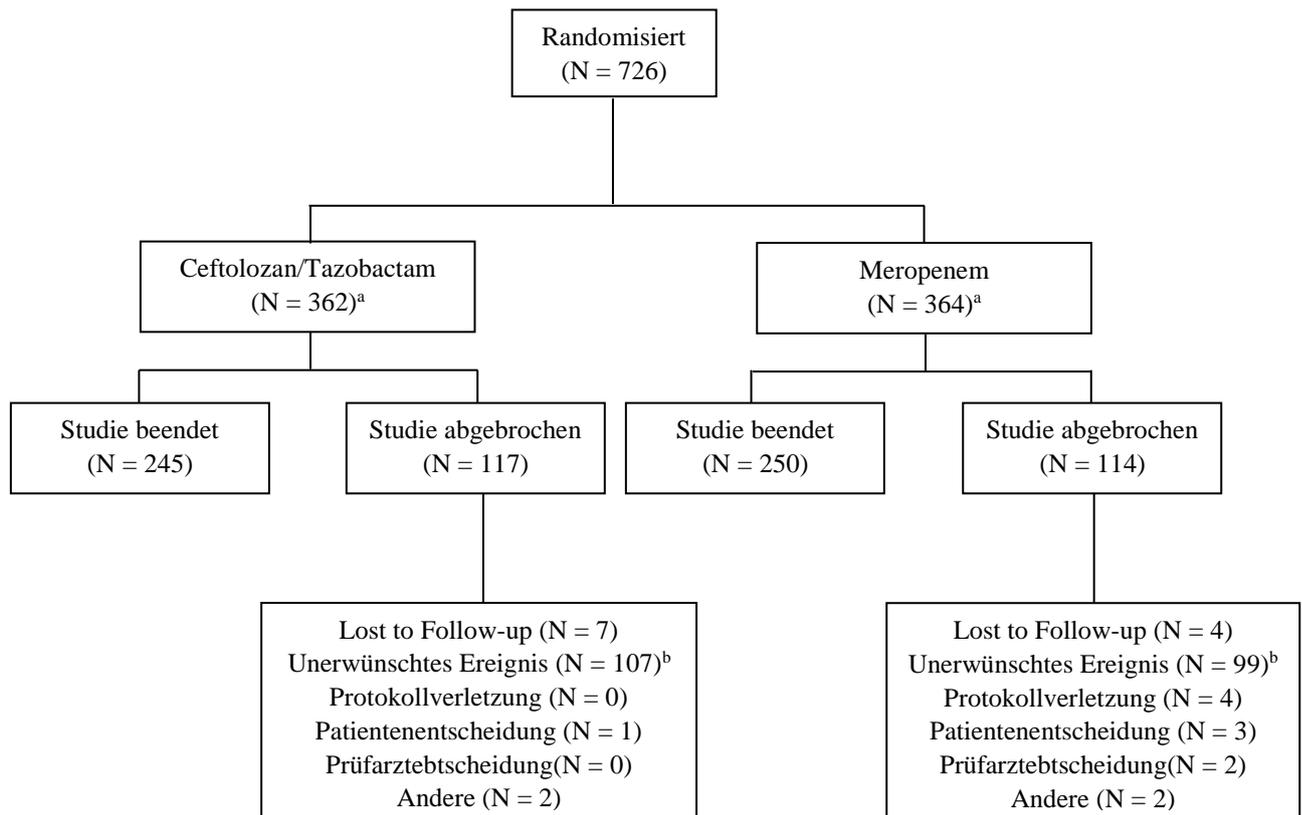
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		werden.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)  Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Für die Randomisierung stand eine interaktive Response Technologie (IRT) zur Verfügung. Jedem Patienten wurde eine spezifische Identifikationsnummer zugewiesen.  Die Aufbereitung und Zuteilung der Studienmedikation lag in der Verantwortung eines nicht verblindeten Krankenhausapothekers oder seines Stellvertreters. Weder Patienten noch behandelnde Ärzte oder anderes mit der Studiendurchführung betrautes Personal hatten Zugang zu Medikationsnummern oder Behandlungs-codes.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte am letzten Tag der Screeningphase, sobald der Patient die Voraussetzungen zur Studienteilnahme erfüllt hatte.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<b>Analyse der Wirksamkeitsendpunkte:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Nichtunterlegenheits-Hypothese wurde mit Hilfe eines zweiseitigen 97,5 %- KI zum einseitigen Signifikanzniveau von 0,0125 getestet. Die Berechnung des zweiseitigen 97,5 %-KI der Differenz (Ceftolozan/Tazobactam minus Meropenem) basierte auf einer stratifizierten Newcombe-Methode mit Mindestrisikogewichten. Lag die untere Intervallgrenze des KI über -12,5 % in den CE-, ITT- und mITT-Populationen, wurde Nichtunterlegenheit beansprucht.</li> <li>Für die Analyse der dichotomen Endpunkte wurden zweiseitige 97,5 %-KI für die Differenz zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Meropenem, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren (siehe Item 8b), und als gewichtete Differenz über alle Strata berechnet.</li> <li>Für die kontinuierlichen Endpunkte erfolgte der Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen mittels Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance, ANCOVA).</li> <li>Die Überlebenswahrscheinlichkeiten (TTE-Endpunkte) wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren (siehe Item 8b) und</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>insgesamt, geschätzt. Die Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen basierten auf einem zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Test. Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert, an dem sie noch lebten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die statistischen Tests der primären und sekundären (Haupt)Wirksamkeitsendpunkte wurden in hierarchischer Reihenfolge strukturiert, um das einseitige Signifikanzniveau von 0,0125 zu erhalten.</li> </ul> <p><b>Analyse der Sicherheitsendpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Kodierung der UE erfolgte mittels MedDRA.</li> <li>• Die Inzidenz der UE wurde für beide Behandlungsgruppen deskriptiv zusammengefasst und tabellarisch dargestellt.</li> <li>• Änderungen der Vital- und Laborparameter zu allen festgelegten Zeitpunkten gegenüber Baseline wurden tabellarisch zusammengefasst.</li> </ul>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen für die klinische Heilung und die 28-Tage-Mortalität (ITT-Population) wurden für folgende Kategorien durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnose (VAP, ventilated HAP)</li> <li>• Alter (Jahre) (&lt; 65, ≥ 65, &lt; 75, ≥ 75)</li> <li>• Region (Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien/Pazifik, Rest der Welt)</li> <li>• Geschlecht (männlich, weiblich)</li> <li>• Baseline-CrCl (ml/min) (≥ 80, &gt; 50 - &lt; 80, ≥ 30 - &lt; 50, ≥ 15 - &lt; 30, &lt; 15, ≥ 150)</li> <li>• Versagen vorheriger Antibiotika bei VNP (ja, nein)</li> <li>• Vorheriger Antibiotika-Gebrauch (ja, nein)</li> <li>• APACHE-II-Score zu Baseline (&lt; 20, ≥ 20)</li> <li>• Bakteriämie (alle respiratorischen Erreger) zu Baseline (ja, nein)</li> <li>• Bakteriämie (alle gramnegativen respiratorischen Erreger) zu Baseline (ja, nein)</li> <li>• Gramnegative Zusatztherapie zu Baseline (ja, nein)</li> <li>• Grampositive Zusatztherapie zu Baseline (ja, nein)</li> <li>• Anatomisches Infektionsgebiet (diverse)</li> <li>• Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) zu Baseline (≤ 6, = 7, = 8, &gt; 8)</li> <li>• PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (mmHg) zu Baseline (≤ 240, &gt; 240)</li> <li>• Sepsis Organ Failure Assessment (SOFA) zu Baseline (≤ 7, &gt; 7)</li> <li>• Diabetes mellitus (ja, nein)</li> <li>• Herzinsuffizienz (ja, nein)</li> <li>• Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) (ja, nein)</li> <li>• Emphysem (ja, nein)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pleuraerguss (ja, nein)</li> <li>• Dauer Krankenhausaufenthalt vor Randomisierung (Tage) (&lt; 5, ≥ 5)</li> <li>• Dauer maschinelle Beatmung vor Randomisierung (Tage) (&lt; 5, ≥ 5)</li> <li>• Anzahl LRT-Erreger zu Baseline (monomikrobiell, polymikrobiell)</li> <li>• Anzahl LRT-Erreger zu Baseline (P. aeruginosa, Enterobacteriaceae)</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Abbildung 8 im Anschluss an diese Tabelle.
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Anzahl aller randomisierten Patienten: n = 726</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ceftolozan/Tazobactam: n = 362</li> <li>• Meropenem: n = 364</li> </ul> <p>b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: n = 720</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ceftolozan/Tazobactam: n = 361</li> <li>• Meropenem: n = 359</li> </ul> <p>c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: n = 726</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ceftolozan/Tazobactam: n = 362</li> <li>• Meropenem: n = 364</li> </ul>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Patienten, die die Studienteilnahme vorzeitig beendeten:</p> <p><u>Ceftolozan/Tazobactam</u>: n = 117 (32,3 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lost-to-Follow-up: n = 7 (1,9 %)</li> <li>• UE: n = 107 (29,6 %)</li> <li>• Patientenwunsch: n = 1 (0,3 %)</li> <li>• Andere: n = 2 (0,6 %)</li> </ul> <p><u>Meropenem</u>: n = 114 (31,3 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lost-to-Follow-up: n = 4 (1,1 %)</li> <li>• UE: n = 99 (27,2 %)</li> <li>• Protokollverletzung: n = 4 (1,1 %)</li> <li>• Patientenwunsch: n = 3 (0,8 %)</li> <li>• Prüfarztentscheidung: n = 2 (0,5 %)</li> <li>• Andere: n = 2 (0,5 %)</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienbeginn: Januar 2015</li> <li>• Studienende: Juni 2018</li> </ul> <p>Die Studiendauer betrug insgesamt bis zu sieben Wochen mit einer Behandlungsphase von acht bis 14 Tagen, einer TOC-Erfolgskontrolle sieben bis 14 Tage nach EOT und einem</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		LFU 28 bis 35 Tage nach EOT.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



a: Ein Patient in der Ceftolozan/Tazobactam-Arm und 5 Patienten im Meropenem-Arm wurden randomisiert, erhielten aber keine Studienmedikation

b: Inklusive Todesfälle

Abbildung 8: Flow Chart nach CONSORT für die Studie PN008

Tabelle 4-130 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Kresken, 2019

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Titel und Zusammenfassung</b>	
1	<p>Titel</p> <p>Zusammenfassung</p>	<p>Study on the in vitro activity of ceftolozane/tazobactam and other antimicrobials against <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and other common Gram-negative pathogens recovered from hospitalized patients in Germany</p> <p>Untersuchung der in-vitro-Aktivität von Ceftolozan/Tazobactam und anderen Antibiotika gegenüber <i>Pseudomonas aeruginosa</i> und anderen Gram-negativen Erregern in klinischen Isolaten aus deutschen Zentren.</p>
	<b>Einleitung</b>	
2	Hintergrund	<p>Im Krankenhaus erworbene Infektionen werden häufig durch <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (<i>P. aeruginosa</i>) verursacht, ein Erreger der gegenüber einer Vielzahl an Antibiotika resistent ist. Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa<sup>®</sup>) ist die Kombination aus dem neuen und <i>Pseudomonas</i>-wirksamen Cephalosporin Ceftolozan und dem Beta-Laktamase-Inhibitor (BLI) Tazobactam. Ceftolozan wirkt durch die Hemmung wichtiger bakterieller Penicillin-bindender Proteine (PBP) bakterizid, indem es die Quervernetzung der Zellwandbestandteile und somit die bakterielle Zellwandsynthese beeinträchtigt. Die chemische Struktur von Ceftolozan ähnelt der des hoch <i>Pseudomonas</i>-aktiven Ceftazidims. Durch eine modifizierte Seitenkette mit Pyrazolring wird die Aktivität gegenüber <i>P. aeruginosa</i> jedoch maßgeblich gesteigert. Es resultiert eine Stabilität von Ceftolozan gegenüber häufigen <i>P. aeruginosa</i>-Resistenz-mechanismen, einschließlich dem Verlust der OprD, chromosomaler AmpC und der Überregulation von Effluxpumpen, sodass Ceftolozan auch gegenüber der Mehrzahl multiresistenter <i>P. aeruginosa</i>-Stämme aktiv ist. Durch die Kombination mit dem BLI Tazobactam wird dieses Wirkspektrum erweitert und umfasst auch ESBL-produzierende Enterobacterales Spezies. In der vorliegenden Studie wurde die in-vitro-Aktivität von Ceftolozan/Tazobactam und anderen Antibiotika in klinischen Isolaten aus Patienten mit verschiedenen im Krankenhaus erworbenen Infektionen untersucht.</p>
	<b>Methoden</b>	
3	Patienten (z. B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	<p>Für die Auswahl der Erreger wurden folgende Selektionskriterien gewählt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jedes Zentrum sollte 130 Isolate zur Verfügung zu stellen</li> <li>• Die Erreger wurden aus hospitalisierten Patienten mit Blutbahninfektionen, Infektionen der unteren Atemwege, Intraabdominelle Infektionen (IAI) oder Harnwegsinfektionen (HWI) isoliert</li> <li>• Die Isolate mussten aus dem Blut, einer Atemwegsprobe (wie BAL, Sputum oder Bronchialsekret), einer intraabdominalen Probe (wie Peritonealflüssigkeit oder einer während eines chirurgischen Eingriffs entnommenen Probe) oder einer Urinprobe gewonnen werden.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4	Intervention	Die Bestimmung der in-vitro-Aktivität von Ceftolozan/Tazobactam erfolgte über die Erhebung der minimalen Hemmkonzentration (MHK). Im Testansatz wird im Testansatz eine Spanne an Ceftolozan/Tazobactam-Konzentrationen untersucht. Aufgrund der in der Regel fehlenden antimikrobiellen Wirksamkeit von Beta-Laktamase-Inhibitoren, werden diese im Testansatz konstant eingesetzt. Für den Beta-Lactamase-Inhibitor Tazobactam beträgt die Konzentration konstant 4 mg/l.
5	Ziele	Untersuchung der in-vitro-Aktivität von Ceftolozan/Tazobactam und anderen Antibiotika in klinischen Isolaten aus Patienten mit verschiedenen im Krankenhaus erworbenen Infektionen untersucht in Deutschland.
6	Zielkriterien (z. B. Methoden zur Datengewinnung)	Messung der MHK
7	Fallzahlbestimmung	Keine Angaben.
8	Zuordnungsmethode	Nicht zutreffend.
9	Verblindung	Die Studie war nicht verblindet, da es sich um eine in vitro Studie handelt.
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Erreger
11	Statistische Methoden	Die Ergebnisse der MHK wurden anhand von MHK Grenzwerten des EUCAST zu den Kategorien sensibel, sensibel bei erhöhter Exposition und resistent zugeordnet.
	<b>Resultate</b>	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow Chart.
13	Aufnahme / Rekrutierung	Die Probensammlung fand zwischen Januar 2016 und April 2017 statt.
<b>a: TREND Statement (<a href="http://www.cdc.gov/trendstatement/">http://www.cdc.gov/trendstatement/</a>)</b>		

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-131 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PN008

**Studie: PN008**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	PN008

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert, weswegen das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft wird.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt:** Gesamtmortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert, weswegen das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft wird.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt:** Klinisches Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert, weswegen das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft wird.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt:** Mikrobiologisches Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert, weswegen das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft wird.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt:** Superinfektion**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert, weswegen das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft wird.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt:** Neue Infektion**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert, weswegen das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft wird.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt:** Nebenwirkungen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert, weswegen das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft wird.

---

Tabelle 4-132 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Kresken, 2019

**Studie: Kresken, 2019**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	Kresken, 2019

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

#### Patient:

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine Bewertung ist nicht möglich, da es sich um eine in-vitro-Studie ohne Behandlung von Patienten handelt

---

#### behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine Bewertung ist nicht möglich, da es sich um eine in-vitro-Studie ohne Behandlung von Patienten handelt

---

### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der in-vitro-Untersuchung handelt es sich um ein direkt vergleichendes, verbundenes Experiment, das so angelegt ist, dass der Unterschied zwischen den Interventionsgruppen nur auf die geprüfte Intervention zurückgeführt werden kann. Grundsätzlich kann hier daher nicht von hoch verzerrten Ergebnissen

---

ausgegangen werden. Unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Bewertung von Antibiotika und der Durchführung der Untersuchung unter anerkannten Standards an einem Referenzlabor, lässt die Studie aussagekräftige Nachweise zum Zusatznutzen des Arzneimittels zu.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt:** Suszeptibilität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

nicht zutreffend**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

nicht zutreffend**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

Die Erregersensibilität wurde über die Messung der MHK nach standardisierten Verfahren an einem Referenzlabor bestimmt. Die Einstufung der gemessenen MHK in sensibel, intermediär oder resistent gegenüber einem Antibiotikum erfolgte anhand der für die aktive Substanz geltenden international gültigen aktuellen EUCAST Grenzwerte (Version 10.0). Aufgrund der standardisierten Erfassung des Endpunkts ist von einem geringen Verzerrungspotenzial auszugehen.

---

**Anhang 4-G: Zusätzliche Inhalte****Ergebnisse für die Systemorganklasse Untersuchungen für Unerwünschte Ereignisse gesamt**

Tabelle 4-133: Ergebnisse für die SOC Untersuchungen für UE gesamt mit einer Inzidenz > 0 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN008, Safety-Population)

Study: PN008 <sup>a</sup> SOC <sup>b</sup> PT	Patients with Event n (%)	
	Ceftolozane/Tazobactam N <sup>c</sup> = 361	Meropenem N <sup>c</sup> = 359
Investigations	72 (19.9)	52 (14.5)
Alanine aminotransferase increased	21 (5.8)	14 (3.9)
Aspartate aminotransferase increased	19 (5.3)	14 (3.9)
Transaminases increased	11 (3.0)	10 (2.8)
Hepatic enzyme increased	10 (2.8)	7 (1.9)
Liver function test abnormal	7 (1.9)	2 (0.6)
Blood creatinine increased	4 (1.1)	3 (0.8)
Blood bilirubin increased	4 (1.1)	2 (0.6)
Blood alkaline phosphatase increased	6 (1.7)	0 (0.0)
Oxygen saturation decreased	1 (0.3)	4 (1.1)
Blood urea increased	3 (0.8)	2 (0.6)
Gamma-glutamyltransferase increased	5 (1.4)	0 (0.0)
Haemoglobin decreased	1 (0.3)	2 (0.6)
Platelet count decreased	2 (0.6)	1 (0.3)
Platelet count increased	2 (0.6)	1 (0.3)
Procalcitonin increased	2 (0.6)	1 (0.3)
Prothrombin time prolonged	1 (0.3)	2 (0.6)
C-reactive protein increased	3 (0.8)	0 (0.0)
Bacterial test positive	1 (0.3)	1 (0.3)
International normalised ratio increased	2 (0.6)	0 (0.0)
Acinetobacter test positive	1 (0.3)	0 (0.0)
Bilirubin conjugated increased	1 (0.3)	0 (0.0)
Blood albumin decreased	1 (0.3)	0 (0.0)
Blood beta-D-glucan increased	0 (0.0)	1 (0.3)
Blood calcium decreased	1 (0.3)	0 (0.0)
Blood iron decreased	1 (0.3)	0 (0.0)
Blood phosphorus decreased	0 (0.0)	1 (0.3)
Blood phosphorus increased	1 (0.3)	0 (0.0)
Blood potassium increased	0 (0.0)	1 (0.3)
Central venous pressure increased	1 (0.3)	0 (0.0)
Clostridium test positive	1 (0.3)	0 (0.0)
Coombs direct test positive	1 (0.3)	0 (0.0)
Creatinine renal clearance decreased	0 (0.0)	1 (0.3)
Electrocardiogram repolarisation abnormality	1 (0.3)	0 (0.0)
Fibrin degradation products increased	1 (0.3)	0 (0.0)
Fungal test positive	1 (0.3)	0 (0.0)
Klebsiella test positive	1 (0.3)	0 (0.0)
Neutrophil count increased	1 (0.3)	0 (0.0)
Staphylococcus test positive	1 (0.3)	0 (0.0)
Urine output decreased	0 (0.0)	1 (0.3)

a: Database Lock Date: 27 July 2018  
b: A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding  
c: Number of subjects: Safety population SOC: system organ class; PT: preferred terms.

## Deskriptive Darstellung der Dauer der Hospitalisierung, Tage auf der Intensivstation und Dauer der mechanischen Beatmung

Tabelle 4-134: Übersicht der Dauer der Hospitalisierung, Tage auf der Intensivstation und Dauer der mechanischen Beatmung

Duration of Stay or on Ventilation	Study: PN008 <sup>a</sup>	
	Ceftolozane/Tazobactam N <sup>b</sup> = 362	Meropenem N <sup>b</sup> = 364
<b>Length of Hospital Stay (Days)</b>		
N <sup>c</sup>	362	362
Mean (SD)	26.99 (13.67)	26.61 (12.90)
Median (Q1; Q3)	29.00 (15.00; 38.00)	27.00 (15.00; 38.00)
Min; Max	1.00; 69.00	1.00; 49.00
<b>Length of ICU Stay (Days)</b>		
N <sup>c</sup>	347	353
Mean (SD)	18.25 (12.01)	18.64 (11.55)
Median (Q1; Q3)	16.00 (9.00; 25.00)	17.00 (10.00; 25.00)
Min; Max	1.00; 56.00	1.00; 48.00
<b>Mechanical Ventilation Duration (Days)</b>		
N <sup>c</sup>	360	360
Mean (SD)	16.95 (14.33)	17.80 (14.25)
Median (Q1; Q3)	12.00 (5.00; 29.50)	13.00 (5.00; 29.00)
Min; Max	1.00; 50.00	1.00; 49.00
a: Database Lock Date: 27 July 2018 b: Number of subjects: ITT Population c: Actual analysable population due to missing data ICU: Intensive Care Unit; ITT: Intent-to-Treat; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: First Quartile; Q3= Third Quartile; SD: Standard Deviation.		

Auswertungen zur Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Tage auf der Intensivstation und Dauer der mechanischen Beatmung wurden nur deskriptiv dargestellt, da aufgrund des konkurrierenden Ereignisses „Tod“ eine potenzielle Verzerrung von Effektschätzern zu erwarten gewesen wäre (siehe Tabelle 4-134).

Auch eine Time-to-Event (TTE)-Analyse ist nicht zielführend, da eine Zensierung aufgrund der relativ kurzen Dauer der Studie problematisch erscheint. Zudem besteht nicht immer hinreichend Sicherheit ob ein Ereignis (Krankenhausentlassung ja/nein) vorliegt. Bspw. kann ein Patient am Tag -8 ins Krankenhaus eingeliefert werden, am Tag 3 wieder entlassen und anschließend zu Tag 10 erneut in ein Krankenhaus eingeliefert werden. Auch Competing Risk Modelle könnten solche Situationen kaum mit berücksichtigen.

Auswertungen zur Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Tage auf der Intensivstation und Dauer der mechanischen Beatmung aus der Studie PN008 sind daher lediglich unter dem Gesichtspunkt der Kosteneffektivität sinnvoll, in welcher folgende Fragestellung im

Vordergrund steht – wie viele Tage waren Patienten im Krankenhaus / auf der Intensivstation / unter Beatmung und wie hoch sind daher die zusätzlichen Kosten zur Studienmedikation.

Die Beantwortung der klinischen Fragestellung – Welche Behandlungsgruppe verbrachte aufgrund der besseren Wirksamkeit den Studienmedikation weniger Tage im Krankenhaus / auf der Intensivstation / unter Beatmung – ist anhand der Daten aus der Studie PN008 aufgrund der oben genannten Limitationen nicht zielführend.

### **Darstellung von einzelnen Symptomen**

Auf eine Darstellung der einzelnen Symptome wurde aus folgenden Gründen verzichtet:

- Patienten mussten aufgrund der Schwere ihrer Erkrankung beatmet werden und waren bewusstlos. Daher war eine Erfassung von manchen Symptomen nicht möglich.
- Einzelne Symptome können auch aufgrund einer anderen Erkrankung auftreten und daher unter Umständen nicht mit der Pneumonie zusammenhängen.

Aus Sicht von MSD ist die Betrachtung des Endpunkts klinisches Ansprechen, in welchem der Prüfarzt die Symptomatik als Ganzes in die Bewertung mit einfließen lässt, die adäquatere Darstellung als die Betrachtung von einzelnen Symptomen.