



IQWiG-Berichte – Nr. 937

**Ceftolozan/Tazobactam
(nosokomiale Pneumonie) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A20-26
Version: 1.0
Stand: 29.06.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ceftolozan/Tazobactam (nosokomiale Pneumonie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

17.03.2020

Interne Auftragsnummer

A20-26

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Marina Woeste
- Katharina Biester
- Charlotte Hecker
- Ana Liberman
- Sabine Ostlender
- Inga Overesch
- Sonja Schiller
- Anke Schulz

Schlagwörter: Ceftolozan, Tazobactam, Pneumonie, Nutzenbewertung

Keywords: Ceftolozane, Tazobactam, Pneumonia, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	1
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	9
2.3 Bewertung des Zusatznutzens	9
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	9
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	15
2.4 In-vitro-Daten	15
2.4.1 Informationsbeschaffung.....	15
2.4.2 Bewertung der vorgelegten in-vitro-Daten aus der Untersuchung Kresken 2019	17
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	18
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	19
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	19
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	19
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	19
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	19
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	23
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A Abschnitt 3.3)	24
3.2.1 Behandlungsdauer	24
3.2.2 Verbrauch	25
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	26
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	26
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	26
3.2.6 Versorgungsanteile	27

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

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ceftolozan/Tazobactam	3
Tabelle 3: Ceftolozan/Tazobactam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ceftolozan/Tazobactam	9
Tabelle 5: Ceftolozan/Tazobactam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	18
Tabelle 6: Ceftolozan/Tazobactam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	29
Tabelle 7: Anzahl der Fälle in der GKV-Zielpopulation	30
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Fall.....	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
<i>A. baumannii</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
DADB	Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
ESBL	Extended-Spectrum Beta-Lactamase (Breitspektrum Betalaktamase)
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FDA	Food and Drug Administration (Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde der USA)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
MHK	minimale Hemmkonzentration
mITT	Microbiological Intention to treat (mikrobiologische Intention to treat)
MRE	multiresistente Erreger
MRGN	multiresistente gramnegative Erreger
MRSA	methicillinresistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

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

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

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

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu einer patientenindividuellen antibiotischen Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit im Krankenhaus erworbener (nosokomialer) Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ceftolozan/Tazobactam

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

Der pU gibt zwar an, der Festlegung des G-BA zu folgen, und benennt daher ebenfalls eine patientenindividuelle antibiotische Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Allerdings berücksichtigt der pU im Gegensatz dazu bei der Nutzenbewertung ausschließlich den

Wirkstoff Meropenem. Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der in Tabelle 2 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

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

Ergebnisse

Bewertung des Zusatznutzens

Der pU zieht für die Nutzenbewertung die Studie PN008 heran.

Die vom pU vorgelegte Studie PN008 ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Ceftolozan/Tazobactam nicht geeignet, da in dieser Studie Ceftolozan/Tazobactam nicht mit einer der Festlegung des G-BA entsprechenden patientenindividuellen antibiotischen Therapie verglichen wird. Im Folgenden wird die Studie PN008 beschrieben und ihre fehlende Eignung für die Nutzenbewertung näher begründet.

Studie PN008

Bei der Studie PN008 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie zum Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam mit Meropenem. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit beatmungspflichtiger nosokomialer Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie.

In die Studie wurden insgesamt 726 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und entweder einer Behandlung mit Ceftolozan/Tazobactam (N = 362) oder Meropenem (N = 364) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) und Diagnose (beatmungspflichtige nosokomiale Pneumonie vs. beatmungsassozierte Pneumonie).

Ceftolozan/Tazobactam und Meropenem wurden in der Studie ohne relevante Abweichungen von den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen verabreicht.

Der primäre Endpunkt der Studie war für die Zulassungsbehörden Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) und Food and Drug Administration (FDA) unterschiedlich geplant: für die EMA das klinische Ansprechen zum Zeitpunkt des Tests auf Heilung und für die FDA die Gesamtmortalität zu Tag 28.

Keine Umsetzung einer patientenindividuellen antibiotischen Therapie in der Studie PN008

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

In der vom pU herangezogenen Studie PN008 wurde der Wirkstoff Meropenem in Kombination mit weiteren Wirkstoffen als Komparator eingesetzt. Im Folgenden wird getrennt sowohl für die kalkulierte als auch für die gezielte Therapie beschrieben, warum die im Vergleichsarm eingesetzte Therapie für die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die Kriterien der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erfüllt.

Kalkulierte Therapie: im Vergleichsarm eingesetzte Therapie stellt keine angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar

Anhand der vorliegenden Daten wird nicht davon ausgegangen, dass in der Studie PN008 eine patientenindividuelle Abwägung bei der Wahl der Therapie regelhaft stattfand. Vielmehr war im Vergleichsarm der Studie für alle Patientinnen und Patienten die Gabe von Meropenem sowie eines Wirkstoffs gegen grampositive Erreger (Linezolid oder eine angemessene Alternative) bis zum Ausschluss einer Infektion mit *Staphylococcus aureus* im Antibiogramm vorgesehen. Dagegen war ausschließlich in Zentren mit vorliegenden Erregerresistenzen gegen Meropenem (meropenemresistenter *Pseudomonas aeruginosa* [*P. aeruginosa* $\geq 15\%$]) die kombinierte Gabe (für bis zu 72 Stunden nach 1. Gabe der Studienmedikation) mit einem zusätzlichen Wirkstoff gegen gramnegative Erreger (Amikacin oder eine angemessene Alternative) erlaubt. Dieses Therapieschema kann allerdings zur Folge haben, dass die im Vergleichsarm eingesetzte Therapie für den Großteil der Patientinnen und Patienten nicht die geeignete patientenindividuelle Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder Empfehlungen der S3-Leitlinie darstellt.

Entsprechend der Faktoren der S3- und S2k-Leitlinie zur Einstufung des Risikos für Infektionen mit multiresistenten Erregern (MREs) weist die Mehrheit der in der Studie PN008 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ein Risiko für Infektionen mit MREs auf.

Für Patientinnen und Patienten mit nosokomialer Pneumonie mit MRE-Risiko und invasiver Beatmung, wie sie in der Studie PN008 eingeschlossen wurden, ist gemäß den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie zur Behandlung der nosokomialen Pneumonie als kalkulierte Therapie eine Kombinationstherapie aus folgenden Wirkstoffen angezeigt:

- einem *Pseudomonas*-wirksamen Betalaktam (z. B. Meropenem oder Piperacillin/Tazobactam oder Cefepim) und
- einem zusätzlichen Wirkstoff gegen gramnegative MREs (ausgewählte Wirkstoffe der Fluorchinolone oder Aminoglykoside) sowie
- bei Verdacht auf eine Infektion mit methicillinresistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA): einem zusätzlichen Wirkstoff gegen grampositive MREs (gegen MRSA wirksame Wirkstoffe Linezolid oder Vancomycin).

Die von den Leitlinien empfohlene Kombinationstherapie für die kalkulierte Therapie wurde in der Studie PN008 bei den meisten Patientinnen und Patienten nicht umgesetzt. Zwar wurden alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie PN008 mit Meropenem behandelt,

das unter Berücksichtigung des oben beschriebenen MRE-Risikos und der Krankheitscharakteristika in der S3-Leitlinie als eine der Optionen für die Kombinationstherapie genannt wird. Jedoch erhielten abweichend von der Empfehlung der Leitlinie lediglich 30,8 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm zu Studieneinschluss die angezeigte Kombination mit einem zusätzlichen Wirkstoff zur Behandlung gramnegativer Infektionen. Dagegen wurde 95,9 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm zu Studieneinschluss eine Therapie zur Behandlung grampositiver Infektionen verabreicht. Worin diese Erweiterung des Wirkspektrums begründet ist und ob sie für diese Patientinnen und Patienten angezeigt war, geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor.

Hinzu kommt, dass bei der Wahl der jeweiligen Wirkstoffe der Kombinationstherapie gemäß Leitlinien das lokale Erregerspektrum bzw. die lokale Resistenzsituation zu berücksichtigen ist. Aus den Studienunterlagen geht allerdings nicht hervor, dass in der Studie PN008 die Resistenzsituation in den jeweiligen Studienzentren bei der Wirkstoffwahl für die kalkulierte Therapie regelhaft zugrunde gelegt wurde.

Insgesamt ist nicht davon auszugehen, dass die im Vergleichsarm eingesetzte Therapie gemessen an der Festlegung des G-BA eine geeignete kalkulierte Therapie für die in der Studie PN008 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten darstellt.

Gezielte Therapie: im Vergleichsarm eingesetzte Therapie stellt keine angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar

Laut Leitlinienempfehlungen soll bei Vorliegen des Antibiogramms die Umstellung auf eine gezielte Therapie mit möglichst schmalen Wirkspektrum (Deeskalation) entsprechend Erregernachweis und Erregersensibilität erfolgen. Anhand der für die Nutzenbewertung vorliegenden Daten wird nicht davon ausgegangen, dass in der Studie PN008 nach Vorliegen des Antibiogramms eine Umstellung der Therapie regelhaft erfolgte. Vielmehr schloss die Mehrheit der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (74,5 %) die geplante Behandlung mit Meropenem vollständig ab.

Als gezielte Therapie kommt Meropenem bei Vorliegen von Extended-Spectrum-Beta-Lactamase(ESBL)-bildenden Enterobakterien, *P. aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) als Therapieoption infrage. ESBL-bildende Enterobakterien, *P. aeruginosa* und *A. baumannii* lagen in der Studie aber nur bei weniger als 50 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn auf Basis des Antibiogramms vor. Anhand dieser Daten zeigt sich, dass bei einem bedeutsamen Anteil der Patientinnen und Patienten gemäß S3-Leitlinie eine Therapieumstellung hätte erfolgen müssen.

Insgesamt lässt sich weder ableiten, dass in der Studie PN008 eine gezielte patientenindividuelle antibiotische Therapie gemäß der Festlegung des G-BA und entsprechend den in Leitlinien genannten Kriterien erfolgt ist, noch, dass die im Vergleichsarm der Studie eingesetzte Therapie eine solche Therapie darstellt.

Zusammenfassung

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

In-vitro-Daten

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

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

Ein Vorteil basierend auf in-vitro-Daten ist grundsätzlich vorstellbar in einer Situation, in der der neue Wirkstoff eine hohe Wirksamkeit zeigt, die im Anwendungsgebiet bisher verfügbaren Wirkstoffe jedoch (nahezu) keine Wirksamkeit zeigen. Anhand der vorliegenden Auswertungen des pU ist jedoch ersichtlich, dass für jeden untersuchten Erreger mindestens 1 anderer Wirkstoff wirksam ist und neben Ceftolozan/Tazobactam eine mögliche Behandlungsoption darstellt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu einer patientenindividuellen antibiotischen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit im Krankenhaus erworbener (nosokomialer) Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie.

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

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ceftolozan/Tazobactam

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

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

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

2.3 Bewertung des Zusatznutzens

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ceftolozan/Tazobactam (Stand zum 22.01.2020)
- bibliografische Recherche zu Ceftolozan/Tazobactam (letzte Suche am 23.12.2019)
- Suche in Studienregistern zu Ceftolozan/Tazobactam (letzte Suche am 19.12.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

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

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevanten Studien zum Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pU identifiziert die RCTs PN009 [2] und PN008 [3-5], zieht für die Bewertung des Zusatznutzens aber nur die Studie PN008 heran.

Bei der Studie PN009 handelt es sich um eine randomisierte, offene Phase-III-Studie zum Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam mit Piperacillin/Tazobactam. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit beatmungsassoziierter Pneumonie. Die Rekrutierung von Patientinnen und Patienten wurde vorzeitig beendet und die Studie abgebrochen. Insgesamt wurden 4 Patienten in die Studie eingeschlossen. Der pU verzichtet auf eine Darstellung und Einbeziehung der Ergebnisse für die Nutzenbewertung. Die Studie PN009 wird in der vorliegenden Bewertung nicht weiter kommentiert.

Die vom pU vorgelegte Studie PN008 ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Ceftolozan/Tazobactam nicht geeignet, da in dieser Studie Ceftolozan/Tazobactam nicht mit einer der Festlegung des G-BA entsprechenden patientenindividuellen antibiotischen Therapie verglichen wird. Im Folgenden wird die Studie PN008 beschrieben und ihre fehlende Eignung für die Nutzenbewertung näher begründet.

Studie PN008

Bei der Studie PN008 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie zum Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam mit Meropenem. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit beatmungspflichtiger nosokomialer Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie.

Für einen Einschluss in die Studie mussten die Patientinnen und Patienten klinische Zeichen und / oder Symptome einer Pneumonie zeigen sowie neue oder progressive Infiltrate im Röntgenthorax oder im Computertomogramm aufweisen, die auf eine bakterielle Pneumonie hindeuten. Eingeschlossen wurden zum einen Patientinnen und Patienten, deren klinische Zeichen und / oder Symptome der Pneumonie innerhalb von 24 Stunden vor Intubation oder 48 Stunden nach Intubation auftraten und die entweder seit ≥ 48 Stunden hospitalisiert oder innerhalb der letzten 7 Tage aus dem Krankenhaus entlassen worden sind. Zum anderen wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die ≥ 48 Stunden maschinell beatmet wurden.

In die Studie wurden insgesamt 726 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Ceftolozan/Tazobactam (N = 362) oder Meropenem (N = 364) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) und Diagnose (beatmungspflichtige nosokomiale Pneumonie vs. beatmungsassoziierte Pneumonie). Der Anteil der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit beatmungsassoziiierter Pneumonie betrug 71,5 %. Bei 28,5 % der Patientinnen und Patienten lag die Diagnose einer beatmungspflichtigen nosokomialen Pneumonie vor.

Die Patientinnen und Patienten erhielten entweder 3000 mg Ceftolozan/Tazobactam oder 1000 mg Meropenem jeweils alle 8 (± 2) Stunden als intravenöse Infusion. Eine Anpassung der Dosierung bei Patientinnen und Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–50 ml/min) war in beiden Studienarmen möglich. Um die Verblindung bei einer Dosisanpassung zu gewährleisten, wurden dem Behandlungsschema Placeboinfusionen zugefügt. Die Behandlung der Patientinnen und Patienten erfolgte in der Studie stationär für 8 bis 14 Tage. Zusätzlich sollte allen Patientinnen und Patienten eine ausschließlich gegen grampositive Erreger wirksame Therapie (Linezolid oder eine angemessene Alternative) verabreicht werden und zwar bis zum Nachweis, dass kein *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) im Antibiogramm vorliegt. Eine kombinierte Gabe mit einem zusätzlichen Wirkstoff zur Behandlung gramnegativer Infektionen (Amikacin oder eine angemessene Alternative) war in Studienzentren, in denen mindestens 15 % der *Pseudomonas-aeruginosa* (*P. aeruginosa*)-Isolate meropenemresistent waren, für bis zu 72 Stunden nach der 1. Gabe der Studienmedikation erlaubt. Ceftolozan/Tazobactam und Meropenem wurden in der Studie insgesamt ohne relevante Abweichungen von den Vorgaben der Fachinformationen verabreicht [6,7].

Der primäre Endpunkt der Studie war für die Zulassungsbehörden Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) und Food and Drug Administration (FDA) unterschiedlich geplant: für die EMA das klinische Ansprechen zum Zeitpunkt des Tests auf Heilung und für die FDA die Gesamtmortalität zu Tag 28.

Die dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien der Studie PN008 entsprechen den Angaben der Leitlinien zur Diagnose einer nosokomialen Pneumonie, wobei es laut Leitlinien keinen allgemein akzeptierten Zeitrahmen nach Krankenhausentlassung gibt, um Pneumonien als nosokomial zu werten [8,9]. Der in der Studie verwendete Zeitrahmen von bis zu 7 Tagen nach Krankenhausentlassung entspricht den Empfehlungen der EMA [10].

Durch die gewählten Ein- und Ausschlusskriterien der Studie PN008 ist das für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Anwendungsgebiet von Ceftolozan/Tazobactam nicht vollständig abgebildet, da in der Studie keine nicht beatmungspflichtigen Patientinnen und Patienten mit nosokomialer Pneumonie eingeschlossen wurden.

Keine Umsetzung einer patientenindividuellen antibiotischen Therapie in der Studie PN008

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

Vorgehen des pU

In der vom pU herangezogenen Studie PN008 wurde der Wirkstoff Meropenem in Kombination mit weiteren Wirkstoffen als Komparator eingesetzt. Der pU differenziert nicht zwischen kalkulierter und gezielter Therapie. Er geht nicht auf die Eignung der eingesetzten Kombinationstherapie ein und begründet ausschließlich für Meropenem die Eignung als patientenindividuelle antibiotische Therapie mit der Empfehlung von Leitlinien, der Häufigkeit des Einsatzes sowie einer guten Verfügbarkeit von Meropenem.

Eine antibiotische Therapie wird in der Regel als kalkulierte Therapie begonnen, die zum Ziel hat, das angenommene Erregerspektrum bestmöglich abzudecken, wenn ein konkreter Erregernachweis noch nicht vorliegt. Die Leitlinien unterscheiden bestimmte Patientengruppen, z. B. anhand des Schweregrads der Erkrankung, für die sie unterschiedliche Therapieoptionen für die kalkulierte Therapie empfehlen, wobei die Wahl 1 Wirkstoffs oder ggf. mehrerer Wirkstoffe unter Berücksichtigung des lokalen Erregerspektrums bzw. des lokalen Resistenzprofils erfolgen soll [8,9,11]. Bei Vorliegen des Antibiogramms (nach ca. 72 Stunden) soll eine Reevaluation des Zustands der Patientin bzw. des Patienten und der antibiotischen Therapie erfolgen und entsprechend dem Erregernachweis und der Erregerempfindlichkeit eine Umstellung auf eine gezielte Therapie mit möglichst schmalen Wirkspektrum (Deeskalation) vorgenommen werden [8,9,11-13].

Im Folgenden wird getrennt sowohl für die kalkulierte als auch für die gezielte Therapie beschrieben, warum die im Vergleichsarm eingesetzte Therapie für die in die Studie PN008 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die Kriterien der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erfüllt. Die folgenden Angaben beziehen sich auf alle randomisierten Patientinnen und Patienten (Intention-to-treat[ITT]-Population). Vereinzelt liegen keine Informationen für die ITT-Population vor, daher werden in diesen Fällen nachfolgend Angaben zur Mikrobiologische-ITT(mITT)-Population oder Safety-Population dargestellt und jeweils entsprechend ausgewiesen. Die mITT-Population stellte dabei eine Teilmenge der ITT-Population dar, die alle randomisierten Patientinnen und Patienten umfasst, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten und bei denen mindestens 1 Erreger isoliert wurde (ausgenommen: einzig nicht streptokokkale grampositive Erreger), der gegenüber mindestens 1 Studienmedikation empfindlich war (mITT-Population: 70 % der ITT-Population). Die Safety-Population umfasst alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens 1-mal die Studienmedikation erhielten.

Kalkulierte Therapie: im Vergleichsarm eingesetzte Therapie stellt keine angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar

Anhand der vorliegenden Daten wird nicht davon ausgegangen, dass in der Studie PN008 eine patientenindividuelle Abwägung, beispielsweise anhand der in der S3-Leitlinie genannten Kriterien, bei der Wahl der kalkulierten Therapie regelhaft stattfand. Vielmehr war im Vergleichsarm der Studie für alle Patientinnen und Patienten die Gabe von Meropenem sowie eines Wirkstoffs gegen grampositive Erreger (Linezolid oder eine angemessene Alternative) bis zum Ausschluss einer Infektion mit *S. aureus* im Antibiogramm vorgesehen. Dagegen war ausschließlich in Zentren mit vorliegenden Erregerresistenzen gegen Meropenem (meropenem-resistenter *P. aeruginosa* ≥ 15 %) die kombinierte Gabe (für bis zu 72 Stunden nach 1. Gabe der Studienmedikation) mit einem zusätzlichen Wirkstoff gegen gramnegative Erreger (Amikacin oder eine angemessene Alternative) erlaubt. Dieses Therapieschema kann allerdings zur Folge haben, dass die im Vergleichsarm eingesetzte Therapie für den Großteil der Patientinnen und Patienten nicht die geeignete patientenindividuelle Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder Empfehlungen der S3-Leitlinie darstellt.

Die Mehrheit der in der Studie PN008 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten weist ein Risiko für Infektionen mit multiresistenten Erregern (MREs) auf. Zu den häufigsten Risikofaktoren für eine MRE-Infektion gemäß S3-Leitlinie zählte bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine vorherige Antibiotikatherapie innerhalb von 90 Tagen (88,3 %), eine Pneumonie, die sich frühestens 5 Tage nach Beginn der Hospitalisierung entwickelt hat („late-onset“-Pneumonie; 66,0 %) und eine medizinische Versorgung in einem Hochprävalenzland für MREs (63,8 %). Laut Angabe des pU wiesen 98,9 % der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten einen oder mehrere Risikofaktoren gemäß S3-Leitlinie auf. Bei mindestens 63,8 % der Patientinnen und Patienten lagen ≥ 2 Risikofaktoren vor. Laut Angabe des pU sind gemäß dem Punkteschema der S2k-Leitlinie 77,4 % der Patientinnen und Patienten der Gruppe III zuzuordnen, was einem hohen Risiko für eine MRE-Infektion entspricht.

Für Patientinnen und Patienten mit nosokomialer Pneumonie mit MRE-Risiko und invasiver Beatmung, wie sie in der Studie PN008 eingeschlossen wurden, ist gemäß den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie zur Behandlung der nosokomialen Pneumonie als kalkulierte Therapie eine Kombinationstherapie aus folgenden Wirkstoffen angezeigt [8]:

- einem *Pseudomonas*-wirksamen Betalaktam (z. B. Meropenem oder Piperacillin/Tazobactam oder Cefepim) und
- einem zusätzlichen Wirkstoff gegen gramnegative MREs (ausgewählte Wirkstoffe der Fluorchinolone oder Aminoglykoside) sowie
- bei Verdacht auf eine Infektion mit methicillinresistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA): einem zusätzlichen Wirkstoff gegen grampositive MREs (gegen MRSA wirksame Wirkstoffe Linezolid oder Vancomycin).

Auch die europäische Leitlinie empfiehlt bei einem hohem MRE-Risiko und einer schweren Erkrankung eine entsprechende Kombinationstherapie. Beim Vorliegen einer schweren Erkrankung sieht die Leitlinie eine Monotherapie als ungeeignet an [14]. Dass bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten von einer schweren Erkrankung auszugehen ist, zeigt sich am Acute-Physiology-and-Chronic-Health-Evaluation(APACHE)-II-Score zu Studieneinschluss von ≥ 15 bei 74,5 % der Patientinnen und Patienten. Zudem wurden alle Patientinnen und Patienten bei Randomisierung invasiv beatmet und waren bewusstlos. 92,0 % der Patientinnen und Patienten sind bei Randomisierung auf der Intensivstation medizinisch versorgt worden.

Die von den Leitlinien empfohlene Kombinationstherapie für die kalkulierte Therapie wurde in der Studie PN008 bei den meisten Patientinnen und Patienten nicht umgesetzt. Zwar wurden alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie PN008 mit Meropenem behandelt, das unter Berücksichtigung des oben beschriebenen MRE-Risikos und der Krankheitscharakteristika in der S3-Leitlinie als eine der Optionen für die Kombinationstherapie genannt wird. Jedoch erhielten abweichend von der Empfehlung der Leitlinie lediglich 30,8 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm zu Studieneinschluss die angezeigte Kombination mit einem zusätzlichen Wirkstoff zur Behandlung gramnegativer Infektionen. Dagegen wurde 95,9 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm zu Studieneinschluss eine Therapie zur Behandlung grampositiver Infektionen verabreicht. Worin diese Erweiterung des Wirkspektrums begründet ist und ob sie für diese Patientinnen und Patienten angezeigt war, geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor.

Hinzu kommt, dass bei der Wahl der jeweiligen Wirkstoffe der Kombinationstherapie gemäß Leitlinien das lokale Erregerspektrum bzw. die lokale Resistenzsituation zu berücksichtigen ist. Aus den Studienunterlagen geht allerdings nicht hervor, dass in der Studie PN008 die Resistenzsituation in den jeweiligen Studienzentren bei der Wirkstoffwahl für die kalkulierte Therapie regelhaft zugrunde gelegt wurde. Beispielsweise bleibt fraglich, ob Meropenem auch unter Berücksichtigung des lokalen Erregerspektrums bzw. Resistenzprofils für alle Patientinnen und Patienten unabhängig vom Behandlungsland und -zentrum die Therapie der Wahl darstellen würde.

Insgesamt ist nicht davon auszugehen, dass die im Vergleichsarm eingesetzte Therapie gemessen an der Festlegung des G-BA eine geeignete kalkulierte Therapie für die in der Studie PN008 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten darstellt.

Gezielte Therapie: im Vergleichsarm eingesetzte Therapie stellt keine angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar

In der Studie PN008 erfolgte zum Erregernachweis und zur Messung der Erregersensibilität eine Probenentnahme aus den unteren Atemwegen innerhalb von 36 Stunden vor Erstdosis der Studienmedikation. Innerhalb von 72 Stunden nach Beginn der Therapie mit der Studienmedikation sollten die Ergebnisse vorliegen. Empfindlichkeitsmessungen waren nur gegenüber den beiden Studienmedikationen und teilweise gegenüber den Begleitmedikationen geplant.

Wie bereits beschrieben, soll laut Leitlinienempfehlungen bei Vorliegen des Antibiotogramms die Umstellung auf eine gezielte Therapie mit möglichst schmalen Wirkspektrum (Deeskalation) entsprechend Erregernachweis und Erregersensibilität erfolgen. Anhand der für die Nutzenbewertung vorliegenden Daten wird nicht davon ausgegangen, dass in der Studie PN008 nach Vorliegen des Antibiotogramms eine Umstellung der Therapie regelhaft erfolgte. Vielmehr schloss die Mehrheit der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (74,5 %) die geplante Behandlung mit Meropenem vollständig ab.

Als gezielte Therapie kommt Meropenem bei Vorliegen von Extended-Spectrum-Beta-Lactamase(ESBL)-bildenden Enterobakterien, *P. aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) als Therapieoption infrage [8]. Diese Erreger lagen aber nur bei weniger als 50 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn auf Basis des Antibiotogramms vor (ESBL-bildende Enterobacteriales: 21,9 %; *P. aeruginosa*: 17,6 %; *A. baumannii*: 7,4 % [mITT-Population]). Anhand dieser Daten zeigt sich, dass bei einem bedeutsamen Anteil der Patientinnen und Patienten gemäß S3-Leitlinie eine Therapieumstellung hätte erfolgen müssen.

Die Gabe der kombinierten Wirkstoffe gegen gramnegative und grampositive Erreger war in der Studie PN008 nur bis zum Vorliegen des Antibiotogramms (nach 72 Stunden) erlaubt. Wurde *S. aureus* bei einer Patientin oder einem Patienten nachgewiesen, sollte die Behandlung mit einem Wirkstoff gegen grampositive Erreger für mindestens 8 Tage weiter fortgeführt und andernfalls abgesetzt werden. Dieses Vorgehen bei grampositiven Erregern bildet, im Gegensatz zum Vorgehen bei anderen Erregern (siehe oben), die Umstellung der Therapie entsprechend dem Ergebnis des Antibiotogramms ab.

Insgesamt lässt sich weder ableiten, dass in der Studie PN008 eine gezielte patientenindividuelle antibiotische Therapie gemäß der Festlegung des G-BA und entsprechend den in Leitlinien genannten Kriterien erfolgt ist, noch, dass die im Vergleichsarm der Studie eingesetzte Therapie eine solche Therapie darstellt.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

2.4 In-vitro-Daten

2.4.1 Informationsbeschaffung

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

Quellen des pU im Dossier:

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

Durch seine Informationsbeschaffung identifiziert der pU keine aus seiner Sicht relevante Studie. Unabhängig von seiner Informationsbeschaffung legt er in Modul 4 A Abschnitt 4.3.2.3 [15] eine als Kresken 2019 bezeichnete Untersuchung zur Beurteilung der Resistenzsituation vor. Die Ausführungen des pU zu dieser Untersuchung beruhen auf Ergebnistabellen zu in-vitro-Daten („data on file“).

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

Beschreibung der vom pU vorgelegten Untersuchung Kresken 2019

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

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

Der pU gibt an, für die Beurteilung der in-vitro-Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam nur diejenigen Erreger zu berücksichtigen, gegen die die klinische Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam gemäß Fachinformation erwiesen ist bzw. vermutet werden kann. Für diese wertet der pU die Ergebnisse zur Empfindlichkeit unabhängig von der Art der Infektion, d. h. lokalisationsübergreifend, aus. Dabei stellt er die Ergebnisse deskriptiv als Anteile der Isolate je Erregerspezies dar, die gegenüber einzelnen Wirkstoffen sensibel, sensibel bei erhöhter Exposition bzw. resistent sind. Für MREs legt der pU separate Auswertungen pro Wirkstoff vor. Laut pU stellen in Deutschland vor allem multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegenüber 3 bzw. 4 der 4 Antibiotikagruppen nach der Definition der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) [16] (3MRGN bzw. 4MRGN),

carbapenemresistente *P. aeruginosa* sowie ESBL-bildende Enterobacterales ein Problem dar. Laut pU kommt in Deutschland der Bekämpfung dieser Erreger die höchste Priorität zu. Daher betrachtet er für die Ableitung des Zusatznutzens von Ceftolozan/Tazobactam nur die Ergebnisse zur Empfindlichkeit dieser Erreger.

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

In-vitro-Daten sind nur eingeschränkt auf die in-vivo- bzw. klinische Situation übertragbar [17,18]. Daher ist auch bei der Nutzenbewertung von Antibiotika grundsätzlich klinische Evidenz mit einem adäquaten Vergleich heranzuziehen. Die Berücksichtigung der Resistenzsituation in solchen klinischen Studien ist möglich und wird auch von Leitlinien empfohlen [8,9,11]. In besonderen Situationen könnten in-vitro-Daten jedoch einen Vorteil eines neuen Antibiotikums gegenüber den bislang vorliegenden Therapieoptionen begründen. Ein solcher Vorteil ist grundsätzlich vorstellbar in einer Situation, in der der neue Wirkstoff eine hohe Wirksamkeit zeigt, die im Anwendungsgebiet bisher verfügbaren Wirkstoffe jedoch (nahezu) keine Wirksamkeit zeigen. Da eine sachgerechte Antibiotikatherapie ggf. einen Therapiewechsel nach Erregernachweis umfasst (gezielte Antibiotikatherapie), ist dabei insbesondere relevant, dass sich aus den in-vitro-Daten ein solcher Vorteil bei Ausschöpfung der vorhandenen Therapieoptionen (einschließlich Kombinationstherapien) ergäbe. Es ist davon auszugehen, dass ein solcher Vorteil erregerspezifisch wäre und nicht das gesamte für das Anwendungsgebiet relevante Erregerspektrum umfasst. Voraussetzung für die Ableitung eines Vorteils eines neuen Antibiotikums allein auf Basis von in-vitro-Daten ist demnach eine Untersuchung zur Bestimmung der Erregerempfindlichkeit gegenüber allen im jeweiligen Anwendungsgebiet vorhandenen Therapieoptionen.

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

- Der pU berücksichtigt nicht alle vom G-BA im jeweiligen Anwendungsgebiet benannten Wirkstoffe, die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst sind.
- Empfindlichkeitsmessungen der Erreger gegenüber Kombinationen von Wirkstoffen, die für Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet als Therapieoption infrage kommen und bei denen gegebenenfalls eine synergistische Wirkung möglich ist, wurden in der Untersuchung nicht durchgeführt. Solche Testungen sind grundsätzlich möglich und werden insbesondere bei resistenten Erregern durchgeführt [19,20].
- Die lokalisationsübergreifenden Auswertungen der Empfindlichkeitsmessungen des pU erschweren die Interpretation der Daten. Es ist unklar, ob eine lokalisationspezifische Auswertung andere Ergebnisse ergäbe (d. h. Auswertung nur der im jeweiligen Anwendungsgebiet gewonnenen Isolate, im vorliegenden Fall „nosokomiale Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziiertes Pneumonie“). Denn es bleibt aus den vom pU vorgelegten Daten unklar, ob das Resistenzspektrum der in Kresken 2019 gewonnenen Isolate durch den Gewinnungsort des Isolats wesentlich beeinflusst wird.

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

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

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

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die nosokomiale Pneumonie, einschließlich der beatmungsassoziierten Pneumonie stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation von Ceftolozan/Tazobactam besteht die Zielpopulation aus Erwachsenen mit einer im Krankenhaus erworbenen Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziiertes Pneumonie [6].

Der pU charakterisiert davon abweichend die Zielpopulation als Patientinnen und Patienten mit nosokomialer Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziiertes Pneumonie, mit einem hohen Risiko für die Erreger: *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* und *Klebsiella (Enterobacter) aerogenes*.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf zur Behandlung der nosokomialen Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziiertes Pneumonie, bei Erwachsenen an neuen und wirksamen antimikrobiellen Medikamenten. Dieser Bedarf kann laut pU durch Arzneimittel mit resistenzüberwindendem Mechanismus, einem breiten Wirkspektrum und der Wirksamkeit gegen 2 der 3 laut World Health Organization wichtigsten Erreger, gedeckt werden [21].

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

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

Der pU bestimmt die Anzahl der Fälle in der Zielpopulation anhand einer von ihm in Auftrag gegebenen Analyse von Krankenkassendaten der Deutschen Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) der Gesundheitsforen [22].

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

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

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

Schritt 1) Anzahl der Fälle der im Krankenhaus behandelten Pneumonien

Der pU gibt an, dass er unter Berücksichtigung der folgenden ICD-10-Codes als stationäre Entlassungshaupt oder -nebendiagnose zunächst für das Jahr 2017 eine Gesamtzahl von hochgerechnet 543 038 Fällen der im Krankenhaus behandelten Pneumonien ermittelt:

- J14 Pneumonie durch *Haemophilus influenzae*
- J15.0 Pneumonie durch *Klebsiella pneumoniae*
- J15.1 Pneumonie durch *Pseudomonas*
- J15.5 Pneumonie durch *Escherichia coli*
- J15.6 Pneumonie durch andere gramnegative Bakterien
- J15.8 Sonstige bakterielle Pneumonie
- J15.9 Bakterielle Pneumonie, nicht näher bezeichnet
- J18.- Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet

Die Gesamtzahl der im Krankenhaus behandelten Fälle enthalten laut pU sowohl solche mit eindeutiger Diagnose (534 049 Fälle) als auch solche mit 2 oder mehr verschiedenen Diagnosen (Mischgruppe mit 8989 Fällen) [22].

Bei den ICD-10-Codes wird an dieser Stelle nicht zwischen einer im Krankenhaus erworbenen und einer ambulant erworbenen Pneumonie unterschieden.

Schritt 2) Weitere Eingrenzung der Anzahl der Fälle der im Krankenhaus behandelten Pneumonien

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

- B96.2! *Escherichia coli* und andere Enterobacterales als Ursache von Krankheiten, die in anderen Kapiteln klassifiziert sind
und / oder
B96.5! *Pseudomonas* und andere Nonfermenter als Ursache von Krankheiten, die in anderen Kapiteln klassifiziert sind
oder
- U69.0-! Andernorts klassifizierte, im Krankenhaus erworbene Pneumonie,
U81.-! Gramnegative Erreger mit bestimmten Antibiotika-Resistenzen, die besondere therapeutische oder hygienische Maßnahmen erfordern
oder
- OPS 8-987 Komplexbehandlung bei Besiedelung oder Infektion mit multiresistenten Erregern
oder
- OPS 8-713 maschinelle Beatmung oder Atemunterstützung bei Erwachsenen

Es ergeben sich 193 574 Fälle mit mindestens 1 zusätzlichen Ereignis [22].

Schritt 3) Anzahl der Fälle mit im Krankenhaus erworbenen Pneumonien mit multiresistenten gramnegativen Erregern (3MRGN oder 4MRGN)

In einem nächsten Schritt ermittelt der pU ausgehend von den ermittelten Fällen mit zusätzlichem Ereignis (Schritt 2) diejenigen mit Vorliegen der Klassifizierung 3MRGN oder 4MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 bzw. 4 der 4 Antibiotikagruppen) nach der Definition der KRINKO [16] mithilfe folgender Zusatzkodierungen:

- U81.2-! Enterobacterales mit Multiresistenz 3MRGN
- U81.30! *Pseudomonas aeruginosa* mit Multiresistenz 3MRGN
- U81.4-! Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN
- U81.50! *Pseudomonas aeruginosa* mit Multiresistenz 4MRGN [22].

Durch den zusätzlichen Code

- U69.0-! Andernorts klassifizierte, im Krankenhaus erworbene Pneumonie

werden laut pU die Fälle auf die im Krankenhaus erworbene Pneumonie eingegrenzt.

Es ergeben sich laut pU 6822 Fälle mit im Krankenhaus erworbenen Pneumonien mit multiresistenten gramnegativen Erregern (3MRGN oder 4MRGN) [22].

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

Der pU zieht zunächst Fallzahlen aus Schritt 2 für die Jahre 2014 bis 2017 heran. Dabei legt er für Schritt 2 ausschließlich die Zusatzkodierungen B96.2! und / oder B96.5! zugrunde. Der pU ermittelt für diese Fallzahlen eine mittlere jährliche Wachstumsrate von 8,26 %. Diese überträgt er auf die 6822 Fälle des Jahres 2017 in der GKV und schätzt somit eine Anzahl von 8657 Fällen für das Jahr 2020 in der GKV [22].

Bewertung des Vorgehens des pU

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

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

Die vom pU hergeleitete Zielpopulation deckt die Zielpopulation des Anwendungsgebiets laut Fachinformation nur teilweise ab [6]. Gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation von Ceftolozan/Tazobactam besteht die Zielpopulation aus Erwachsenen mit einer im Krankenhaus erworbenen Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie [6]. Der pU charakterisiert die Zielpopulation hingegen als Patientinnen und Patienten mit einer im Krankenhaus erworbenen Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie, mit einem hohen Risiko für die Erreger: *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* und *Klebsiella (Enterobacter) aerogenes*.

Für *Klebsiella (Enterobacter) aerogenes* lässt sich laut Fachinformation [6] lediglich über in-vitro-Studien auf eine Empfindlichkeit gegenüber Ceftolozan/Tazobactam schließen, solange dieser Erreger keine erworbenen Resistenzmechanismen aufweist. Gegen die anderen vom pU aufgeführten Erreger ist die Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam in klinischen Studien laut Fachinformation nachgewiesen [6].

Der pU nimmt eine Einschränkung der Patientinnen und Patienten mit nosokomialer Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie vor, bei denen unter anderem diese Erreger und Resistenzen nachgewiesen werden. Für die Zielpopulation vernachlässigt er somit unter anderem Patientinnen und Patienten mit einer nosokomialen Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie [6], wenn ein konkreter Erregernachweis noch nicht vorliegt. Daher ist die vom pU angegebene Anzahl der Fälle insgesamt unterschätzt.

Aus den vom pU mitgelieferten Quellen lassen sich Hinweise auf die Größenordnung der Fälle mit nosokomialen Pneumonien finden:

- Den Daten der nationalen Prävalenzstudie aus dem Jahr 2011 zufolge sind 18,7 % aller nosokomialen Infektionen Pneumonien [8]. Ausgehend von ca. 400 000 bis 600 000

nosokomialen Infektionen pro Jahr in Deutschland [23] ist also insgesamt mit 75 000 bis 112 000 nosokomialen Pneumonien zu rechnen [8].

- Laut einer Hochrechnung der Anzahl der nosokomialen Infektionen nach Infektionsart unter anderem auf der Basis des inzidenzbasierten Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) werden in Deutschland 60 000 nosokomiale Pneumonien auf den Intensivstationen für das Jahr 2006 geschätzt [24].
- Zudem werden auf Basis des KISS der Jahre 2011 bis 2015 ca. 11 300 Fälle mit beatmungsassoziierter Pneumonie pro Jahr auf den Intensivstationen in Deutschland geschätzt [8].

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

Darüber hinaus werden im Folgenden weitere kritische methodischen Aspekte dargestellt:

- Die vom pU in Schritt 2 und 3 herangezogenen Codes zur Selektion von Fällen mit speziellen Erregern, beinhalten einerseits auch solche, die nicht seiner Definition der Zielpopulation entsprechen. So sind beispielsweise im Code B96.5! *Acinetobacter*, *Burkholderia* und *Stenotrophomonas* enthalten. Andererseits werden Fälle, die seiner Definition der Zielpopulation entsprechen wie z. B. mit dem Erreger *Haemophilus influenzae* vernachlässigt.
- Der pU verwendet zur Bestimmung der Fälle einen Datensatz aus dem Jahr 2017. Vereinzelt ICD-Codes stammen jedoch aus einer aktuelleren ICD-10-Version, z. B. ICD-U69.9-!. Hier besteht Unsicherheit, ob die korrekten Fälle bestimmt wurden.
- Wie der pU selber erläutert, greift er zur Bestimmung der Wachstumsrate in Schritt 4 über die Codes B96.2! und / oder B96.5! auch Fälle auf, die nicht seiner Definition der Zielpopulation zuzuordnen sind. Die Hochrechnung ist daher mit Unsicherheit verbunden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU beschreibt, dass keine hinreichend gesicherten Daten aus der Literatur für Deutschland vorliegen. Trotzdem berechnet er ausgehend von den ermittelten Fallzahlen für 2020 aus der DADB-Analyse und der Wachstumsrate von 8,26 % für die Jahre 2021 bis 2025 zwischen 10 690 und 14 686 Fälle in der GKV.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle antibiotische Therapie unter Berücksichtigung:

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

benannt.

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

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

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

Die Angaben des pU beziehen sich nicht auf 1 einzelne Patientin bzw. 1 einzelnen Patienten, sondern auf 1 einzelnen Fall.

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [6,25,26]. Der pU geht von 1 Behandlungszyklus pro Fall pro Jahr aus.

Der Fachinformation von Cefepim [25] ist eine übliche Behandlungsdauer von 7 bis 10 Tagen zu entnehmen. Weiter heißt es: „Im Allgemeinen sollte Cefepim [...] nicht kürzer als 7 Tage oder länger als 14 Tage pro Behandlung angewendet werden“ [25]. Der pU legt eine Behandlungsdauer von 7 bis 14 Tagen zugrunde.

Der pU gibt korrekt an, dass die Fachinformationen von Meropenem [7], Ceftazidim [27] und Imipenem/Cilastatin [28] keine Angabe zur Behandlungsdauer enthalten. Er zieht eine Behandlungsdauer von je 7 bis 14 Tagen heran und verweist auf die Angaben der S3-Leitlinie [8]. Diese empfiehlt jedoch eine regelhafte Therapiedauer von 7 bis 8 Tagen sowie eine längere Therapiedauer von mindestens 14 Tagen bei der Behandlung einer *Staphylococcus aureus* Bakteriämie [8]. Laut Fachinformation [6] ist der grampositive Aerobier *S. aureus* nicht gegen das zu bewertende Arzneimittel Ceftolozan/Tazobactam empfindlich. Abweichend den Angaben des pU ist daher eine gemäß der Leitlinie [8] empfohlene regelhafte Behandlungsdauer von 7 bis 8 Tagen für Meropenem, Ceftazidim und Imipenem/Cilastatin anzusetzen. Demnach ist die Untergrenze der Behandlungsdauer zu Meropenem, Ceftazidim und Imipenem/Cilastatin jeweils plausibel, die Obergrenze jedoch überschätzt.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen den Fachinformationen. Dabei lassen sich den Fachinformationen spezifische Dosierungen für die zu betrachtende Indikationen entnehmen [6,7,25-27]. Die Fachinformation von Imipenem/Cilastatin [28] enthält lediglich eine übliche Dosierung, die mehrere Indikationen umfasst.

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

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

Der pU gibt den Verbrauch für die gemäß in der Fachinformation von Ceftazidim [27] angegebenen Dosierungsschemata der intermittierenden und kontinuierlichen Verabreichung an. Der pU legt für die Jahrestherapiekosten ausschließlich den Verbrauch für die kontinuierliche Verabreichung zugrunde, da der Verbrauch für die intermittierenden innerhalb der Spanne der Jahrestherapiekosten liegt.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Der pU berücksichtigt die Kosten der jeweils wirtschaftlichsten verfügbaren Alternative. Unter dem Kriterium der Zweckmäßigkeit ist das Heranziehen einer höheren Wirkstärke von 2 g anstelle von 1 g für Ceftazidim ebenfalls möglich.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für Ceftolozan/Tazobactam und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, da den Fachinformationen [6,7,25-28] keine entsprechenden Angaben zu entnehmen seien. Er begründet dies weiterhin mit der Verabreichung der Arzneimittel im stationären Bereich, weshalb anfallende Kosten über eine diagnosebezogene Fallgruppe (DRG) abgerechnet werden.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

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

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Fall beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.

Der pU gibt für Ceftolozan/Tazobactam Jahrestherapiekosten in Höhe von 5226,48 € bis 9146,34 € pro Fall an. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten von Ceftolozan/Tazobactam sind plausibel.

Für Cefepim und Piperacillin/Tazobactam sind die Arzneimittelkosten plausibel. Für Meropenem, Ceftazidim und Imipenem/Cilastatin ergeben sich entsprechend einer Behandlungsdauer von 7 bis 8 Tagen (siehe Abschnitt 3.2.1) geringere Arzneimittelkosten der Obergrenze, als vom pU veranschlagt. Die Untergrenze der Arzneimittelkosten ist jeweils plausibel.

Unter der Begründung der stationären Verabreichung fallen laut pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

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

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen von Ceftolozan/Tazobactam und begründet dies durch fehlende Daten für den Behandlungsalltag im stationären Bereich. Er gibt an, dass es sich bei Ceftolozan/Tazobactam um ein Antibiotikum mit Reservestatus handelt. Er erläutert, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für MREs weitere Wirkstoffe zur Verfügung stehen und daher Ceftolozan/Tazobactam nur bei einem Teil der Zielpopulation zum Einsatz kommt. Der pU benennt Gründe für eine rein stationäre Anwendung und diskutiert Aspekte zu Therapieabbrüchen und Patientenpräferenzen. Er listet Kontraindikationen gemäß Fachinformation [6] auf, wobei er aufgrund dessen keine wesentliche Einschränkung des Umfangs der Zielpopulation annimmt.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

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

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

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

Die Angaben zu den Arzneimittelkosten von Ceftolozan/Tazobactam, Cefepim, und Piperacillin/Tazobactam sind plausibel. Für Meropenem, Ceftazidim und Imipenem/Cilastatin ergeben sich entsprechend einer Behandlungsdauer von 7 bis 8 Tagen geringere Arzneimittelkosten der Obergrenze, als vom pU veranschlagt. Die Untergrenze der Arzneimittelkosten ist jeweils plausibel.

Unter der Begründung der stationären Verabreichung fallen laut pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

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

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

- Im Krankenhaus erworbene Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP).

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

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

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 7: Anzahl der Fälle in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Fälle ^a	Kommentar
Ceftolozan/Tazobactam	erwachsene Patientinnen und Patienten mit im Krankenhaus erworbener (nosokomialer) Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie	8657	Der pU leitet die Zielpopulation über die Anzahl von Fällen pro Jahr ab. 1 Patientin oder 1 Patient kann mehrere Fälle innerhalb eines Jahres darstellen. Die vom pU hergeleitete Zielpopulation deckt die Zielpopulation des Anwendungsgebiets laut Fachinformation nur teilweise ab [6]. Der pU nimmt eine zu große Einschränkung der Patientinnen und Patienten mit nosokomialer Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie vor. Dabei vernachlässigt er somit unter anderem Patientinnen und Patienten mit einer nosokomialen Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie [6], wenn ein konkreter Erregernachweis noch nicht vorliegt. Daher ist die vom pU angegebene Anzahl der Fälle insgesamt unterschätzt.
a. Angabe des pU. Hierbei handelt es sich um die Anzahl der Fälle in der GKV-Zielpopulation. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Fall in €	Kommentar
Ceftolozan/Tazobactam	erwachsene Patientinnen und Patienten mit im Krankenhaus erworbener (nosokomialer) Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie	5226,48–9146,34 ^b	Bei den Angaben des pU handelt es sich nicht um Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient, sondern um Jahrestherapiekosten pro Fall. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten von Ceftolozan/Tazobactam, Cefepim, und Piperacillin/Tazobactam sind plausibel. Für Meropenem, Ceftazidim und Imipenem/Cilastatin ergeben sich entsprechend einer Behandlungsdauer von 7 bis 8 Tagen geringere Arzneimittelkosten der Obergrenze, als vom pU veranschlagt. Die Untergrenze der Arzneimittelkosten ist jeweils plausibel. Unter der Begründung der stationären Verabreichung fallen laut pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.
Meropenem		373,84–2704,04 ^b	
Cefepim		396,17–792,34 ^b	
Ceftazidim		183,78–526,84 ^b	
Imipenem/Cilastatin		437,00–1747,98 ^b	
Piperacillin/Tazobactam		368,20–1030,96 ^b	
a. Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten. b. Die Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient können abweichend zu den Angaben des pU pro Fall für alle Arzneimittel höher ausfallen, wenn pro Patientin bzw. Patient mehrere Behandlungszyklen pro Jahr anfallen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Cubist Pharmaceuticals. Study of intravenous ceftolozane/tazobactam compared to piperacillin/tazobactam in ventilator-associated pneumonia [online]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01853982>.
3. Kollef MH, Nováček M, Kivistik Ü, Réa-Neto Á, Shime N, Martin-Loeches I et al. Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2019; 19(12): 1299-1311.
4. Cubist Pharmaceuticals. Safety and efficacy study of ceftolozane/tazobactam to treat ventilated nosocomial pneumonia (MK-7625A-008) [online]. [Zugriff: 31.05.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070757>.
5. European Medicines Agency. Zerbaxa: European public assessment report; variation EMEA/H/C/003772/II/0020 [online]. 25.07.2019 [Zugriff: 23.03.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/zerbaxa-h-c-3772-ii-0020-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
6. MSD. Zerbaxa: Fachinformation [online]. 08.2019 [Zugriff: 25.03.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Pfizer. Meronem: Fachinformation [online]. 08.2019 [Zugriff: 26.03.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, Deja M, Ewig S, Gastmeier P et al. Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie; Update 2017 [online]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-0131_S3_Nosokomiale_Pneumonie_Erwachsener_2017-11.pdf.
9. Bodmann K-F, Grabein B, Kresken M, Derendorf H, Stahlmann R, Ott SR et al. S2k-Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei erwachsenen Patienten: Update 2018 [online]. 25.07.2019. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-0061_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08.pdf.

10. European Medicines Agency. Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections [online]. 24.10.2013 [Zugriff: 27.03.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/addendum-guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections_en.pdf.
11. Bonkat G, Pickard RS, Bartoletti R, Cai T, Bruyère F, Geerlings SE et al. EAU guidelines on urological infections [online]. URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2018-large-text.pdf>.
12. Sartelli M, Catena F, Abu-Zidan FM, Ansaloni L, Biffi WL, Boermeester MA et al. Management of intra-abdominal infections. World J Emerg Surg 2017; 12(29).
13. With KD, Wilke K, Kern WV, Strauß R, Kramme E, Friedrichs A et al. S3-Leitlinie: Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus; Update 2018 [online]. 31.01.2019. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-0011_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2019-04.pdf.
14. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociacion Latinoamericana del Torax (ALAT). Eur Respir J 2017; 50(3): 1700582.
15. MSD Sharp & Dohme. Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; 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. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/536/#dossier>].
16. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2012; 55: 1311-1354.
17. Rothery C, Woods B, Schmitt L, Claxton K, Palmer S, Sculpher M. Framework for value assessment of new antimicrobials: implications of alternative funding arrangements for NICE appraisal [online]. 09.2018 [Zugriff: 27.05.2020]. URL: <http://www.eepru.org.uk/wp-content/uploads/2017/11/eepru-report-amr-oct-2018-059.pdf>.
18. Doern GV, Brecher SM. The clinical predictive value (or lack thereof) of the results of in vitro antimicrobial susceptibility tests. J Clin Microbiol 2011; 49(9 Suppl): 11-14.

19. Sun W, Weingarten RA, Xu M, Southall N, Dai S, Shinn P et al. Rapid antimicrobial susceptibility test for identification of new therapeutics and drug combinations against multidrug-resistant bacteria. *Emerg Microbes Infect* 2016; 5(11): e116.
20. Huang L, Wang M, Sun L. Synergy testing by E-test and microdilution checkerboard for fosfomycin combined with tigecycline against KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Lab* 2019; 65(12): 2369-2375.
21. World Health Organization. The 2019 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use [online]. URL: https://www.who.int/medicines/news/2019/WHO_releases2019AWaRe_classification_antibiotics/en/.
22. Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung. Analyse zur Prävalenz nosokomialer Infektionen: 2019.
23. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen. Deutsche Nationale Punkt-Prävalenzstudie zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung 2011 [online]. URL: <https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/download/PPS-Abschlussbericht-Stand05-08-2013final.pdf>.
24. Gastmeier P, Geffers C. Nosokomiale Infektionen in Deutschland: wie viele gibt es wirklich? Eine Schätzung für das Jahr 2006. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 133: 111-1115.
25. Rotexmedica. Fachinformation Cefepim Rotexmedica 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung: Stand Juli 2016 [online]. URL: www.lauer-fischer.de.
26. Puren Pharma. Fachinformation Piperacillin/Tazobactam PUREN 4 g/0,5 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Dezember 2018 [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
27. Hikma Pharma. Fachinformation Ceftazidim Hikma 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Ceftazidim Hikma 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; Ceftazidim Hikma 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung: Stand Februar 2017 [online]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
28. Fresenius Kabi Deutschland. Fachinformation Imipenem/Cilastatin Kabi 500 mg/500 mg: Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand September 2018 [online]. URL: www.lauer-fischer.de.