

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 4 B

*Zerbaxa® ist angezeigt bei Erwachsenen zur
Behandlung von komplizierten intraabdominellen
Infektionen*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis	14
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	18
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	19
4.2 Methodik	32
4.2.1 Fragestellung	32
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	37
4.2.3 Informationsbeschaffung	40
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	40
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	40
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	42
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	43
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	44
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	45
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	45
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	46
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	46
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte	47
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden	53
4.2.5.3 Meta-Analysen	63
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	65
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	65
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	75
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	77
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	77
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	79
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	82
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	85
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	106
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	107
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT	107
4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT	109
4.3.1.3.1.2 Klinisches Ansprechen - RCT	113

4.3.1.3.1.3	Mikrobiologisches Ansprechen – RCT	138
4.3.1.3.1.4	Superinfektion – RCT	148
4.3.1.3.1.5	Neue Infektion – RCT	152
4.3.1.3.1.6	Nebenwirkungen – RCT	156
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	184
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	199
4.3.2	Weitere Unterlagen	204
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	204
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	204
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	204
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	205
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	205
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	207
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	208
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	208
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	208
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	209
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	209
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	210
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	211
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	211
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers - weitere Untersuchungen	211
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	213
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	216
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool - weitere Untersuchungen	217
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	218
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	218
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	225
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	226
4.3.2.3.3.1	Suszeptibilität – weitere Untersuchungen	226
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	241
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	242
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	243
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	243
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	245
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	255
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	256
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	256
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	256

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	256
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	256
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	258
4.7 Referenzliste.....	259
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	265
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	277
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	282
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	301
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	327
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	349
Anhang 4-G : Zusätzliche Inhalte.....	372

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCT für das zu bewertenden Arzneimittel	21
Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien für weitere Untersuchungen (Antibiotika-spezifische Fragestellung)	22
Tabelle 4-3: Übersicht der Ergebnisse aus der Meta-Analyse der Studien PN012 und PN003 die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.....	25
Tabelle 4-4: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität.....	28
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
Tabelle 4-6: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien für weitere Untersuchungen (Antibiotika-spezifische Fragestellung)	39
Tabelle 4-7: Für die Nutzenbewertung herangezogene patientenrelevante Endpunkte	47
Tabelle 4-8: Überblick der in Modul 4 B dargestellten Analysen gegliedert nach Endpunkt, zugrundeliegender Population und Auswertungszeitpunkt der Studie PN012, der Studie PN003 und der Meta-Analyse.....	59
Tabelle 4-9 Berechnungssystematik bei binären Endpunkten	62
Tabelle 4-10: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 5.0	67
Tabelle 4-11: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen zur Studie PN012.....	69
Tabelle 4-12: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen zur Studie PN003.....	72
Tabelle 4-13: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Meta-Analyse der Studie PN012 und der Studie PN003.....	74
Tabelle 4-14: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-15: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-16: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-17: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-20: Übersicht zu der Studienpopulation und der relevanten Teilpopulation der Studie PN012.....	91
Tabelle 4-21: Charakterisierung der ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN012).....	92

Tabelle 4-22: Übersicht zu der Studienpopulation und der relevanten Teilpopulation der Studie PN003.....	95
Tabelle 4-23: Charakterisierung der ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN003).....	96
Tabelle 4-24: Charakterisierung der ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)	98
Tabelle 4-25: Studiendesign der Studie PN012	100
Tabelle 4-26: Studiendesign der Studie PN003	103
Tabelle 4-27: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN012 und PN003)	107
Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität	109
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität zur LFU-Visite aus Studie PN012 (MITT-Population)	110
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität zur LFU-Visite aus Studie PN003 (Safety-Population)	110
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität zur LFU-Visite aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (MITT-Population) und PN003 (Safety-Population)	111
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Klinisches Ansprechen	113
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Klinisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite aus Studie PN012 (ITT-Population)	117
Tabelle 4-37: Darstellung der Gründe warum ein Patient beim klinischen Ansprechen zur TOC-Visite als nicht geheilt gezählt wurde (ITT-Population, PN012)	118
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite aus Studie PN012 (mMITT-Population)	118
Tabelle 4-39: Darstellung der Gründe warum ein Patient beim klinischen Ansprechen zur TOC-Visite als nicht geheilt gezählt wurde (mMITT-Population, PN012).....	119
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite aus Studie PN012 (CE-Population)	119
Tabelle 4-41: Darstellung der Gründe warum ein Patient beim klinischen Ansprechen zur TOC-Visite als nicht geheilt gezählt wurde (CE-Population, PN012).....	120
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite aus Studie PN012 (ITT-Population)	120
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite aus Studie PN012 (mMITT-Population)	121

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite aus Studie PN012 (CE-Population)	121
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite aus Studie PN003 (ITT-Population)	122
Tabelle 4-46: Darstellung der Gründe warum ein Patient beim klinischen Ansprechen zur TOC-Visite als nicht geheilt gezählt wurde (ITT-Population, PN003)	122
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite aus Studie PN003 (MITT-Population)	123
Tabelle 4-48: Darstellung der Gründe warum ein Patient beim klinischen Ansprechen zur TOC-Visite als nicht geheilt gezählt wurde (MITT-Population, PN003).....	124
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite aus Studie PN003 (CE-Population)	125
Tabelle 4-50: Darstellung der Gründe warum ein Patient beim klinischen Ansprechen zur TOC-Visite als nicht geheilt gezählt wurde (CE-Population, PN003).....	125
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite aus Studie PN003 (ITT-Population)	126
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite aus Studie PN003 (MITT-Population)	126
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite aus Studie PN003 (CE-Population)	127
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (ITT-Population) und PN003 (ITT-Population)	128
Tabelle 4-55: Darstellung der Gründe warum ein Patient beim klinischen Ansprechen zur TOC-Visite als nicht geheilt gezählt wurde (PN012 [ITT-Population] und PN003 [ITT-Population])	128
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (mMITT-Population) und PN003 (MITT-Population)	129
Tabelle 4-57: Darstellung der Gründe warum ein Patient beim klinischen Ansprechen zur TOC-Visite als nicht geheilt gezählt wurde (PN012 [mMITT-Population] und PN003 [MITT-Population])	130
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (CE-Population) und PN003 (CE-Population).....	132
Tabelle 4-59: Darstellung der Gründe warum ein Patient beim klinischen Ansprechen zur TOC-Visite als nicht geheilt gezählt wurde (PN012 [CE-Population] und PN003 [CE-Population])	132
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (ITT-Population) und PN003 (ITT-Population)	133
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (mMITT-Population) und PN003 (MITT-Population)	135

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (CE-Population) und PN003 (CE-Population).....	136
Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunkts Mikrobiologisches Ansprechen	138
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mikrobiologisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Mikrobiologisches Ansprechen zur TOC-Visite aus Studie PN012 (mMITT-Population)	141
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Mikrobiologisches Ansprechen pro Patient zur TOC-Visite aus Studie PN012 (ME-Population).....	142
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Mikrobiologisches Ansprechen zur TOC-Visite aus Studie PN003 (MITT-Population).....	143
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Mikrobiologisches Ansprechen zur TOC-Visite aus Studie PN003 (ME-Population)	143
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Mikrobiologisches Ansprechen zur TOC-Visite aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (mMITT-Population) und PN003 (MITT-Population).....	144
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Mikrobiologisches Ansprechen zur TOC-Visite aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (ME-Population) und PN003 (ME-Population)	146
Tabelle 4-71: Operationalisierung des Endpunkts Superinfektion	148
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Superinfektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Superinfektion aus Studie PN003 (MITT-Population).....	149
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Superinfektion aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (mMITT-Population) und PN003 (MITT-Population)	150
Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunkts Neue Infektion	152
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Neue Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt Neue Infektion aus Studie PN003 (MITT-Population).....	153
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Neue Infektion aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (mMITT-Population) und PN003 (MITT-Population)	154
Tabelle 4-79: Operationalisierung der Endpunkte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen	156
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158
Tabelle 4-81: Übersicht der Behandlungsdauer der MITT-Population (PN012).....	159
Tabelle 4-82: Übersicht der Beobachtungsdauer der Safety-Population (PN012)	160
Tabelle 4-83: Übersicht der Behandlungsdauer der Safety-Population (PN003)	160

Tabelle 4-84: Übersicht der Beobachtungsdauer der Safety-Population (PN003)	161
Tabelle 4-85: Ergebnisse für UE aus Studie PN012 (MITT-Population)	161
Tabelle 4-86: Ergebnisse für UE ohne die Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können aus Studie PN012 (MITT-Population)	162
Tabelle 4-87: Systematik zur Darstellung der UE nach SOC und PT	163
Tabelle 4-88: Ergebnisse für UE gesamt nach SOC aus Studie PN012 (MITT-Population)	164
Tabelle 4-89: Ergebnisse für SUE gesamt nach SOC aus Studie PN012 (MITT- Population)	165
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Schwere UE gesamt nach SOC aus Studie PN012 (MITT- Population)	166
Tabelle 4-91: Ergebnisse für UE aus Studie PN003 (Safety-Population).....	167
Tabelle 4-92: Ergebnisse für UE ohne die Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können aus Studie PN003 (Safety-Population).....	168
Tabelle 4-93: Ergebnisse für UE gesamt nach SOC aus Studie PN003 (Safety-Population)	169
Tabelle 4-94: Ergebnisse für SUE gesamt nach SOC aus Studie PN003 (Safety- Population)	171
Tabelle 4-95: Ergebnisse für Schwere UE gesamt nach SOC aus Studie PN003 (Safety- Population)	172
Tabelle 4-96: Ergebnisse für Therapieabbruch wegen eines UE gesamt nach SOC aus Studie PN003 (Safety-Population)	173
Tabelle 4-97: Ergebnisse für UE aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (MITT- Population) und PN003 (Safety-Population).....	174
Tabelle 4-98: Ergebnisse für UE ohne die Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (MITT-Population) und PN003 (Safety-Population)	178
Tabelle 4-99: Ergebnisse für UE gesamt nach SOC aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (MITT-Population) und PN003 (Safety-Population).....	179
Tabelle 4-100: Ergebnisse für SUE gesamt nach SOC aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (MITT-Population) und PN003 (Safety-Population).....	181
Tabelle 4-101: Ergebnisse für Schwere UE gesamt nach SOC aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (MITT-Population) und PN003 (Safety-Population).....	182
Tabelle 4-102: Ergebnisse für Therapieabbruch wegen eines UE gesamt nach SOC aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (MITT-Population) und PN003 (Safety-Population)	183
Tabelle 4-103: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen.....	185
Tabelle 4-104: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Morbidität, Tabelle 1 von 2 (PN012)	187
Tabelle 4-105: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Morbidität, Tabelle 2 von 2 (PN012)	188

Tabelle 4-106: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie UE, Tabelle 1 von 2 (PN012).....	189
Tabelle 4-107: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie UE, Tabelle 2 von 2 (PN012).....	189
Tabelle 4-108: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Mortalität, Tabelle 1 von 2 (PN003)	191
Tabelle 4-109: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Mortalität, Tabelle 2 von 2 (PN003)	191
Tabelle 4-110: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Morbidität, Tabelle 1 von 2 (PN003)	192
Tabelle 4-111: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Morbidität, Tabelle 2 von 2 (PN003)	193
Tabelle 4-112: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie UE, Tabelle 1 von 2 (PN003).....	194
Tabelle 4-113: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie UE, Tabelle 2 von 2 (PN003).....	194
Tabelle 4-114: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Mortalität, Tabelle 1 von 2 (Meta-Analyse der Studie PN012 und der Studie PN003).....	196
Tabelle 4-115: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Mortalität, Tabelle 2 von 2 (Meta-Analyse der Studie PN012 und der Studie PN003).....	196
Tabelle 4-116: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Morbidität, Tabelle 1 von 2 (Meta-Analyse der Studie PN012 und der Studie PN003).....	197
Tabelle 4-117: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Morbidität, Tabelle 2 von 2 (Meta-Analyse der Studie PN012 und der Studie PN003).....	197
Tabelle 4-118: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie UE, Tabelle 1 von 2 (Meta-Analyse der Studie PN012 und der Studie PN003).....	198
Tabelle 4-119: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie UE, Tabelle 2 von 2 (Meta-Analyse der Studie PN012 und der Studie PN003).....	198
Tabelle 4-120: Übersicht der Ergebnisse aus der Meta-Analyse der Studien PN012 und PN003 die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.....	200
Tabelle 4-121: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	205
Tabelle 4-122: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	205
Tabelle 4-123: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	206

Tabelle 4-124: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	206
Tabelle 4-125: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	207
Tabelle 4-126: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	209
Tabelle 4-127: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	209
Tabelle 4-128: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	210
Tabelle 4-129: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	211
Tabelle 4-130: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	213
Tabelle 4-131: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen.....	216
Tabelle 4-132: Studienpool – weitere Untersuchungen	217
Tabelle 4-133: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	219
Tabelle 4-134: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen	220
Tabelle 4-135: Charakterisierung der Studienpopulation nach Zentrum – weitere Untersuchungen.....	221
Tabelle 4-136: Charakterisierung der Studienpopulation nach Station – weitere Untersuchungen.....	221
Tabelle 4-137: Charakterisierung der Studienpopulation nach Erreger – weitere Untersuchungen.....	222
Tabelle 4-138: EUCAST Grenzwerte (Version 10.0).....	224
Tabelle 4-139: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	225
Tabelle 4-140: Operationalisierung der Suszeptibilität.....	226
Tabelle 4-141: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Suszeptibilität – Weitere Untersuchungen	227
Tabelle 4-142: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (P. aeruginosa)	228
Tabelle 4-143: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (Meropenem-resistente P. aeruginosa).....	228
Tabelle 4-144: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (3MRGN P. aeruginosa)	229
Tabelle 4-145: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (4MRGN P. aeruginosa)	229
Tabelle 4-146: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (Enterobacterales gesamt).....	230
Tabelle 4-147: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (3MRGN Enterobacterales)	230
Tabelle 4-148: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (4MRGN Enterobacterales)	231

Tabelle 4-149: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (<i>E. coli</i>)	231
Tabelle 4-150: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (<i>E. coli</i> mit ESBL-Phänotyp)	232
Tabelle 4-151: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (<i>K. pneumoniae</i>)	232
Tabelle 4-152: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (<i>K. pneumoniae</i> mit ESBL-Phänotyp)	233
Tabelle 4-153: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (<i>K. oxytoca</i>)	233
Tabelle 4-154: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (<i>K. oxytoca</i> mit ESBL-Phänotyp)....	234
Tabelle 4-155: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (<i>P. mirabilis</i>)	234
Tabelle 4-156: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (<i>P. mirabilis</i> mit ESBL-Phänotyp)...	235
Tabelle 4-157: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (<i>P. vulgaris</i>).....	235
Tabelle 4-158: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (<i>S. marcescens</i>)	236
Tabelle 4-159: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (<i>M. morganii</i>).....	236
Tabelle 4-160: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (<i>K. aerogenes</i>)	237
Tabelle 4-161: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (<i>E. cloacae</i>)	237
Tabelle 4-162: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (<i>C. freundii</i>).....	238
Tabelle 4-163: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (<i>C. koseri</i>)	238
Tabelle 4-164: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität von Erregern mit höchster Priorität..	239
Tabelle 4-165: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol gegenüber Meropenem in Bezug auf die allgemeine Fragestellung (Meta-Analyse)	248
Tabelle 4-166: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität.....	252
Tabelle 4-167: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	255
Tabelle 4-168 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PN012	327
Tabelle 4-169 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PN003	336
Tabelle 4-170 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Kresken, 2019.....	347
Tabelle 4-171 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PN003	350
Tabelle 4-172 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PN012	359
Tabelle 4-173 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Kresken, 2019	368
Tabelle 4-174: Übersicht der klinischen Symptome zur TOC-Visite aus Studie PN012	372
Tabelle 4-175: Übersicht der klinischen Symptome zur TOC-Visite aus Studie PN003	373
Tabelle 4-176: Übersicht der klinischen Symptome zur TOC-Visite aus der Meta-Analyse der Studien PN012 und PN003	375

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Klinisches Ansprechen in den Studien PN003 und PN012 zur TOC- und LFU-Visite	50
Abbildung 2: Übersicht der Population in der Studie PN012	54
Abbildung 3: Übersicht der Population in der Studie PN003	56
Abbildung 4: Mehrstufiges Vorgehen zur Bewertung des Vorliegens einer Effektmodifikation	67
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Abbildung 6: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Gesamtüberleben zu LFU aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (MITT-Population) und PN003 (Safety-Population)	112
Abbildung 7: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zu TOC aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (ITT-Population) und PN003 (ITT-Population)	129
Abbildung 8: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Klinisches Ansprechen aus der Meta-Analyse zu TOC der Studien PN012 (mMITT-Population) und PN003 (MITT-Population).....	131
Abbildung 9: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zu TOC aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (CE-Population) und PN003 (CE-Population)	133
Abbildung 10: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zu LFU aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (ITT-Population) und PN003 (ITT-Population)	134
Abbildung 11: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zu LFU aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (mMITT-Population) und PN003 (ITT-Population)	136
Abbildung 12: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zu LFU aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (CE-Population) und PN003 (CE-Population)	137
Abbildung 13: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Mikrobiologisches Ansprechen zu TOC aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (mMITT-Population) und PN003 (MITT-Population).....	145
Abbildung 14: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Mikrobiologisches Ansprechen aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (ME-Population) und PN003 (ME-Population).....	147
Abbildung 15: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Superinfektionen aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (mMITT-Population) und PN003 (MITT-Population)	151

Abbildung 16: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Neue Infektion aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (mMITT-Population) und PN003 (MITT-Population)	155
Abbildung 17: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt UE aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (MITT-Population) und PN003 (Safety-Population).....	175
Abbildung 18: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt SUE aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (MITT-Population) und PN003 (Safety-Population).....	176
Abbildung 19: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt schwere UE aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (MITT-Population) und PN003 (Safety-Population)	177
Abbildung 20: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Therapieabbruch wegen eines UE aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (MITT-Population) und PN003 (Safety-Population)	178
Abbildung 21: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	215
Abbildung 22: Übersicht zur Ableitung des Zusatznutzens	246
Abbildung 23 (Anhang): Flow Chart der Studie PN012	335
Abbildung 24 (Anhang): Flow Chart der Studie PN003	346

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3MRGN	Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen drei der vier Antibiotikagruppen
4MRGN	Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotikagruppen
ABS	Antibiotic Stewardship
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome (erworbenes Immunschwächensyndrom)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATCC®	American Type Culture Collection
AVS	Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance
AWaRe	Access, Watch, and Reserve
AWG	Anwendungsgebiet
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BLI	Beta-Laktamase-Inhibitoren
BMI	Body Mass Index
C. freundii	Citrobacter freundii
C. koseri	Citrobacter koseri
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CE	Clinically Evaluable (klinisch evaluierbar)
CENTRAL	Central Register of Controlled Trials
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
cIAI	Complicated intra-abdominal infections (komplizierte intraabdominelle Infektion)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CrCl	Creatinin Clearance (Kreatinin-Clearance)
CSR	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)
DAO	Data-As-Observed
E. cloacae	Enterobacter cloacae

Abkürzung	Bedeutung
E. coli	Escherichia coli
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Zulassungsbehörde)
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
EOT	End-of-Therapy
ESBL	Extended Spectrum Beta-Lactamase (Breitspektrum-Beta-Laktamase)
EU	European Union (Europäische Union)
EUCAST	European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EXME	Erweitert Mikrobiologisch Evaluierbar
FDA	Food and Drug Administration
FSFV	First Subject First Visit
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEE	Generalized estimating equation
HIV	Human-Immundefizienz-Virus
HWI	Harnwegsinfektion
I	Sensibel bei erhöhter Exposition
i. v.	Intravenös
IA	Intra-abdominal (intraabdominell)
IAI	Intra-abdominal infections (intraabdominelle Infektion)
ICH E3	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use Topic E 3 (Structure and Content of Clinical Study Reports)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISO	International Organization for Standardization (Internationale Organisation für Normung)
ITT	Intention to Treat
IVRS / IWRS	Interaktives Voice/Web Response System
K. aerogenes	Klebsiella aerogenes
K. oxytoca	Klebsiella oxytoca
K. pneumoniae	Klebsiella pneumoniae

Abkürzung	Bedeutung
KI	Konfidenzintervall
LFU	Late-Follow-up
M. morganii	Morganella morganii
ME	Mikrobiologisch Evaluierbar
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MER-R	Meropenem-resistent
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MITT	Modifizierte Intention to Treat Population (PN012)/ Mikrobiologische Intention to Treat Population (PN003)
mMITT	Modifizierte, Mikrobiologische Intention to Treat Population
MRE	Multiresistente Erreger
MRGN	Multiresistente gramnegative Erreger
MSD	Merck Sharp & Dohme GmbH
n	Patienten mit Ereignis/Anzahl der Erreger/Isolate
N	Anzahl der Patienten
n.a.	Not applicable (nicht anwendbar)
n.c.	Not calculated (nicht berechnet)
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
P. mirabilis	Proteus mirabilis
P. vulgaris	Proteus vulgaris
Peto-OR	Peto-Odds-Ratio
PT	Preferred Term
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
q8h	Alle 8 Stunden
R	Resistent (EUCAST)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
S. liquefaciens	Serratia liquefaciens

Abkürzung	Bedeutung
S. marcescens	Serratia marcescens
S	Sensibel
SD	Standardabweichung
SIS	Surgical Infection Society
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STAR	Staged abdominal repair
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TFA	Treatment Failure Approach
TOC	Test-of-Cure (Test auf Heilung)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs
TTE	Time to Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Datenquellen

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

Zur Beantwortung der allgemeinen Fragestellung wurde neben internen Informationssystemen und Datenbanken eine systematische Literaturrecherche anhand verschiedener Datenbanken durchgeführt. Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane. Zudem wurde eine systematische Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und im International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)-Search Portal durchgeführt. Mit der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnten als relevante Studien die Studien PN003 und PN012 identifiziert werden.

Bei der Studie PN012 handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, doppelblinde und multizentrische Phase-II-Studie. Untersucht wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol im Vergleich zu Meropenem bei erwachsenen Patienten mit komplizierten IAI.

Das primäre Ziel der Studie war die nicht-konfirmatorische Bewertung von Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol im Vergleich zu Meropenem im Hinblick auf das Klinische Ansprechen für die modifizierte, Mikrobiologische Intention to Treat (mMITT)- und mikrobiologisch evaluierbare (ME)-Population zur Test-of-Cure (TOC)-Visite.

Bei der Studie PN003 handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, doppelblinde und multizentrische Phase-III-Studie. Untersucht wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol im Vergleich zu Meropenem bei erwachsenen Patienten mit komplizierten IAI. Ursprünglich wurden zwei identische Phase-III-Studien geplant (CXA-cIAI-10-08 und CXA-cIAI-10-09). Nachdem die Food and Drug Administration (FDA) im September 2012 eine neue Draft Guidance for Industry for Complicated intra-abdominal Infections veröffentlicht hat, erfolgte, in Absprache mit der FDA und der Europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA), implementiert durch das Protokoll-Amendment am 10.04.2013, eine Reduzierung der Fallzahlen der beiden ursprünglichen Studien, ein Pooling der Daten nach Datenbankschluss und die Erstellung eines gemeinsamen Studienberichts für die Studie PN003. Dementsprechend ist die Betrachtung der einzelnen Protokolle als eigenständige Studie nicht sachgerecht und es erfolgt die gemeinsame Darstellung der Ergebnisse analog zum Studienbericht (Clinical Study Report, CSR).

Das primäre Ziel der Studie war es, die Nichtunterlegenheit von Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol im Vergleich zu Meropenem im Hinblick auf das klinische Ansprechen für die Modifizierte Intention to Treat (MITT)- und ME-Population zur TOC-Visite zu zeigen.

MSD sieht die Behandlung mit Meropenem in der Vergleichsgruppe der Studien PN003 und PN012 als die vom G-BA festgelegte zVT patientenindividuelle antibiotische Therapie an. Ausführliche Erläuterungen dazu befinden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1 und im Modul 3B.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für das zu bewertenden Arzneimittel

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

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

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit einer komplizierten IAI	Patientenpopulation, die nicht der Zulassung entspricht
Prüfintervention	Ceftolozan/Tazobactam (1 g Ceftolozan/0,5 g Tazobactam alle 8 Stunden, 4 bis 14 Tage) Bei Verdacht auf eine Infektion mit anaeroben Krankheitserregern in Kombination mit Metronidazol anzuwenden.	Abweichende Intervention oder Dosierung
Vergleichsintervention	Patientenindividuelle antibiotische Therapie ^a	Andere Vergleichsintervention
Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: Gesamtmortalität Morbidity Gesundheitsbezogene Lebensqualität UE	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
Studiendauer	Keine Einschränkung	
Studientyp	RCT	Alle anderen Studientypen
Publikationstyp	Vollpublikationen, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Alle anderen Publikationstypen
a: Für die zVT „Patientenindividuelle antibiotische Therapie“ wurden vom G-BA weitere zu berücksichtigende Faktoren definiert: „lokales Erregerspektrum, (lokales) Resistenzprofil, Risiko für Infektion mit multiresistenten Erregern gemäß allgemein anerkanntem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse, Erregersensibilität (bei Vorliegen eines Antibiotogramms)“. Im Rahmen der Selektion wurde auf eine Einschränkung hinsichtlich dieser Faktoren verzichtet, um eine möglichst breite Erfassung von Studien zu ermöglichen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IAI: Intraabdominelle Infektion; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

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

Die Auswahl der relevanten Studien für die Antibiotika-spezifische Fragestellung der Resistenzsituation innerhalb des deutschen Versorgungskontexts anhand von in-vitro-Daten für

die vorliegende Nutzenbewertung erfolgte nach den in Tabelle 4-2 gelisteten Ein- bzw. Ausschlusskriterien.

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

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

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

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

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

Für die zur Beantwortung der allgemeinen Fragestellung eingeschlossenen Studien PN003 und PN012 wurde im vorliegenden Nutzendossier eine Subpopulation selektiert. Bei der Selektion dieser Subpopulation wurden Patienten mit ambulant erworbenen diffusen Peritonitis und/oder Patienten mit einem Breitspektrum-Beta-Laktamasen (Extended Spectrum Beta-Lactamase, ESBL)-bildenden Erreger und/oder Patienten mit Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie eingeschlossen. Diese Faktoren waren jedoch keine Stratifizierungsfaktoren in den Studien PN003 und PN012, zudem war nicht prospektiv eine Auswertung dieser Subpopulation geplant. Insgesamt kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass es bei der Betrachtung von Subpopulationen zu Selektionseffekten kommt, welche zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Aufgrund der möglichen Verzerrung, welche mit der Selektion von Teilpopulationen einhergeht, wird trotz des Vorliegens einer Meta-Analyse, bestehend aus zwei randomisierten kontrollierten Studien (RCT), von einer niedrigen Aussagesicherheit ausgegangen.

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

und eine hohe Aussagekraft, um einen Zusatznutzen von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber der zVT rechtfertigen zu können.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Allgemeine Fragestellung

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol wurde im vorliegenden Anwendungsgebiet anhand der Phase-II-Studie PN012 und der Phase-III-Studie PN003 im Vergleich zu Meropenem bei erwachsenen Patienten mit komplizierten IAI untersucht. In der Studie PN012 war das primäre Ziel die nicht-konfirmatorische Bewertung von Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol im Vergleich zu Meropenem im Hinblick auf das Klinische Ansprechen für die mMITT- und ME-Population zur TOC-Visite. In der Studie PN003 war das primäre Ziel die Nichtunterlegenheit von Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol im Vergleich zu Meropenem im Hinblick auf das Klinische Ansprechen für die mMITT- und ME-Population zur TOC-Visite zu zeigen. Im Rahmen einer Meta-Analyse auf Basis patientenindividueller Daten wurden die Auswertungen der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst.

Tabelle 4-3: Übersicht der Ergebnisse aus der Meta-Analyse der Studien PN012 und PN003 die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden

Studie: PN003 und PN012 ^a	Ceftolozan/Tazobactam		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam vs. Meropenem	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f
Mortalität						
Gesamt mortalität	240 ^b	11 (4,6)	226 ^b	6 (2,7)	1,70 [0,62; 4,63]	0,302
Morbidität						
Klinisches Ansprechen zu TOC (Heilung)	236 ^c	187 (79,2)	221 ^c	190 (86,0)	0,92 [0,85; 1,00]	0,063
Mikrobiologisches Ansprechen zu TOC	194 ^d	162 (83,5)	186 ^d	167 (89,8)	0,93 [0,86; 1,01]	0,069
Superinfektion	194 ^d	6 (3,1)	186 ^d	7 (3,8)	0,86 [0,29; 2,50]	0,778
Neue Infektion	194 ^d	11 (5,7)	186 ^d	1 (0,5)	5,36 [1,70; 16,94]	0,004
Nebenwirkungen						
Unerwünschtes Ereignis gesamt	240 ^b	105 (43,8)	226 ^b	100 (44,2)	0,97 [0,79; 1,19]	0,799
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	240 ^b	27 (11,3)	226 ^b	16 (7,1)	1,54 [0,87; 2,75]	0,139
Schwere unerwünschte Ereignisse	240 ^b	26 (10,8)	226 ^b	11 (4,9)	2,29 [1,16; 4,52]	0,017
Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses	240 ^b	11 (4,6)	226 ^b	6 (2,7)	1,79 [0,67; 4,75]	0,242
a: Datenschnitt: 19. Mai 2011 (PN012), 27. November 2013 (PN003) b: Anzahl der Patienten: MITT-Population (PN012) / Safety-Population (PN003) c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population (ITT) d: Anzahl der Patienten: mMITT-Population (PN012) / MITT-Population (PN003) e: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Region f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) für das Relative Risiko bzw. Peto-Odds Ratio Die Tabelle enthält Endpunkte, welche für die Ableitung des Zusatznutzens verwendet werden (ausgenommen des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt, welcher ergänzend dargestellt wird). ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MITT: Modifizierte Intention to Treat Population (PN012)/Mikrobiologische Intention to Treat Population (PN003); mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention-to-Treat Population; Peto-OR: Peto-Odds-ratio; RR: Relatives Risiko; TOC: Test of Cure						

Mortalität

In der Meta-Analyse waren insgesamt 11 Patienten (4,6 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 6 Patienten (2,7 %) im Meropenem-Arm verstorben. Dies entspricht einem relativen Risiko (RR) im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 1,70 (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [0,62; 4,63]).

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,302$). Es lag kein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien PN012 und PN003 hinsichtlich des Behandlungseffekts auf das Gesamtüberleben vor ($p = 0,398$).

Morbidität

Für den Endpunkt Klinisches Ansprechen ergab sich in der Meta-Analyse innerhalb der Intention to Treat (ITT)-Population zur TOC-Visite kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol im Vergleich zu Meropenem (RR: 0,92; 95 %-KI: [0,85; 1,00]; $p = 0,063$). Es lag kein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien PN012 und PN003 hinsichtlich des Behandlungseffekts auf das klinische Ansprechen vor ($p = 0,355$).

Beim Mikrobiologischen Ansprechen zeigte sich in der Meta-Analyse zur TOC-Visite kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol im Vergleich zu Meropenem (RR: 0,93; 95 %-KI: [0,86; 1,01]; $p = 0,069$). Es lag kein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien PN012 und PN003 hinsichtlich des Behandlungseffekts auf das mikrobiologische Ansprechen vor ($p = 0,910$).

Für den Endpunkt Superinfektion zeigte sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol und Meropenem (RR: 0,86; 95 %-KI: [0,29; 2,50]; $p = 0,778$). Es lag kein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien PN012 und PN003 hinsichtlich des Behandlungseffekts auf den Endpunkt Superinfektion vor ($p = 0,883$).

Für den Endpunkt Neue Infektion zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol (Peto-Odds-Ratio [Peto-OR]: 5,36; 95 %-KI: [1,70; 16,94]; $p = 0,004$). Bei Betrachtung der Einzelergebnisse der Studien zeigt sich, dass der signifikante Unterschied durch die Studie PN003 bedingt ist. Neue Infektionen waren im Rahmen der Studie PN003 innerhalb der MITT-Population bei 10 Patienten (5,8 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und bei einem Patienten (0,6 %) im Meropenem-Arm aufgetreten (RR: 5,38; 95 %-KI: [1,62; 17,93]; $p = 0,006$). Eine genauere Betrachtung der Ergebnisse zeigt, dass es sich bei der Mehrheit dieser neuen Infektionen um Infektionen mit Enterokokken und Staphylokokken handelt. Im Gegensatz zu Meropenem, welches eine breite Wirksamkeit im Bereich grampositiver und gramnegativer Erreger aufweist, ist eine Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam aufgrund der natürlichen Resistenz von Enterokokken gegenüber Cephalosporinen und der begrenzten Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam in Staphylokokken in diesen Erregern nicht zu erwarten. Es lag kein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien PN012 und PN003 hinsichtlich des Behandlungseffekts auf den Endpunkt Neue Infektion vor ($p = 0,496$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

Bei der Betrachtung der Nebenwirkungen ergibt sich im Rahmen der Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse (UE), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Therapieabbrüche wegen eines UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol und Meropenem. Für schwere UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol:

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

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

Es lag kein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien PN012 und PN003 hinsichtlich des Behandlungseffekts auf UE (p = 0,832), SUE vor (p = 0,348), schwere UE vor (p = 0,864) und Therapieabbruch wegen eines UE vor (p = 0,650).

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

Antibiotika-spezifische Fragestellung

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

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

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

Erreger	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Cefepim	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Meropenem	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Imipenem/ Cilastatin	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Piperacillin/ Tazobactam	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Levofloxacin	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Ciprofloxacin	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Fosfomycin	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Tigecyclin
	Risikodifferenz ^a [95 %-KI]							
P. aeruginosa gesamt ^b	0,11 [0,08; 0,13]	0,09 [0,06; 0,11]	0,20 [0,17; 0,24]	0,12 [0,09; 0,15]	0,29 [0,25; 0,33]	0,23 [0,20; 0,27]	-	-
P. aeruginosa MER-R ^c	0,37 [0,26; 0,48]	0,77 [0,70; 0,85] ^l	0,67 [0,57; 0,78]	0,32 [0,20; 0,44]	0,66 [0,55; 0,76]	0,48 [0,37; 0,60]	-	-
P. aeruginosa 3MRGN ^d	0,34 [0,21; 0,47]	0,42 [0,29; 0,54]	0,78 [0,67; 0,89]	0,38 [0,25; 0,51]	0,81 [0,71; 0,90]	0,76 [0,65; 0,87]	-	-
P. aeruginosa 4MRGN ^e	0,47 [0,33; 0,61]	0,29 [0,13; 0,45]	0,56 [0,42; 0,69]	0,46 [0,29; 0,63]	0,57 [0,45; 0,68] ^l	0,57 [0,45; 0,68] ^l	-	-
Enterobacterales 3MRGN ^f	0,67 [0,52; 0,82]	-0,16 [-0,24; -0,08]	-0,16 [-0,24; -0,08]	0,06 [-0,02; 0,13]	0,63 [0,49; 0,76]	0,84 [0,76; 0,92] ^l	0,02 [-0,10; 0,14]	-
Enterobacterales 4MRGN ^g	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	-0,29 [-0,65; 0,08] ^l	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	-0,43 [-0,81; -0,05] ^l	-
E. coli ESBL ^h	0,72 [0,61; 0,83] ^l	0,00 [-0,03; 0,03] ^l	0,00 [-0,03; 0,03] ^l	0,09 [0,02; 0,16] ^l	0,76 [0,66; 0,87] ^l	0,76 [0,66; 0,87] ^l	0,03 [-0,02; 0,08] ^l	0,01 [-0,03; 0,06] ^l
K. pneumoniae ESBL ⁱ	0,79 [0,65; 0,92]	-0,11 [-0,20; -0,03]	-0,11 [-0,20; -0,03] ^l	0,08 [-0,01; 0,17]	0,34 [0,18; 0,51]	0,61 [0,44; 0,78]	0,10 [-0,03; 0,23]	-
K. oxytoca ESBL ^j	0,00 [-0,31; 0,31] ^l	0,00 [-0,31; 0,31] ^l	0,00 [-0,31; 0,31] ^l	1,00 [0,69; 1,00] ^l	0,40 [-0,05; 0,85] ^l	0,80 [0,39; 1,00] ^l	0,20 [-0,21; 0,61] ^l	-
P. mirabilis ESBL ^k	-	-	-	-	-	-	-	-
a: Berechnung der RD pro Erreger, mittels GEE unter der Verwendung der Correlation Structure exchangeable für die im Model enthaltenen Antibiotika. Falls für mindestens ein Antibiotikum eine Rate von 0 % oder 100 % vorliegt, wird dieses aus der Berechnung ausgeschlossen. b: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Cefepim, Meropenem, Imipenem/Cilastatin, Piperacillin/Tazobactam, Levofloxacin, Ciprofloxacin c: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Cefepim, Imipenem/Cilastatin, Piperacillin/Tazobactam, Levofloxacin, Ciprofloxacin d: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Cefepim, Meropenem, Imipenem/Cilastatin, Piperacillin/Tazobactam, Levofloxacin, Ciprofloxacin e: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Cefepim, Meropenem, Imipenem/Cilastatin, Piperacillin/Tazobactam f: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Cefepim, Piperacillin/Tazobactam, Levofloxacin, Fosfomycin g: Es wurde keine GEE berechnet h: Es wurde keine GEE berechnet i: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Cefepim, Piperacillin/Tazobactam, Levofloxacin, Ciprofloxacin, Fosfomycin j: Es wurde keine GEE berechnet k: Da nur ein Isolat vorlag, erfolgten keine Berechnungen l: Berechnung der RD, mittels Nullzellenkorrektur falls 0 % oder 100 % für die Rate mindestens eines Antibiotikums vorliegen. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzuaddiert.								

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

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

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

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

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

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

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

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

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

Bei Betrachtung der klinischen Ergebnisse (Allgemeine Fragestellung) zeigt sich, dass Ceftolozan/Tazobactam eine mit Meropenem mindestens gleichwertige Therapieoption darstellt.

Somit ergibt sich der Zusatznutzen von Ceftolozan/Tazobactam aus dem Vorteil der Therapie unter Berücksichtigung der aktuellen Resistenzsituation in Deutschland (Antibiotika-spezifische Fragestellung). In den für den deutschen Versorgungskontext maßgeblich relevanten resistenten Erregern zeigten sich für jedes Anwendungsgebiet deutliche Vorteile von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber allen relevanten zVT.

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.1 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®) im Vergleich zur zVT bei erwachsenen Patienten mit komplizierten IAI. Nach 5. Kapitel § 5 Abs. 5 S. 1 der VerfO soll bei der Bewertung von Antibiotika die Resistenzsituation berücksichtigt werden. Während des Beratungsgesprächs hat der G-BA erläutert, dass die Beurteilung der Resistenzsituation, auch unabhängig von klinischen Daten, im Rahmen einer separaten Fragestellung erfolgen sollte (1). Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher neben klinischen Daten (allgemeine Fragestellung) mit Ceftolozan/Tazobactam auch in-vitro-Daten (Antibiotika-spezifische Fragestellung) herangezogen.

Ceftolozan/Tazobactam ist gemäß Fachinformation bei Patienten mit einer komplizierten IAI zugelassen. Bei der Anwendung sollten zudem die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika beachtet werden (2). Die erfolgreiche Eradikation der Infektionserreger ist in hohem Maße vom Vorliegen von Resistenzen abhängig. Die mikrobiologische Diagnostik zur Resistenzbestimmung ist ein zeitaufwendiger Prozess von zwei bis vier Tagen und ist in vielen Fällen nicht erfolgreich, da die Anzucht der Erreger anspruchsvoll ist oder das Wachstum der Erreger durch eine bestehende antimikrobielle Therapie der Patienten behindert wird. Aufgrund des Zeitbedarfs der Erregerdiagnostik muss eine antimikrobielle Therapie initial vielfach ohne Kenntnis des Erregers ausgewählt werden,

sodass besonders in der frühen Behandlungsphase die kalkulierte antimikrobielle Therapie der Regelfall ist (3–5). Bei der Therapie einer schwerwiegenden Infektion beruht die Entscheidung über die Auswahl des richtigen Antibiotikums folglich auf einer Risikoabwägung bezüglich der Wahrscheinlichkeit auf multiresistente Erreger (MRE), unter Berücksichtigung des gesundheitlichen Grundzustands des Patienten und seinen Komorbiditäten sowie der lokalen Resistenzsituation (3). Infektionen durch MRE stellen eine weltweite, große Herausforderung dar. Insbesondere bei gramnegativen Erregern konnte innerhalb der letzten 20 Jahre ein deutlicher Anstieg der Resistenzraten gegenüber den wichtigsten Antibiotikaklassen beobachtet werden (6–9). Innerhalb Europas weist die Resistenzsituation je nach Spezies und Antibiotikagruppe große Unterschiede auf (10). Die Unterschiede im Resistenzspektrum finden sich nicht nur im weltweiten oder europäischen Vergleich, sondern auch auf nationaler und regionaler Ebene. Um diesen individuellen und lokalen Herausforderungen gerecht zu werden, empfehlen die nationalen Leitlinien je nach Risikokonstellation mehrere möglichst gleichwertige Optionen. Bei Verdacht auf Erreger, bei denen Resistenzen aufgrund des Vorliegens von ESBL vorliegen können, sind Carbapeneme häufig die erste Wahl, was zu einem vermehrten Einsatz führt und möglicherweise eine Zunahme von Carbapenem-resistenten Erregern fördert. Gramnegative Erreger mit krankenhaushygienischer Relevanz (bspw. *P. aeruginosa* und Enterobacterales¹) werden abhängig von ihrer Empfindlichkeit gegenüber vier Antibiotikagruppen klassifiziert. Ist ein Erreger gegenüber drei dieser vier Antibiotikagruppen nicht mehr sensibel, liegt ein sogenannter 3MRGN vor. 4MRGN sind entsprechend gegen alle vier Antibiotikagruppen resistent. Besonders kritisch sind Infektionen durch Erreger mit Carbapenem-Resistenzen, die in Deutschland häufiger bei *P. aeruginosa* auftreten (12). Eine mögliche Maßnahme zur Eindämmung des Selektionsdrucks zur Bildung von Carbapenem-Resistenzen ist die Restriktion des Einsatzes von Carbapenemen und die Verwendung von Carbapenem-sparenden Therapien. Ceftolozan wurde gezielt für die Therapie von Infektionen durch multiresistente *P. aeruginosa* entwickelt. Die Kombination mit Tazobactam ermöglicht weiterhin einen Einsatz von Ceftolozan/Tazobactam bei Infektionen durch 3MRGN Enterobacterales, die häufig Bildner von ESBL-Enzymen sind. Folglich stellt Ceftolozan/Tazobactam, insbesondere für den deutschen Versorgungskontext, in dem Carbapenemase-bildende 4MRGN Enterobacterales bis dato eine Seltenheit sind, eine Carbapenem-sparende alternative Therapieoption für den kalkulierten Einsatz bei Patienten mit Versagen einer vorangegangenen Antibiotika-Therapie bzw. für den zielgerichteten Einsatz bei Vorliegen einer Infektion durch Carbapenem-resistente Erreger dar. Aufgrund der Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber multiresistenten *P. aeruginosa*-Stämmen sowie multiresistenten Enterobacterales, wie bspw. ESBL-produzierenden *E. coli* oder *K. pneumoniae*, wurde Ceftolozan/Tazobactam als Reserveantibiotikum innerhalb der Access,

¹ Im Dokument wird durchgängig von Enterobacterales gesprochen, auch für den Fall, dass die zitierte Primärquelle von Enterobacteriaceae spricht. Dies hat folgenden Hintergrund: 2016 wurden aus der ursprünglichen taxonomischen Familie Enterobacteriaceae mehrere Gattungen herausgelöst und neuen Familien zugeordnet. So gehören die Gattungen *Morganella* und *Proteus* nicht weiter zur Familie der Enterobacteriaceae, sondern zur neu gegründeten Familie Morganellaceae. Die ebenfalls neu gegründete Ordnung der Enterobacterales umfasst sowohl die Enterobacteriaceae, Morganellaceae und weitere taxonomische Familien. Korrekterweise wird Enterobacterales nun verwendet, um alle ursprünglichen Mitglieder der Familie der Enterobacteriaceae einzuschließen. Auch diejenigen, die seit der Reorganisation 2016 nicht mehr zur Familie der Enterobacteriaceae gehören (11).

Watch, and Reserve (AWaRe) Gruppen durch die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) eingeordnet, wonach es nur in bestimmten begrenzten Therapiesituation eingesetzt werden sollte (13).

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

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

In-vitro-Daten (Antibiotika-spezifische Fragestellung)

Isolate

Für die Beurteilung der in-vitro-Aktivität von Ceftolozan/Tazobactam werden nur Daten mit klinischen Isolaten aus deutschen Zentren eingeschlossen. Um die Resistenzsituation in Deutschland adäquat darstellen zu können, ist hierbei eine breite geografische Verteilung der Zentren von hoher Relevanz. Bei der Selektion werden folglich nur solche Studien berücksichtigt, die deutsche Isolate von mehreren Zentren mit breiter geografischer Verteilung und in ausreichendem Umfang berichten. Eine antibiotische Therapie erfolgt grundsätzlich erregerspezifisch – es erfolgt folglich keine Einschränkung auf die Herkunft der Isolate aus einem bestimmten Infektionsort. Der G-BA wies im Beratungsgespräch darauf hin, dass die in-vitro-Daten in klinischen Isolaten mit für die zugelassene Indikation typischen/relevanten Erregern (Leiterreger) erfolgen sollen (1). Es werden daher nur diejenigen Erreger berücksichtigt, gegen die die klinische Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam erwiesen ist bzw. vermutet werden kann (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) (2) und bei denen im

vorliegenden Anwendungsgebiet der Einsatz von Ceftolozan/Tazobactam durch die Leitlinien empfohlen wird (siehe Modul 3B, Abschnitt 3.2.):

Bei der komplizierten IAI wird Ceftolozan/Tazobactam laut Fachinformation und Leitlinien beim Vorliegen folgender Erreger empfohlen:

- *Enterobacter cloacae* (E. cloacae)
- *Escherichia coli* (E. coli)
- *Klebsiella oxytoca* (K. oxytoca)
- *Klebsiella pneumoniae* (K. pneumoniae)
- *Proteus mirabilis* (P. mirabilis)
- *Pseudomonas aeruginosa* (P. aeruginosa)

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

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

Intervention

Die Bestimmung der in-vitro-Aktivität von Ceftolozan/Tazobactam erfolgt über die Erhebung der minimalen Hemmkonzentration (MHK). Die MHK beschreibt die niedrigste Konzentration eines Antibiotikums, die nötig ist, um das Wachstum des Infektionserregers zu verhindern. Folglich wird im Testansatz eine Spanne an Ceftolozan/Tazobactam-Konzentrationen untersucht. Anhand von MHK-Grenzwerten des European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) erfolgt schließlich die Einordnung eines Erregers gegenüber Ceftolozan/Tazobactam zu den Kategorien sensibel (S), sensibel bei erhöhter Exposition (I) und resistent (R). Aufgrund der in der Regel fehlenden antimikrobiellen Wirksamkeit von Beta-Laktamase-Inhibitoren (BLI), werden diese im Testansatz konstant eingesetzt. Für den BLI Tazobactam beträgt die Konzentration konstant 4 mg/l (14).

Vergleichstherapie

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt eine patientenindividuelle antibiotische Therapie als zVT (15). Für den Vergleich der in-vitro-Aktivität von Ceftolozan/Tazobactam und der zVT werden nur diejenigen im Anwendungsgebiet zugelassenen Antibiotika betrachtet, die von der deutschen S2k-Leitlinie empfohlen werden und folglich im entsprechenden Anwendungsgebiet auch tatsächlich zum Einsatz kommen, wodurch sie dem deutschen Versorgungskontext entsprechen (3). Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommen daher die folgenden Antibiotika als zVT für Ceftolozan/Tazobactam infrage (siehe auch Abschnitt 3.2.1 im Modul 3B):

- | | |
|-------------------|--|
| Enterobacterales: | <ul style="list-style-type: none">• Ceftazidim/Avibactam• Ertapenem• Fosfomycin• Imipenem/Cilastatin• Meropenem• Tigecyclin |
| P. aeruginosa: | <ul style="list-style-type: none">• Cefepim• Ciprofloxacin• Imipenem/Cilastatin• Levofloxacin• Meropenem• Piperacillin/Tazobactam |

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

Endpunkte

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

Studientypen

Es werden keine Einschränkungen hinsichtlich des Studientyps vorgenommen.

Klinische Daten (Allgemeine Fragestellung)***Patientenpopulation***

Das vorliegende Anwendungsgebiet untersucht Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®) bei der Behandlung erwachsener Patienten mit komplizierten IAI.

Intervention

Für die Behandlung der komplizierten IAI beträgt die empfohlene Dosis 1 g Ceftolozan und 0,5 g Tazobactam alle 8 Stunden , für 4 bis 14 Tage (2).

Vergleichstherapie

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt eine patientenindividuelle antibiotische Therapie für die unter Kodierung B betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3B) (15).

MSD sieht die Behandlung mit Meropenem in den Vergleichsgruppen der Studien PN003 und PN012 als die vom G-BA festgelegte zVT, patientenindividuelle antibiotische Therapie, an. Ausführliche Erläuterungen dazu befinden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1 und im Modul 3B.

Endpunkte

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

- Mortalität
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- UE

Studientypen

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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

Suche nach RCT mit dem zu bewertende Arzneimittel

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

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

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit einer komplizierten IAI	Patientenpopulation, die nicht der Zulassung entspricht
Prüfintervention	Ceftolozan/Tazobactam (1 g Ceftolozan/0,5 g Tazobactam alle 8 Stunden, 4 bis 14 Tage) Bei Verdacht auf eine Infektion mit anaeroben Krankheitserregern in Kombination mit Metronidazol anzuwenden.	Abweichende Intervention oder Dosierung
Vergleichsintervention	Patientenindividuelle antibiotische Therapie ^a	Andere Vergleichsintervention
Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: Gesamtmortalität Morbidity Gesundheitsbezogene Lebensqualität UE	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
Studiendauer	Keine Einschränkung	
Studientyp	RCT	Alle anderen Studientypen
Publikationstyp	Vollpublikationen, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Alle anderen Publikationstypen
a: Für die zVT „Patientenindividuelle antibiotische Therapie“ wurden vom G-BA weitere zu berücksichtigende Faktoren definiert: „lokales Erregerspektrum, (lokales) Resistenzprofil, Risiko für Infektion mit multiresistenten Erreger gemäß allgemein anerkanntem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse, Erregersensibilität (bei Vorliegen eines Antibiotogramms)“. Im Rahmen der Selektion wurde auf eine Einschränkung hinsichtlich dieser Faktoren verzichtet, um eine möglichst breite Erfassung von Studien zu ermöglichen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IAI: Intraabdominelle Infektion; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschte Ereignisse; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

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

Die Auswahl der relevanten Studien für die Antibiotika-spezifische Fragestellung der Resistenzsituation innerhalb des deutschen Versorgungskontexts anhand von in-vitro-Daten für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgte nach den in Tabelle 4-6 gelisteten Ein- bzw. Ausschlusskriterien.

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

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	
Isolate	Klinische Isolate von erwachsenen Patienten ^a mit Erregern, gegen die die klinische Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam erwiesen ist bzw. vermutet werden kann (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation) und bei denen der Einsatz von Ceftolozan/Tazobactam durch nationale Leitlinien empfohlen wird	Alle anderen Erreger	A1
Herkunft der Isolate	Isolate aus deutschen Kliniken/Zentren ^b	Alle anderen Länder	A2
Intervention^c	Ceftolozan/Tazobactam	Alle anderen Interventionen	A3
Vergleichs-intervention^c	Von offiziellen Leitlinien empfohlene und tatsächlich im vorliegenden AWG zum Einsatz kommende Antibiotika: Enterobacterales: • Ceftazidim/Avibactam • Ertapenem • Fosfomycin • Imipenem/Cilastatin • Meropenem • Tigecyclin Pseudomonas aeruginosa: • Cefepim • Ciprofloxacin • Imipenem/Cilastatin • Levofloxacin • Meropenem • Piperacillin/Tazobactam	Alle anderen Interventionen	A4
Daten	Resistenzraten (gemäß aktuellen Grenzwerten) oder MHK	Alle anderen Daten	A5
Studientyp	Keine Einschränkung		A6
Publikations-typ	Abstracts, Poster, Vollpublikationen, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Alle anderen Publikationstypen	A7
a: Aufgrund der unterschiedlichen Ätiologie von Infektionen bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen, ist bei Kindern ein anderes Erregerspektrum mit anderen Resistenzen im Vergleich zu erwachsenen Patienten zu erwarten. Aus diesem Grund und auf Basis der Zulassung von Ceftolozan/Tazobactam bei erwachsenen Patienten, wird beim Ursprung der klinischen Isolate auf erwachsene Patienten eingeschränkt.			

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
b:	Um die Resistenzsituation in Deutschland adäquat darstellen zu können, ist eine breite geografische Verteilung der Zentren von hoher Relevanz. Bei der Selektion werden folglich nur solche Studien berücksichtigt, die deutsche Isolate von mehreren Zentren und in ausreichendem Umfang berichten.	
c:	Intervention und Vergleichsintervention beziehen sich hier ausschließlich auf diejenigen Wirkstoffe, mit denen die klinischen Isolate in vitro behandelt wurden, nicht auf die Wirkstoffe, die die Patienten zuvor erhalten hatten.	
	AWG: Anwendungsgebiet; MHK: Minimale Hemmkonzentration	

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 0, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials

(Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgt in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Central Register of Controlled Trials [CENTRAL], Cochrane Database of Systematic Reviews [CDSR]). Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien werden in Blöcken getrennt nach Indikation und Intervention aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (RCT) wird für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet (16). Die Suchstrategien in den Cochrane-Datenbanken werden hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen. Für die Suchen in den Datenbanken wird die Plattform OVID verwendet. Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist im Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben. Alle Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-A im Unterabschnitt 4-A1 dokumentiert.

Suche nach relevanten Studien zur Beantwortung der Antibiotika-spezifischen

Fragestellung (Weitere Untersuchungen)

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

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

Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Studienregisterrecherche

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichte (CSR)/-protokolle, aus denen alle relevanten Angaben in den Bewertungsbogen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten im Anhang 4-F extrahiert werden. Das Verzerrungspotenzial wird entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann ausgegangen werden, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Eine relevante Verzerrung liegt dann vor, wenn sich die Ergebnisse in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 0, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

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

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 0 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Studie PN012

Die Population der eingeschlossenen Studie PN012 wird anhand folgender demografischer Merkmale und krankheitsspezifischer Charakteristika beschrieben: Geschlecht, Alter, Land, Hautfarbe, Body Mass Index (BMI), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE)- II-Score, Kreatinin-Clearance (CrCl), vorheriges Therapieversagen, Ort der Infektion, Hauptdiagnose, Anzahl der Abszesse, Bakteriämie zu Baseline, Ätiologie, Art der ursprünglichen abdominalen Intervention, Peritonitis, prä- oder postoperativ eingeschlossen und vorherige Antibiotika-Therapie.

Studie PN003

Die Population der eingeschlossenen Studie PN003 wird anhand folgender demografischer Merkmale und krankheitsspezifischer Charakteristika beschrieben: Geschlecht, Alter, Region, Hautfarbe, Ethnie, BMI, APACHE-II-Score, CrCl, primäre Infektionsstelle, Ort der Infektion,

vorherige Antibiotika-Therapie, Diagnose, Abszesse, Anzahl der Abszesse, Infektionsstelle, Peritonitis, lokalisierte komplizierte Appendizitis, Bakteriämie, Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie, Art des Eingriffs und Mono- oder polymikrobielle IAI.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte

Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (17). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf den Patienten beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen (18).

Die folgende Tabelle 4-7 zeigt in einer Übersicht die patientenrelevanten Endpunkte, die in der Nutzenbewertung von Ceftolozan/Tazobactam herangezogen wurden, sowie ihre Zuordnung zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE. Die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte ist nachfolgend zur Tabelle näher erläutert.

Tabelle 4-7: Für die Nutzenbewertung herangezogene patientenrelevante Endpunkte

Endpunktkategorien	Patientenrelevante Endpunkte
Mortalität	Gesamtmortalität
Morbidität	Klinisches Ansprechen Mikrobiologisches Ansprechen Superinfektion Neue Infektion
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nicht erhoben
Nebenwirkungen	UE ^a SUE Schwere UE Therapieabbrüche wegen eines UE
a: UE gesamt sind nicht patientenrelevant, die Darstellung erfolgt ausschließlich ergänzend, wohingegen die zusätzlich dargestellten SOC und ausgewählte PT (siehe Tabelle 4-87) patientenrelevant sind. PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Um die Besonderheit von Antibiotika im Rahmen der Nutzenbewertung zu berücksichtigen, hat der G-BA im Beratungsgespräch weitergehend erläutert, dass die Beurteilung der Resistenzsituation im Rahmen einer separaten Fragestellung notwendig ist. Für die Fragestellung der Resistenzsituation innerhalb des deutschen Versorgungskontexts sollte eine separate Darstellung der Daten, auch unabhängig von klinischen Daten, erfolgen (1). Für die

Beantwortung dieser Fragestellung werden in-vitro-Daten herangezogen. Die für diese Fragestellung herangezogenen Endpunkte geben neben epidemiologischen Daten Informationen über die Erregersensibilität gegenüber antimikrobiellen Substanzen unter Berücksichtigung der aktuellen Resistenzsituation. Die Operationalisierung der für diese Fragestellung herangezogenen Endpunkte ist in Abschnitt 4.3.2.3.3.1 beschrieben.

Mortalität

Gesamtmortalität

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

Komplizierte IAI tragen maßgeblich zur Mortalität aufgrund von Infektionen auf Intensivstationen bei (19). Die durchschnittliche IAI-bedingte Mortalität beträgt 23 %, wobei die Spanne je nach betroffenem Organ von 0,25 % (Patienten mit Appendizitis) bis 50 % (Patienten mit Cholezystitis) reicht (20). Die Endpunktkategorie Mortalität stellt somit einen relevanten Parameter, wenn auch nicht den ausschlaggebenden Endpunkt in dieser Indikation, dar.

Im vorliegenden Dossier wird die Mortalität als Anteil während der Studie verstorbener Patienten dargestellt. Todesfälle wurden in den Studien PN003 und PN012 im Rahmen der UE erhoben.

Nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (17). Entsprechend ist das Gesamtüberleben als patientenrelevanter Endpunkt im Sinne der VerfO anzusehen.

Morbidität

In den letzten Jahren ist eine Zunahme von MRE in der Darmflora zu beobachten. Komplizierte IAI sind dabei die am häufigsten in der Chirurgie auftretenden postoperativen Infektionen, meist polymikrobiell bedingt (21, 22) und eine häufige Ursache für Mortalität und Morbidität (19, 21, 23). Ursache einer komplizierten IAI können grundsätzlich unterschiedliche Erreger sein, darunter gramnegative aerobe Bakterien, gramnegative Bakterien und anaerobe Bakterien. Auch gemischte Infektionen mit mehreren Erregern sind möglich (19, 24). Typische Symptome einer komplizierten IAI sind plötzlich auftretende Bauchschmerzen, Anzeichen einer gastrointestinalen Dysfunktion (Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen, Blähungen, Verstopfung) sowie Zeichen lokaler und systemischer Entzündung (Schmerzen, Empfindlichkeit, Fieber, Tachykardie und/oder Tachypnoe). Eine unzureichende Therapie kann zudem eine Sepsis und

Organversagen zur Folge haben. Anzeichen für eine Hypotonie oder Hyperperfusion (z. B. Oligurie, akute Veränderungen des psychischen Zustands, Laktatazidose) weisen auf ein Organversagen hin (19, 23).

Die Hauptziele der antibakteriellen Therapie bei der komplizierten IAI sind die Heilung bzw. eine Symptomreduktion sowie das Verhindern des Fortschreitens der Erkrankung und damit einhergehenden Komplikationen, wie bspw. einer neuen Infektion oder Superinfektion (19, 25).

Die patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte umfassen Klinisches Ansprechen, Mikrobiologisches Ansprechen, Superinfektion und Neue Infektion. Auf die Darstellung zusätzlicher Endpunkte wird im Anhang 4-G eingegangen.

Klinisches Ansprechen

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

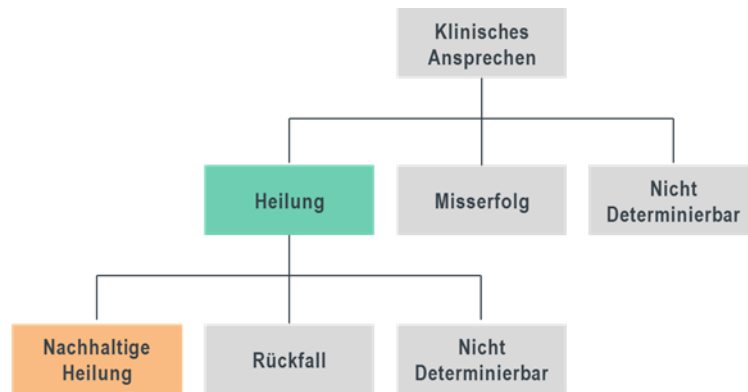
Bei einem kritisch kranken Patienten hat der behandelnde Arzt bei der Auswahl der initialen Antibiotika-Therapie die höchstmögliche Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolgs zum Ziel. Kann ein klinisches Ansprechen innerhalb eines definierten Zeitraums nicht erreicht werden, bedeutet dies für den Patienten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

Gemäß der „Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections“ des Ausschusses für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) sollte die Bewertung des klinischen Ansprechens anhand der drei Kategorien Heilung, Misserfolg und Nicht Determinierbar erfolgen (26, 27). Dies entspricht der Operationalisierung im vorliegenden Dossier.

In den Studien PN003 und PN012 wurde das klinische Ansprechen zu drei verschiedenen Zeitpunkten nach Abschluss der Behandlung bestimmt: bei der End-of-Therapy (EOT)-Visite (24 Stunden nach Gabe der letzten Studienmedikation), der TOC-Visite (26 bis 30 Tage nach der ersten Dosis [PN003] bzw. sieben bis 14 Tage nach der letzten Dosis [PN012]) und der Late-Follow-up (LFU)-Visite (38 bis 45 Tage nach der ersten Dosis [PN003] bzw. 21 bis 28 Tage nach der letzten Dosis [PN012]). Die Beurteilung zur EOT- und TOC-Visite erfolgte in den drei Kategorien Heilung, Misserfolg und Nicht Determinierbar, in der Studie PN012 konnte bei der EOT-Visite zusätzlich die Kategorie klinische Verbesserung ausgewählt werden. Bei der LFU-Visite wurden die Patienten einer der folgenden Kategorien zugeordnet: Nachhaltige Heilung, Rückfall, Nicht Determinierbar (28, 29).

Die Definition der Kategorie Heilung umfasste zwei Bedingungen: einerseits mussten sich die Symptome des Patienten verbessert haben und andererseits durfte keine zusätzliche Behandlung der Infektion (Antibiotika oder chirurgische Interventionen) notwendig sein. Ein Misserfolg lag dagegen vor, wenn der Patient verstarb oder die Infektion anhielt bzw. wiederkehrte sodass eine Behandlung notwendig war. Die Kategorie Nicht Determinierbar wurde verwendet, wenn die Klassifizierung als Heilung oder Misserfolg nicht möglich war. Bei

der LFU-Visite wurden nur Patienten, die zuvor bei der TOC-Visite der Kategorie Heilung zugeordnet wurden, erneut bewertet. Eine nachhaltige Heilung lag dann vor, wenn die ursprünglichen Symptome der Infektion nach der TOC-Visite nicht wiederauftraten, andernfalls lag ein Rückfall vor. Die Kategorie Nicht Determinierbar wurde analog zu den EOT- und TOC-Visiten verwendet (28, 29).



Klinisches Ansprechen zum Zeitpunkt TOC

Klinisches Ansprechen zum Zeitpunkt LFU

Abbildung 1: Klinisches Ansprechen in den Studien PN003 und PN012 zur TOC- und LFU-Visite

Quelle: 30

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

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

Der Endpunkt Klinisches Ansprechen ist in dieser Operationalisierung ein direktes Maß für die Verbesserung der individuellen Symptomatik eines Patienten und somit seines Gesundheitszustands. Gemäß der Verfo des G-BA bemisst sich der patientenrelevante therapeutische Effekt eines Arzneimittels unter anderem an der Verbesserung des Gesundheitszustands eines Patienten (17). Somit ist das klinische Ansprechen in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt im Anwendungsgebiet der komplizierten IAI zu sehen.

Mikrobiologisches Ansprechen

Ziel einer rationalen antibakteriellen Therapie ist die gezielte Eliminierung der Erreger, um den Selektionsdruck möglichst gering zu halten und eine Zunahme von Resistenzen zu verhindern. Die Zunahme von MRE in den letzten 15-20 Jahren schränkt die Auswahl möglicher Therapieoptionen und deren Wirksamkeit ein (3, 22). Laut CHMP-Guideline sollte die mikrobiologische Persistenz oder Eradikation soweit möglich dokumentiert werden, da anhand des klinischen Ansprechens nur Vermutungen über die tatsächliche Erregerlast angestellt werden können (26). Zudem ist das mikrobiologische Ansprechen entscheidend für den weiteren Therapieverlauf.

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

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

Superinfektion

Superinfektionen können durch den Selektionsdruck eine Folge der Antibiotikatherapie sein. Bei langfristigen und wiederholten Anwendungen von Beta-Lactam-Antibiotika (insbesondere solche mit breitem antibakteriellem Spektrum) kann es zu einer Superinfektion oder Kolonisation mit resistenten, potenziell pathogenen Erregern wie *Clostridium difficile* kommen (3).

Gemäß der Definition in den Studien PN003 und PN012 lag eine Superinfektion vor, wenn während der Behandlung mit der Studienmedikation aus einer intraabdominellen Probe eines Patienten mit Infektionsanzeichen oder -symptomen ein Erreger isoliert wurde, welcher nicht dem ursprünglichen Baseline-Erreger des Patienten entsprach (28, 29).

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

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

Im Beratungsgespräch zu Ceftolozan/Tazobactam in den Anwendungsgebieten komplizierte IAI, komplizierte Harnwegsinfektionen (HWI) und akute Pyelonephritis am 11.01.2019 (Beratungsanforderung 2018-B-233) benannte der G-BA Superinfektion ebenfalls als patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt (15).

Neue Infektion

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

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

Gemäß der Definition in der Studien PN003 und PN012 lag eine neue Infektion vor, wenn nach Abschluss der Behandlung mit der Studienmedikation aus einer intraabdominellen Probe eines Patienten ein Erreger isoliert wurde, welcher nicht dem ursprünglichen Baseline-Erreger des Patienten entsprach.

Nebenwirkungen

Die im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung berichteten UE zählen zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und sind ein vom IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt (18). Üblicherweise erfolgt in der frühen Nutzenbewertung die Bewertung eines Arzneimittels bezüglich seiner Nebenwirkungen über die UE, die innerhalb der relevanten Studien im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung der Studienmedikation aufgetreten waren. Diesem Vorgehen wird auch in der vorliegenden Nutzenbewertung gefolgt. Es wurden alle UE betrachtet, die nach der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis zur LFU-Visite (PN012: 21 bis 28 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation und PN003: 38 bis 45 Tage nach Gabe der ersten Studienmedikation) auftraten. Generell ist hierbei zu beachten, dass der zeitliche Zusammenhang zwischen Anwendung der Studienmedikation und Auftreten eines UE nicht zwangsläufig mit einem kausalen Zusammenhang zwischen beiden gleichzusetzen ist.

Folgende Nebenwirkungen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung berichtet:

Unerwünschte Ereignisse

Diese umfassen SUE, Schwere UE und Therapieabbrüche wegen UE.

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach Systemorganklasse)

UE wurden nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 13.0 bzw. 14.1, SOC und PT und nach Schweregrad (mild, mittelschwer und schwer) tabellarisch dargestellt.

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

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

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden**Kresken, 2019 Studie (Antibiotika-spezifische Fragestellung)**

Aufgrund des individuellen Resistenzprofils jedes isolierten Pathogens erfolgte die Berechnung der RD pro Erreger. Um die Abhängigkeit zwischen den Antibiotika innerhalb eines Isolates zu berücksichtigen bzw. die Messwiederholung eines Isolates, wurde für die Berechnung der RD ein GEE (Generalized Estimating Equation) unter der Verwendung der Correlation Structure exchangeable für die im Modell enthaltenen Antibiotika verwendet. Ein GEE-Modell ist geeignet, da das primäre Interesse dem Unterschied des „population-averaged Responses“ gilt und nicht den Unterschieden im „Response“ einzelner Isolate. Da die Isolate von unterschiedlichen Personen stammen, wird angenommen, dass zwischen den Isolaten Unabhängigkeit besteht. Das GEE-Modell wurde mithilfe der Software R (Version 3.6.2) berechnet unter der Verwendung des R-Paket mmmgee (Version 1.20) (31, 32).

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

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

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

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

Studie PN012 (Allgemeine Fragestellung)

Populationen

Alle in diesem Modul dargestellten Analysen der Studie PN012 basieren auf der relevanten Subpopulation (siehe hierzu Abschnitt 4.3.1.2.1).

Abbildung 2 zeigt eine Übersicht der verschiedenen Populationen der relevanten Subpopulation in der Studie PN012, welche nachfolgend beschrieben werden.

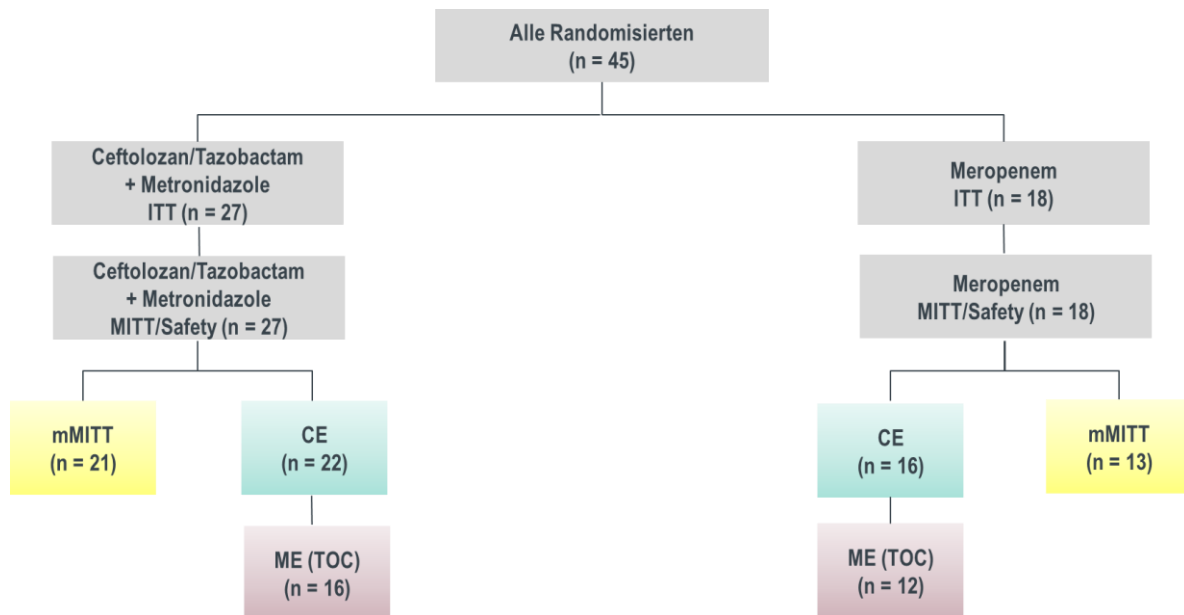


Abbildung 2: Übersicht der Population in der Studie PN012

Quelle: 30

CE: Klinisch Evaluierbar; ITT: Intention to Treat; ME: Mikrobiologisch Evaluierbar; MITT: Modifizierte Intention to Treat Population; mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention to Treat Population; n: Anzahl der Patienten; TOC: Test-of-Cure

Intention to Treat

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

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

Modifizierte Intention to Treat

Die MITT-Population ist eine Subpopulation der ITT-Population und wird definiert als (1) alle randomisierten Patienten, die (2) mindestens einmal die Studienmedikation erhielten. Die MITT-Population entspricht per Definition der Safety-Population.

Modifizierte, Mikrobiologische Intention to Treat

Die mMITT-Population stellt eine Teilmenge der MITT-Population dar und wird definiert als (1) alle randomisierten Patienten, die (2) mindestens einmal die Studienmedikation erhielten, bei denen (3) zum Zeitpunkt der Baseline-Visite mindestens ein bakterieller Erreger der IAI aus der Blut- oder Gewebeprobe isoliert wurde, unabhängig von der Empfindlichkeit gegenüber der Studienmedikation und (4) die Definition der Minimalerkrankung. Die Kriterien der Minimalerkrankung umfassen alle gynäkologischen oder intraabdominellen Infektionen, die eine Behandlung mit Antibiotika erfordern unabhängig davon ob eine Perforation der viszerale Organe vorliegt.

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

Klinisch Evaluierbar

Die klinisch evaluierbare (Clinically Evaluable, CE)-Population zum Zeitpunkt der TOC-Visite stellt eine Teilmenge der MITT-Population dar. Zusätzlich zu den Kriterien bei der Selektion der MITT-Population wurden Patienten eingeschlossen, welche (5) bestimmte Ein-/Ausschlusskriterien gemäß Studienprotokoll erfüllten und (6) zur TOC-Visite ein auswertbares klinisches Ergebnis (entweder Heilung oder Misserfolg) aufwiesen (oder vor der TOC-Visite als Misserfolg eingestuft wurden).

Die CE-Population zum Zeitpunkt der LFU-Visite stellt eine Teilmenge der CE-Population zur TOC-Visite dar. Zusätzlich zu den Kriterien bei der Selektion der CE-Population zur TOC-Visite wurden Patienten eingeschlossen, welche (7) zur TOC-Visite als klinisches Ergebnis Heilung aufwiesen und eine Bewertung zur LFU-Visite hatten.

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

Mikrobiologisch Evaluierbar

Die ME-Population stellt eine Teilmenge der CE-Population dar. Zusätzlich zu den Kriterien bei der Selektion der CE-Population wurden Patienten eingeschlossen, welche (7) eine interpretierbare Blut- oder Gewebeprobe hatten, bei der der bakterielle Erreger der IAI eindeutig identifiziert wurde und die gegenüber mindestens einer Studienmedikation empfindlich waren.

Die ME-Population zum Zeitpunkt der LFU-Visite stellt eine Teilmenge der ME-Population zur TOC-Visite dar. Zusätzlich zu den Kriterien bei der Selektion der ME-Population zur TOC-Visite wurden Patienten eingeschlossen, welche (8) zur TOC-Visite als klinisches Ergebnis Heilung aufwiesen und eine Bewertung zur LFU-Visite hatten.

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

Auswertungszeitpunkte

Auswertungen wurden zu den folgenden festen Follow-up-Zeiten für jeden Patienten der Studie PN012 durchgeführt:

- EOT: Innerhalb von 24 Stunden nach Gabe der letzten Studienmedikation
- TOC: 7 bis 14 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation
- LFU-Visite: 21 bis 28 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation

Studie PN003

Populationen

Alle in diesem Modul dargestellten Analysen der Studie PN003 basieren auf der relevanten Subpopulation (siehe hierzu Abschnitt 4.3.1.2.1).

Abbildung 3 zeigt eine Übersicht der verschiedenen Populationen der relevanten Subpopulation in der Studie PN003, welche nachfolgend beschrieben werden.

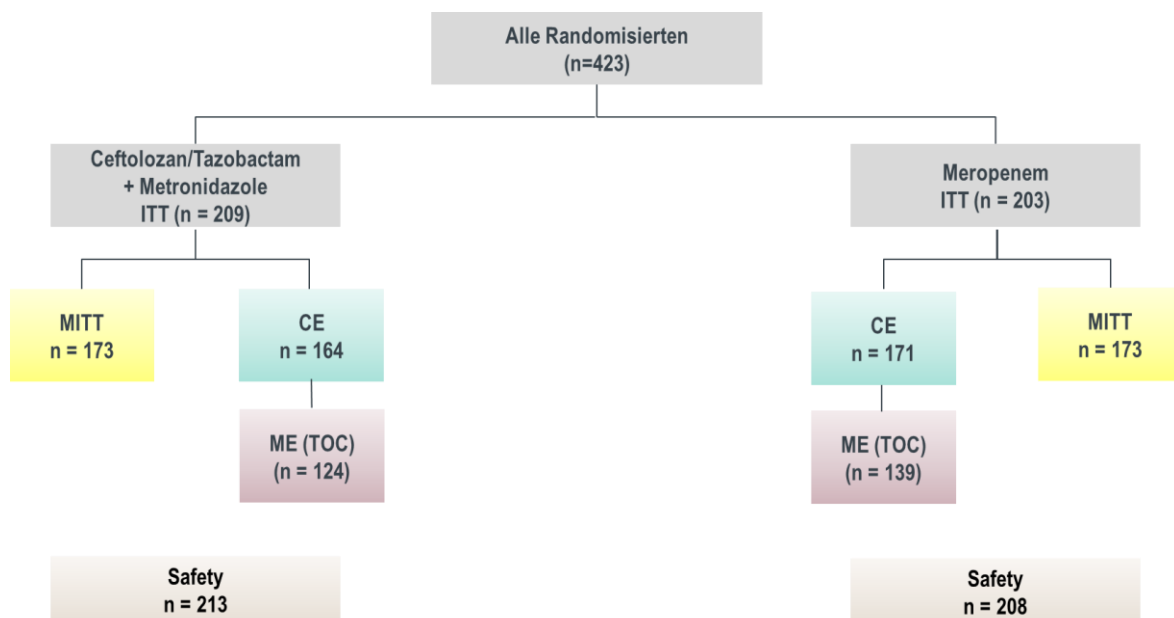


Abbildung 3: Übersicht der Population in der Studie PN003

Quelle: 30

CE: klinisch evaluierbar; ITT: Intention to Treat; ME: mikrobiologisch evaluierbar; MITT: Mikrobiologische Intention to Treat Population (PN003); n: Anzahl der Patienten; TOC: Test-of-Cure

Intention to Treat

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

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

Aus zwei geschlossenen Studienzentren wurden Elf Patienten (Sechs Patienten im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und Fünf Patienten im Meropenem-Arm) aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Datenintegrität aus der ITT-Population ausgeschlossen (siehe hierzu CSR und Tabelle 4-22) (28).

Safety Population

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

Patienten wurden bei den Auswertungen der Behandlung zugeordnet, welche sie anfänglich tatsächlich bekommen hatten. Von den elf aus der ITT-Population ausgeschlossenen Patienten erhielten neun Patienten die Studienmedikation und wurden somit in die Safety-Population eingeschlossen (siehe hierzu CSR und Tabelle 4-22) (28).

Mikrobiologische Intention to Treat

Die MITT-Population stellt eine Teilmenge der ITT-Population dar und wird definiert als (1) alle randomisierten Patienten, die (2) mindestens einmal die Studienmedikation erhielten und bei denen (3) mindestens ein bakterieller Erreger der IAI aus der Blut- oder Gewebeprobe isoliert wurde, unabhängig von der Empfindlichkeit gegenüber der Studienmedikation.

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

Klinisch Evaluierbar

Die CE-Population stellt eine Teilmenge der ITT-Population dar und wird definiert als (1) alle randomisierten Patienten, die (2) mindestens einmal die Studienmedikation erhielten, die (3) die im Protokoll festgelegte Definition komplizierter IAI erfüllen, die (4) sich an das Studienprotokoll hielten und (5) eine TOC-Visite innerhalb eines festgelegten Zeitfensters hatten.

Die CE-Population zum Zeitpunkt der LFU-Visite stellt eine Teilmenge der CE-Population zur TOC-Visite dar. Zusätzliche zu den Kriterien bei der Selektion der CE-Population zur TOC-Visite wurden Patienten eingeschlossen, welche (6) zur TOC-Visite als klinisches Ergebnis Heilung aufwiesen.

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

Mikrobiologisch Evaluierbar

Die ME-Population stellt eine Teilmenge der CE-Population dar. Zusätzlich muss bei Patienten der ME-Population zur Baseline-Visite mindestens ein bakterieller Erreger der IAI identifiziert worden sein, der auf die Studienmedikation empfindlich ist.

Die ME-Population zum Zeitpunkt der LFU-Visite stellt eine Teilmenge der ME-Population zur TOC-Visite dar. Zusätzlich zu den Kriterien bei der Selektion der ME-Population zur TOC-Visite wurden Patienten eingeschlossen, welche zur TOC-Visite als klinisches Ergebnis Heilung aufwiesen und eine Bewertung zur LFU-Visite hatten.

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

Auswertungszeitpunkte

Auswertungen wurden zu den folgenden festen Follow-up-Zeiten für jeden Patienten der Studie PN003 durchgeführt:

- EOT: Innerhalb von 24 Stunden nach Gabe der letzten Studienmedikation
- TOC: 26 bis 30 Tage nach Gabe der ersten Studienmedikation
- LFU-Visite: 38 bis 45 Tage nach Gabe der ersten Studienmedikation

Analysen und Methodik in der vorliegenden Nutzenbewertung

Tabelle 4-8 zeigt einen Überblick über die dargestellten Analysen im vorliegenden Anwendungsgebiet, gegliedert nach Endpunkt, zugrundeliegender Population und Auswertungszeitpunkt der Studie PN012, der Studie PN003 und der Meta-Analyse. Unterschieden wird hierbei zwischen Haupt- und Nebenanalysen, wobei Hauptanalysen für den jeweiligen Endpunkt mit grauer Schattierung hervorgehoben wurden.

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

Tabelle 4-8: Überblick der in Modul 4 B dargestellten Analysen gegliedert nach Endpunkt, zugrundeliegender Population und Auswertungszeitpunkt der Studie PN012, der Studie PN003 und der Meta-Analyse

Endpunkt	Population					Auswertungszeitpunkt			
	ITT	mMITT/ MITT ^a	CE	ME	MITT/Safety ^b	Behand- lungs- phase	EOT	TOC	LFU
Mortalität									
Gesamtmortalität					x	x			
Morbidität									
Klinisches Ansprechen	x	x	x					x	x
								x	x
								x	x
Mikrobiologisches Ansprechen		x		x				x	
								x	
Superinfektion		x				x			
Neue Infektion		x					x		

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

Endpunkt	Population					Auswertungszeitpunkt			
	ITT	mMITT/ MITT ^a	CE	ME	MITT/Safety ^b	Behand- lungs- phase	EOT	TOC	LFU
Nebenwirkungen									
UE, SUE, Schwere UE, Therapieabbruch wegen UE					X	X			
a: Für die Studie PN012 wurde die mMITT-Population verwendet und für Studie PN003 die MITT-Population b: Für die Studie PN012 wurde die MITT-Population verwendet und für Studie PN003 die Safety-Population Die Hauptanalysen im vorliegenden AWG pro Endpunkt wurden mit grauer Schattierung hervorgehoben. AWG: Anwendungsgebiet; CE: Klinisch Evaluierbar; EOT: End-of-Therapy; ITT: Intention to Treat; LFU: Late-Follow-up; ME: Mikrobiologisch Evaluierbar; MITT: Modifizierte Intention to Treat Population (PN012)/Mikrobiologische Intention to Treat Population (PN003); mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention to Treat Population; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TOC: Test-of-Cure; UE: Unerwünschtes Ereignis									

In der Studie PN012 und der Studie PN003 wurde der Endpunkt Gesamtmortalität über den Verlauf der Studie im Rahmen der UE erfasst.

Für den Endpunkt Klinisches Ansprechen wird als Hauptanalyse im vorliegenden Anwendungsgebiet die ITT-Population zur TOC-Visite verwendet. Das Klinische Ansprechen zur TOC-Visite war sowohl in Studie PN012 als auch in Studie PN003 der primäre Endpunkt. Ergänzend werden als Nebenanalysen die mMITT/MITT-Population und der CE-Population zur TOC-Visite sowie Analysen zur LFU-Visite dargestellt.

Für den Endpunkt Mikrobiologisches Ansprechen wird als Hauptanalyse im vorliegenden Anwendungsgebiet die mMITT- bzw. MITT-Population zur TOC-Visite verwendet. Das mikrobiologische Ansprechen zur TOC-Visite war sowohl in der Studie PN012 als auch in der Studie PN003 ein sekundärer Endpunkt. Analysen basierend auf der ME-Population werden als Nebenanalyse berichtet.

Der Endpunkt Superinfektion wurde in beiden Studien als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt über den gesamten Behandlungszeitraum hinweg erfasst.

Der Endpunkt Neue Infektion wurde in beiden Studien als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt über den gesamten Zeitraum zwischen Behandlungsende und Studienende hinweg erfasst.

UE wurden innerhalb der MITT bzw. Safety-Population über den Verlauf der Studie erfasst.

Die Meta-Analyse wurde für jeden Endpunkt sowohl für die entsprechende Hauptanalyse als auch für die Nebenanalyse durchgeführt.

Auswertungsmethoden

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

Binäre Endpunkte

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

Tabelle 4-9 Berechnungssystematik bei binären Endpunkten

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

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

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

Fehlende Werte

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

Nebenanalysen des klinischen Ansprechens der mMITT/MITT-Population und der CE-Population wurden gemäß Data-as-Observed (DAO) Ansatz ausgewertet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁵ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

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

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁷ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Die beiden Studien PN012 und PN003, die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens zur Verfügung stehen, erfüllen die Kriterien der medizinischen und methodischen Vergleichbarkeit und werden deshalb auf Basis von individuellen Patientendaten in einer Meta-Analyse zusammengefasst.

Es erfolgt eine Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien sowie der Meta-Analyse in einem Forest Plot und eine Einschätzung der Heterogenität anhand des Interaktionsterms aus einem unstratifizierten log-binomial Regressionsmodell mit der Behandlung und der Studie als Kovariate und als Interaktionsterm Behandlung * Studie. Die Heterogenitätstests werden mittels eines Wald-Tests durchgeführt.

Hierbei wird bei einem p-Wert $> 0,05$ von keiner Heterogenität der Studien ausgegangen, sodass das Ergebnis der Meta-Analyse uneingeschränkt zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden kann. Bei einem p-Wert $\leq 0,05$ wird hingegen von einem Hinweis auf Heterogenität ausgegangen. In diesem Fall ist die Zusammenfassung der Ergebnisse in der Meta-Analyse ggf. nicht sinnvoll. Es wird daher geprüft, ob sich aus den Ergebnissen der Einzelstudien eine abweichende Interpretation des Zusatznutzens ergibt. Ist dies nicht der Fall, wird auch in diesem Fall das Ergebnis der Meta-Analyse bei der Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Zusätzlich erfolgt die Darstellung für jeden Endpunkt in einem Forest Plot.

Die Meta-Analyse wird für alle Endpunkte sowie für die Subgruppenanalysen durchgeführt.

Hierfür werden die Daten aus den Studien PN012 und PN003 zu einem gemeinsamen Datenpool zusammengeführt. Es wurde die stratifizierte Mantel-Haenszel-Methode verwendet, um die Größe der Behandlungsunterschiede zu erfassen. Das RR, das zugehörige 95 %-KI und der zweiseitige p-Wert werden entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.2.3 beschriebenen Methodik berichtet. Es wurde nach Protokoll stratifiziert.

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Auswertungen zu Endpunkten auf Basis unterschiedlicher Populationen und Auswertungszeitpunkte lassen sich zwar durchaus als Sensitivitätsanalyse ansehen, werden jedoch in den Operationalisierungen der jeweiligen Endpunkte beschrieben.

Als Sensitivitätsanalyse wird der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE, der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE, der Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE und der Anteil der Patienten mit einem Therapieabbruch wegen eines UE, ohne die Ereignisse, die dem Progress oder Wiederauftreten der Grunderkrankung zugeordnet werden können, dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen

Die Durchführung von Subgruppenanalysen dient der Identifikation möglicher Effekte, die zur Modifikation der Ergebnisse in Subpopulationen führen könnten; es soll hiermit insbesondere die Fragestellung geklärt werden, ob für eine Subpopulation ein anders zu bewertender Zusatznutzen vorliegt (18). Die Ähnlichkeit der Subgruppen wird mit Hilfe eines mehrstufigen Verfahrens überprüft (siehe Abbildung 4).

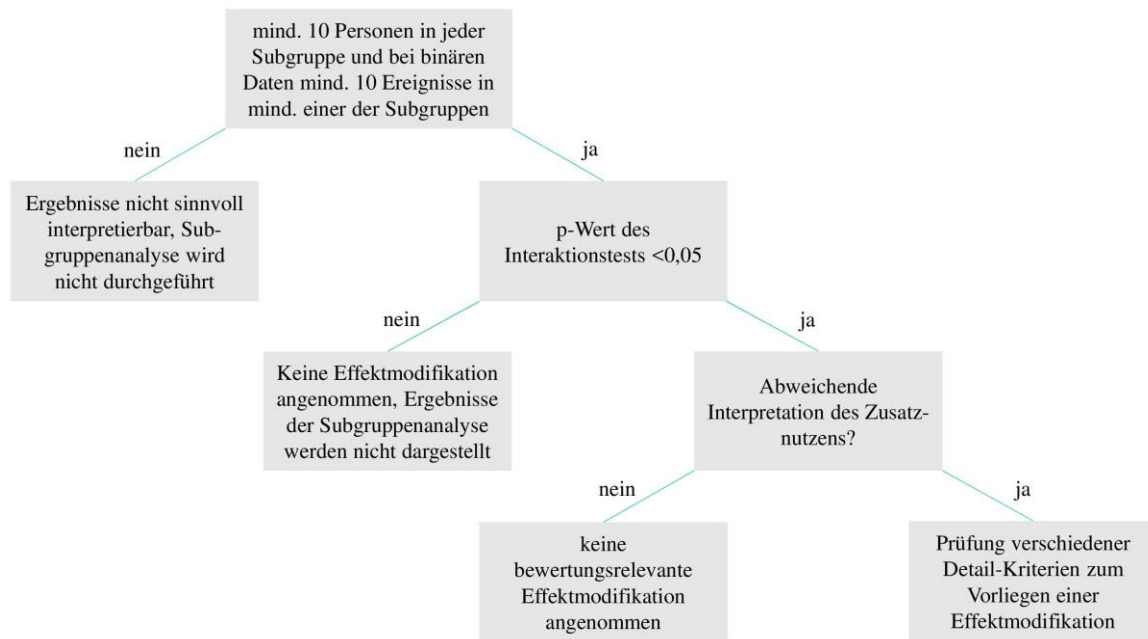


Abbildung 4: Mehrstufiges Vorgehen zur Bewertung des Vorliegens einer Effektmodifikation
Quelle: 30

Erster Schritt der Überprüfung ist der statistische Nachweis unterschiedlicher Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen mit Hilfe eines Interaktions- oder Homogenitätstests. Für das vorliegende Dossier wird hierfür die Cochran's-Q-Statistik verwendet. Um eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen sicherzustellen, wird vor Durchführung des Interaktionstests geprüft, ob einerseits eine ausreichende Anzahl an Patienten (N) in den Subgruppen eingeschlossen war und andererseits genügend Ereignisse aufgetreten sind. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 5.0 wird ein Interaktionstest folglich nur dann durchgeführt, wenn folgende Kriterien erfüllt sind (18):

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

	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol		Meropenem	
	Anzahl der Patienten	Patienten mit Ereignis ^a	Anzahl der Patienten	Patienten mit Ereignis ^a
Kategorie 1	N1	n1	N2	n2
Kategorie 2	N3	n3	N4	n4
a: Zusätzliches Kriterium bei binären und TTE-Endpunkten N: Anzahl der Patienten; n: Patienten mit Ereignis; TTE: Time to Event				

- Es müssen mindestens 10 Patienten in jeder Kategorie enthalten sein: $N_1 + N_2 \geq 10$ und $N_3 + N_4 \geq 10$.
- Des Weiteren müssen in mindestens einer Kategorie mindestens zehn Ereignisse enthalten sein: $n_1 + n_2 \geq 10$ oder $n_3 + n_4 \geq 10$.

- Zusätzlich gilt, dass Kategorien ohne berechenbare Effektschätzer und Standardfehler aus der Analyse ausgeschlossen und diese nur mit den verbleibenden Kategorien durchgeführt werden.

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

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

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

Aufgrund des zuvor beschriebenen Problems des multiplen Testens muss für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstests und abweichender Interpretation des Zusatznutzens abschließend eingeschätzt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch-positives Ergebnis des Interaktionstests handelt (33). Hierzu werden, in Anlehnung an die EMA-Leitlinie zur Untersuchung von Subgruppen in konfirmatorischen klinischen Studien sowie an ein Gutachten des medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen die folgenden Kriterien herangezogen (34–36):

- Besteht eine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für die mögliche Effektmodifikation?
- Liegen konsistente Ergebnisse zur möglichen Effektmodifikation über mehrere Endpunkte vor?
- Liegen zur möglichen Effektmodifikation bereits ähnliche Ergebnisse aus anderen Studien vor?

Analysierte Subgruppen der Studie PN012

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

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (18 Jahre - < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre - < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Krankheitsschwere (APACHE II-Kategorie < 10 vs. APACHE II-Kategorie ≥ 10)
- Land (Argentinien vs. Georgien vs. Russland vs. Serbien vs. USA)

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

- Primäre Infektionsstelle (Darm [Dünndarm oder Dickdarm] vs. Andere Stelle der IAI)
- CrCl (≥ 90 ml/min vs. $30 - < 60$ ml/min vs. $60 - < 90$ ml/min)
- Ort der Infektion (Magen/Duodenum vs. Biliär [Cholezystitis/Cholangitis] vs. Dünndarm/Dickdarm vs. Appendix vs. Andere)
- Anzahl der Abszesse (1 vs. mehrere vs. keine)
- Art des Eingriffs (Laparoskopie vs. Laparotomie vs. andere)
- Vorheriges Therapieversagen (ja vs. nein)
- Peritonitis (lokal vs. diffus)
- Prä- oder postoperativ eingeschlossen (präoperativ eingeschlossen vs. postoperativ eingeschlossen)
- Vorherige Antibiotika-Therapie (ja vs. nein)

Die in diesem Dossier durchgeführten Subgruppenanalysen zur Studie PN012 sind in Tabelle 4-11 noch einmal zusammengefasst.

Tabelle 4-11: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen zur Studie PN012

Subgruppenmerkmal	Klinisches Ansprechen	Alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Präspezifiziert	Post hoc
Alter (18 Jahre - < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre - < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	Präspezifiziert	Post hoc

Subgruppenmerkmal	Klinisches Ansprechen	Alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte
Krankheitsschwerea (APACHE-II-Kategorie < 10 vs. APACHE-II-Kategorie ≥ 10)	Präspezifiziert	Post hoc
Land (Argentinien vs. Georgia vs. Russland vs. Serbien vs. USA)	Präspezifiziert	Post hoc
Primäre Infektionsstelle ^a (Lokalisierte komplizierte Appendizitis vs. Andere Stelle der IAI)	Präspezifiziert	Post hoc
CrCl (≥ 90 ml/min vs. 30 - < 60 ml/min vs. 60 - < 90 ml/min)	Präspezifiziert	Post hoc
Ort der Infektion (Magen/Duodenum vs. Biliär (Cholezystitis/Cholangitis) vs. Dünndarm/Dickdarm vs. Appendix vs. andere)	Präspezifiziert	Post hoc
Anzahl der Abszesse (1 vs. mehrere vs. keine)	Präspezifiziert	Post hoc
Art des Eingriffs (Laparoskopie vs. Laparotomie vs. andere)	Präspezifiziert	Post hoc
Vorheriges Therapieversagen (ja vs. nein)	Präspezifiziert	Post hoc
Peritonitis (lokal vs. diffus)	Präspezifiziert	Post hoc
Prä- oder postoperativ eingeschlossen (präoperativ eingeschlossen vs. postoperativ eingeschlossen)	Präspezifiziert	Post hoc
Vorherige Antibiotika-Therapie (ja vs. nein)	Präspezifiziert	Post hoc
a: Stratifizierungsfaktoren APACHE-II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CrCl: Kreatinin-Clearance; IAI: Intraabdominelle Infektion; USA: United States of America		

Analysierte Subgruppen der Studie PN003

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

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (18 Jahre - < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre - < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Krankheitsschwere (APACHE II-Kategorie < 10 vs. APACHE II-Kategorie ≥ 10)
- Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt)

dargestellt. Aufgrund der geringen Fallzahlen und Ereignisse in den jeweiligen Kategorien wurde auf eine Darstellung nach Ländern verzichtet. Jedoch wurde Subgruppenanalysen für Region durchgeführt. Zusätzlich werden für alle patientenrelevanten Endpunkte die folgenden präspezifizierten Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Primäre Infektionsstelle (Dünndarm/Dickdarm vs. Andere Stelle der IAI)
- CrCl zu Baseline (≥ 80 ml/min vs. ≥ 50 - < 80 ml/min vs. ≥ 30 - < 50 ml/min vs. < 30 ml/min)
- Ort der Infektion (Magen/Duodenum vs. Biliär (Cholezystitis/Cholangitis) vs. Dünndarm/Dickdarm vs. Appendix vs. Andere)
- Anzahl der Abszesse (1 vs. mehrere vs. keine)
- Art des Eingriffs (Laparoskopie vs. Laparotomie vs. Andere)
- Vorherige Antibiotika-Therapie (ja vs. nein)
- Infektionsstelle (Appendix vs. Andere)
- Studiennummer (CXA-cIAI-10-08 vs. CXA-cIAI-10-09)
- Bakteriämie (ja vs. nein)
- Peritonitis (lokal vs. diffus vs. nicht zutreffend)
- Mono- oder polymikrobielle IAI (Monomikrobiell vs. Polymikrobiell)
- Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie (ja vs. nein)
- Enterobacterales (mit ESBL-Bildner vs. ohne ESBL-Bildner)

Weitere präspezifizierte Subgruppenanalysen (per Erreger zu Baseline für die Gruppe der Patienten mit einem Meropenem-resistenten Erreger, per Erreger in der Blutprobe zu Baseline für die Gruppe der Patienten mit einer Bakteriämie, per Erreger in der Gewebeprobe zu Baseline für die Gruppe der Patienten mit einer Bakteriämie) wurden nicht dargestellt, da es aufgrund der Unterteilung zu kleinen Fallzahlen und Ereigniszahlen kam. Außerdem wurden die Subgruppenanalysen nur jeweils für einen Teil der Patienten durchgeführt und im Studienbericht nur für den Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm dargestellt.

Die in diesem Dossier durchgeführten Subgruppenanalysen zur Studie PN003 sind in Tabelle 4-12 noch einmal zusammengefasst.

Tabelle 4-12: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen zur Studie PN003

Subgruppenmerkmal	Klinische Ansprechen	Alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Präspezifiziert	Post hoc
Alter (18 Jahre - < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre - < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	Präspezifiziert	Post hoc
Krankheitsschwere (APACHE-II-Kategorie < 10 vs. APACHE-II-Kategorie ≥ 10)	Präspezifiziert	Post hoc
Region ^a (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt)	Präspezifiziert	Post hoc
Primäre Infektionsstelle ^a (Dünndarm/Dickdarm vs. Andere Stelle der IAI)	Präspezifiziert	Post hoc
CrCl (≥ 80 ml/min vs. ≥ 50 - < 80 ml/min vs. ≥ 30 - < 50 ml/min vs. < 30 ml/min)	Präspezifiziert	Post hoc
Ort der Infektion (Magen/Duodenum vs. Biliär (Cholezystitis/Cholangitis) vs. Dünndarm/Dickdarm vs. Appendix vs. Andere)	Präspezifiziert	Post hoc
Anzahl der Abszesse (1 vs. mehrere vs. keine)	Präspezifiziert	Post hoc
Art des Eingriffs (Laparoskopie vs. Laparotomie vs. Andere)	Präspezifiziert	Post hoc
Vorherige Antibiotika-Therapie (ja vs. nein)	Präspezifiziert	Post hoc
Infektionsstelle (Appendix vs. Andere)	Präspezifiziert	Post hoc

Subgruppenmerkmal	Klinische Ansprechen	Alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte
Studiennummerb (CXA-cIAI-10-08 vs. CXA-cIAI-10-09)	Präspezifiziert	Post hoc
Bakteriämie (ja vs. nein)	Präspezifiziert	Post hoc
Peritonitis (lokal vs. diffus)	Präspezifiziert	Post hoc
Mono- oder polymikrobielle IAI (Monomikrobiell vs. Polymikrobiell)	Präspezifiziert	Post hoc
Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie (ja vs. nein)	Präspezifiziert	Post hoc
Enterobacterales (mit ESBL-Bildner vs. ohne ESBL-Bildner)	Präspezifiziert	Post hoc
a: Stratifizierungsfaktoren b: Nicht im Rahmen der Subgruppenanalysen präspezifiziert sondern als supportive Analyse. Ursprünglich wurden zwei identische Phase-III-Studien geplant (CXA-cIAI-10-08 und CXA-cIAI-10-09). Nachdem die FDA im September 2012 eine neue Draft Guidance for Industry for Complicated intra-abdominal Infections veröffentlicht hat (28) erfolgte in Absprache mit der FDA und der EMA, implementiert durch das Protokoll-Amendment am 10.04.2013, eine Reduzierung der Fallzahlen der beiden ursprünglichen Studien, ein Pooling der Daten nach Datenbankschluss und die Erstellung eines gemeinsamen Studienberichts für die Studie PN003. Dementsprechend ist die Betrachtung der einzelnen Protokolle als eigenständige Studie nicht sachgerecht und es erfolgt die gemeinsame Darstellung der Ergebnisse analog zum CSR. APACHE-II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CrCl: Kreatinin-Clearance; CSR: Klinischer Studienbericht; EMA: Europäische Zulassungsbehörde; ESBL: Breitspektrum-Beta-Laktamase; FDA: Food and Drug Administration; IAI: Intraabdominale Infektion		

Analysierte Subgruppen der Meta-Analyse (Studie PN012 und Studie PN003)

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

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (18 Jahre - < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre - < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Krankheitsschwere (APACHE II-Kategorie < 10 vs. APACHE II-Kategorie ≥ 10)
- Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt)

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

- Ort der Infektion (Magen/Duodenum vs. Biliär (Cholezystitis/Cholangitis) vs. Dünndarm/Dickdarm vs. Appendix vs. Andere)
- Anzahl der Abszesse (1 vs. mehrere vs. keine)
- Art des Eingriffs (Laparoskopie vs. Laparotomie vs. Andere)
- Peritonitis (lokal vs. diffus)

Tabelle 4-13: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Meta-Analyse der Studie PN012 und der Studie PN003

Subgruppenmerkmal	Klinische Ansprechen	Alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Post hoc	Post hoc
Alter (18 Jahre - < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre - < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	Post hoc	Post hoc
Krankheitsschwere (APACHE-II-Kategorie < 10 vs. APACHE-II-Kategorie ≥ 10)	Post hoc	Post hoc
Regiona (Nordamerika vs. Südamerika vs. Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt)	Post hoc	Post hoc
Ort der Infektion (Magen/Duodenum vs. Biliär (Cholezystitis/Cholangitis) vs. Dünndarm/Dickdarm vs. Appendix vs. Andere)	Post hoc	Post hoc
Anzahl der Abszesse (1 vs. mehrere vs. keine)	Post hoc	Post hoc
Art des Eingriffs (Laparoskopie vs. Laparotomie vs. Andere)	Post hoc	Post hoc
Peritonitis (lokal vs. diffus)	Post hoc	Post hoc
Protokoll (PN003 vs. PN012)	Post hoc	Post hoc
APACHE-II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II		

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁸. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁹, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁰ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹¹, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹³.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-14: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
PN003 (CXA-IAI-10-08/ CXA-IAI-10-09) ^a	ja	ja	abgeschlossen	45 Tage	<u>Interventionsarm:</u> Ceftolozan/ Tazobactam 1.500 mg (1.000 mg Ceftolozan/ 500 mg Tazobactam) als i. v. Infusion alle 8 Stunden für 4 bis 7 Tage <u>Kontrollarm:</u> Meropenem 1.000 mg als i. v. Infusion alle 8 Stunden für 4 bis 7 Tage
PN012 (CXA-IAI-10-01)	ja	ja	abgeschlossen	35 Tage	<u>Interventionsarm:</u> Ceftolozan/ Tazobactam 1.500 mg (1.000 mg Ceftolozan/ 500 mg Tazobactam), Metronidazol 500 mg als i. v. Infusion alle 8 Stunden für 4 bis 7 Tage <u>Kontrollarm:</u> Meropenem 1.000 mg als i. v. Infusion alle 8 Stunden für 4 bis 7 Tage
PN015	nein	ja	laufend	31 Tage	<u>Interventionsarm:</u> Ceftolozan/ Tazobactam 1.500 mg (1.000 mg Ceftolozan/ 500 mg Tazobactam) als i. v. Infusion alle 8 Stunden für 4 bis 7 Tage <u>Kontrollarm:</u> Meropenem 1.000 mg als i. v. Infusion alle 8 Stunden für 4 bis 14 Tage
a: Ursprünglich wurden zwei identische Phase-III-Studien geplant (CXA-cIAI-10-08 und CXA-cIAI-10-09). In Absprache mit der FDA und der EMA erfolgte, implementiert durch das Protokoll-Amendment am					

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
10.04.2013, eine Reduzierung der Fallzahlen der beiden ursprünglichen Studien, ein Pooling der Daten nach Datenbankschluss und die Erstellung eines gemeinsamen Studienberichts für die Studie PN003. Dementsprechend ist die Betrachtung der einzelnen Protokolle als eigenständige Studie nicht sachgerecht und es erfolgt die gemeinsame Darstellung der Ergebnisse analog zum CSR. CSR: Klinischer Studienbericht; EMA: Europäische Zulassungsbehörde; FDA: Food and Drug Administration					

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-14 ist der 22.01.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-14 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
PN015	Kein Ergebnisbericht verfügbar. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 23.12.2019 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (CENTRAL und CDSR) auf der OVID-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ceftolozan/Tazobactam ergab insgesamt 50 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 20) wurden die verbleibenden 30 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-5) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden 19 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden elf Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Von den verbleibenden elf Publikationen erfüllten zwei Publikationen bzw. Studien die Einschlusskriterien (Abbildung 5). Es handelt sich hierbei um die Publikationen von Solomkin et al. zur Phase III Studie PN003 (CXA-IAI-10-08/CXA-IAI-10-09, ASPECT-cIAI) und von Lucasti et al. zur Phase II Studie PN012 (CXA-IAI-10-01) (37, 38). Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-A im Unterabschnitt 4-A1 angegeben. Die ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C im Unterabschnitt 4-C1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

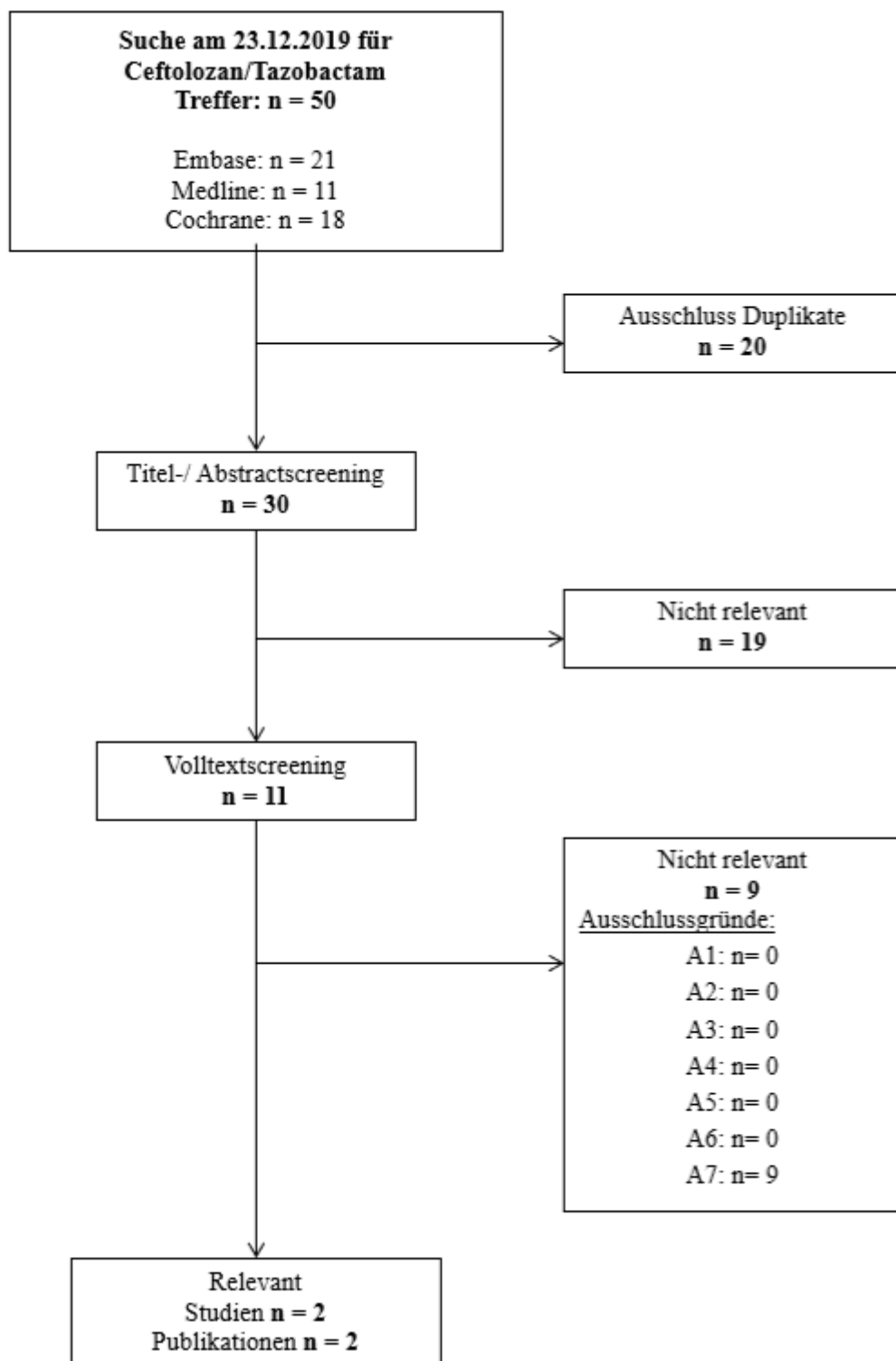


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-14) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Die Suche erfolgte am 19.12.2019 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-5) auf ihre Relevanz bewertet. Es wurden zwei relevante Studien identifiziert (siehe Tabelle 4-16). Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-B im Unterabschnitt 4-B1 angegeben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D im Unterabschnitt 4-D1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Tabelle 4-16: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
PN012	clinicaltrials.gov (39) ICTRP (40)	ja	ja (37)	abgeschlossen
PN003	clinicaltrials.gov (41) EU-CTR (42, 43) ICTRP (44, 45) PharmNet.Bund (46)	ja	ja (38)	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-16 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-16 ist der 23.12.2019.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-17: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
PN012	ja	ja	nein	ja (29)	ja clinicaltrials.gov (39)(39) ICTRP (40)(40)	ja (37)
PN003	ja	ja	nein	ja (28)	ja clinicaltrials.gov (41)(41) EU-CTR (42, 43)(42, 43) ICTRP (44, 45)(44, 45) PharmNet.Bund (46)(46)	ja (38)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PN012	Prospektiv Randomisiert Doppelblind Multizentrisch Phase-II	Erwachsene Patienten mit komplizierten IAI	Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol (N ^a = 83) Meropenem (N ^a = 39) Relevante Subpopulation ^b Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol (N ^a = 27) Meropenem (N ^a = 18)	Behandlung mit Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol für vier bis sieben Tage. Auswertungen zu verschiedenen Endpunkten wurden zu den folgenden Zeitpunkten durchgeführt: <u>EOT-Visite:</u> Innerhalb von 24 Stunden nach Gabe der letzten Studienmedikation <u>TOC-Visite:</u> sieben bis 14 Tage nach EOT <u>LFU-Visite:</u> 21 bis 28 Tage nach EOT	35 Studienzentren ^c : Argentinien (6) Georgien (4) Russland (10) Serbien (4) USA (11) Studienbeginn: 30.06.2010 ^d Studienende: 25.03.2011	Primärer Endpunkt: Klinisches Ansprechen zu TOC der mMITT- und ME-Population Sekundäre Endpunkte: Klinisches Ansprechen zu TOC in der CE-Population Mikrobiologisches Ansprechen zu TOC in der ME-Population Klinisches Ansprechen zu EOT in der mMITT-, CE- und ME-Population UE Weitere Endpunkte: Klinisches Ansprechen zu LFU Mikrobiologisches Ansprechen zu LFU Superinfektionen Neue Infektionen

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

PN003	Prospektiv Randomisiert Doppelblind Multizentrisch Phase III	Erwachsenen Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen	Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol (N ^a = 476)	Behandlung mit Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol für vier bis zehn Tage. Auswertungen zu verschiedenen Endpunkten wurden zu den folgenden Zeitpunkten durchgeführt: <u>EOT-Visite:</u> Innerhalb von 24 Stunden nach Gabe der letzten Studienmedikation <u>TOC- Visite:</u> 26 bis 30 Tage nach Gabe der ersten Studienmedikation <u>LFU-Visite:</u> 38 bis 45 Tage nach Gabe der ersten Studienmedikation	Die Studie wurde an 128 Studienzentren ^c in 28 Ländern in Asien, Australien, Europa, Nord- und Südamerika sowie Südafrika durchgeführt. Studienbeginn: 08.12.2011 ^d Studienende: 15.10.2013	Primärer Endpunkt: Klinisches Ansprechen zu TOC in der CE-Population	
			Meropenem (N ^a = 494)			Sekundärer Endpunkt: Klinisches Ansprechen zu TOC in der ITT- Population	
			Relevante Subpopulationb Tazobactam + Metronidazol (N ^a = 215)				
			Meropenem (N ^a = 208)			Weitere sekundäre Endpunkte: Klinisches Ansprechen zu TOC in der MITT- und ME-Population Mikrobiologisches Ansprechen (pro Patient und pro Erreger) zu TOC in der MITT- und ME- Population Superinfektionen Neue Infektionen UE	
							Explorative Endpunkte: Klinisches Ansprechen zu EOT und LFU in der CE-, ITT- und ME-

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

Population
a: Anzahl der Patienten: ITT-Population b: Patienten mit ESBL-bildenden Enterobacterales und/oder ambulant erworbener diffuser Peritonitis und/oder Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie c: Anzahl an Studienzentren, in welche mindestens 1 Patient randomisiert wurde d: First Subject First Visit (FSFV) CE: Klinisch Evaluierbar; EOT: End-of-Therapy; ESBL: Breitspektrum-Beta-Laktamase; FSFV: First Subject First Visit; ITT: Intention to Treat; LFU: Late-Follow-up; N: Gesamtzahl der Patienten; ME: Mikrobiologisch Evaluierbar; MITT: Mikrobiologische Intention to Treat Population (PN003); mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention to Treat Population; TOC: Test-of-Cure; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: United States of America

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol	Meropenem
PN012	Ceftolozan/Tazobactam 1.500 mg (1.000 mg Ceftolozan/500 mg Tazobactam) + Metronidazol 500 mg als i. v. Infusion alle acht Stunden für vier bis sieben Tage (maximal 14 Tage) Die Metronidazolgabe lag in der Verantwortung des Prüfarztes.	Meropenem 1.000 mg + entsprechendes Placebo (Kochsalzlösung) als i. v. Infusion alle acht Stunden für vier bis sieben Tage (maximal 14 Tage)
PN003	Ceftolozan/Tazobactam 1.500 mg (1.000 mg Ceftolozan/500 mg Tazobactam) + Metronidazol 500 mg als i. v. Infusion q8h für vier bis zehn Tage (maximal 14 Tage) Die Metronidazolgabe lag in der Verantwortung des Prüfarztes.	Meropenem 1.000 mg + entsprechendes Placebo (Kochsalzlösung) als i. v. Infusion alle acht Stunden für vier bis zehn Tage (maximal zehn Tage)
i. v.: intravenös		

Bewertung auf Grundlage der relevanten Teilpopulation

MSD folgt der vom G-BA festgelegten zVT „patientenindividuelle antibiotische Therapie“. Um die Vorgaben des G-BA zur zVT zu erfüllen, kann zumindest eine relevante Teilpopulation aus den klinischen Studien PN003 und PN012, welche den alleinigen Komparator Meropenem verwendeten, für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden. Dieses Vorgehen wird im nachfolgenden begründet:

Medizinische Rationale für Meropenem bei Breitspektrum-Beta-Laktamase -bildender Enterobacterales und/oder ambulant erworbener diffuser Peritonitis und/oder Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie

Für Hochrisiko-Patienten mit komplizierter IAI (community associated) empfiehlt die Surgical Infection Society (SIS) zur initialen empirischen Therapie Piperacillin/Tazobactam, Doripenem, Imipenem/Cilastatin, Meropenem oder Cefepim zusammen mit Metronidazol. Alternativ kann Ceftazidim plus Metronidazol in Erwägung gezogen werden. Bei health-care associated-IAI und dem Verdacht auf resistente gramnegative Erreger empfiehlt die SIS ein Breitspektrum-Carbapenem oder Ceftolozan/Tazobactam oder Ceftazidim/Avibactam als Alternative für die empirische Therapie bei Patienten mit einem Risiko für ESBL-produzierende Enterobacterales (47). Auch die deutsche S2k-Leitlinie empfiehlt bei IAI mit v. a. multiresistenten ESBL-Bildnern und *P. aeruginosa* u. a. Meropenem und Ceftolozan/Tazobactam.

Patienten mit einer diffusen Peritonitis weisen eine schwere generalisierte Inflammation auf, die eher tödlich verlaufen kann. Liegt eine solche diffuse Peritonitis vor, empfiehlt auch hier die S2k-Leitlinie den Einsatz von Carbapenemen (3).

Entsprechend des ABS kommt auch bei Versagen der vorherigen Antibiotika-Therapie ein Carbapenem oder auch Ceftolozan/Tazobactam zur Behandlung der komplizierten IAI infrage. Die in-vitro-Aktivität der meisten potenziellen Antibiotika befinden sich an der 90 %-Empfindlichkeitsgrenze, bei der von einer empirischen Wirksamkeit auszugehen ist (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1). Meropenem stellt für diese ausgewählten Patienten der Studien PN003 und PN012 damit den geeigneten Studienkomparator dar.

Empfehlung der europäischen Zulassungsbehörde

Auch die EMA empfiehlt in ihrer „Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections“ für die Zulassungsstudie einen Komparator zu wählen, der eine der bestverfügbaren Therapien darstellt. Die Wahl soll auf den Ergebnissen einer oder mehrerer früheren Studien, ärztlicher Meinung, indikationsspezifischen Leitlinien relevanter Fachgesellschaften und der zu erwartenden lokalen Resistenzsituation beruhen. Die Vergleichssubstanz sollte zudem für die klinische Praxis in der Europäischen Union (European Union, EU) relevant sein (26).

Antibiotikaeinsatz in Deutschland

Betrachtet man die Verordnungssituation der Carbapeneme in Deutschland, so ist Meropenem laut Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance (AVS) im Antiinfektiva-Report 2019 des Robert Koch-Instituts (RKI) im Fachbereich Innere Medizin auf der Intensivstation das Carbapenem der Wahl (48).

Fazit

Für Patienten mit einer ambulant erworbenen diffusen Peritonitis und/oder Patienten mit einem ESBL-bildenden Erreger und/oder Patienten mit Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie stellt Meropenem die beste Therapieoption dar. Das Ausmaß des Zusatznutzens kann somit durch direkt vergleichende Evidenz gegenüber Meropenem als für diese Patienten geeignete patientenindividuelle antibiotische Therapie aus den Studien PN003 und PN012 nachgewiesen werden.

Die Darstellung der demografischen Merkmale und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studie PN012, der Studie PN003 und der Meta-Analyse erfolgt ausschließlich für die relevante Teilpopulation.

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

Tabelle 4-20: Übersicht zu der Studienpopulation und der relevanten Teilpopulation der Studie PN012

Studie: PN012 IAI ^a	CSR Population		AMNOG Subpopulation	
	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol (N ^b =83)	Meropenem (N ^b =39)	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol (N ^b =27)	Meropenem (N ^b =18)
Population				
ITT-Population, n (%)	83 (100,0)	39 (100,0)	27 (100,0)	18 (100,0)
MITT Population, n (%)	82 (98,8)	39 (100,0)	27 (100,0)	18 (100,0)
CE-Population, n (%)	70 (84,3)	35 (89,7)	22 (81,5)	16 (88,9)
mMITT Population, n (%)	61 (73,5)	25 (64,1)	21 (77,8)	13 (72,2)
CE-Population zur LFU Visite, n (%)	64 (77,1)	33 (84,6)	19 (70,4)	15 (83,3)
EXME-Population, n (%)	56 (67,5)	24 (61,5)	19 (70,4)	12 (66,7)
ME-Population, n (%)	53 (63,9)	24 (61,5)	16 (59,3)	12 (66,7)
ME-Population zur LFU Visite, n (%)	48 (57,8)	23 (59,0)	14 (51,9)	11 (61,1)
a: Datenschnitt: 19. Mai 2011 b: Anzahl an Patienten: All Randomized Population Die jeweiligen Anteile wurden berechnet als: 100 x (n/N) AMNOG: Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz; CE: Klinisch Evaluierbar; CSR: Klinischer Studienbericht; EXME: Erweitert Mikrobiologisch Evaluierbar; IAI: Intraabdominale Infektion; ITT: Intention to Treat; LFU: Late-Follow-Up; ME: Mikrobiologisch Evaluierbar; MITT: Modifizierte Intention to Treat Population; mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention-to-Treat Population.				

Tabelle 4-21: Charakterisierung der ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN012)

Charakteristikum	Studie: PN012 IAI ^a	
	Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol N ^b = 27	Meropenem N ^b = 18
Geschlecht, n^c (%)		
Männlich	16 (59,3)	13 (72,2)
Weiblich	11 (40,7)	5 (27,8)
Altersgruppe, n^c (%)		
≥ 18 bis < 65	16 (59,3)	15 (83,3)
≥ 65 bis < 75	4 (14,8)	2 (11,1)
≥ 75	7 (25,9)	1 (5,6)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	55,6 (20,7)	46,3 (18,2)
Median [Min; Max]	60,0 [20,0; 85,0]	46,5 [18,0; 86,0]
Land, n^c (%)		
Argentinien	4 (14,8)	2 (11,1)
Georgien	3 (11,1)	3 (16,7)
Russland	6 (22,2)	3 (16,7)
Serbien	8 (29,6)	5 (27,8)
USA	6 (22,2)	5 (27,8)
Hautfarbe, n^c (%)		
Weiß	26 (96,3)	17 (94,4)
Schwarz oder Afroamerikaner	1 (3,7)	1 (5,6)
BMI (kg/m²)		
Mittelwert (SD)	30,0 (13,1)	25,9 (4,2)
Median [Min; Max]	26,3 [18,4; 85,5]	24,9 [20,0; 34,1]
APACHE II Score, n^c (%)		
< 10	11 (40,7)	15 (83,3)
≥ 10	12 (44,4)	2 (11,1)
Fehlend	4 (14,8)	1 (5,6)
Kreatinin-Clearance (ml/min)		
Mittelwert (SD)	107,4 (56,4)	104,3 (36,3)
Median [Min; Max]	99,0 [40,7; 258,0]	105,7 [51,8; 181,4]
Kreatinin-Clearance (ml/min), n^c (%)		
Normal (≥ 90)	15 (55,6)	11 (61,1)
Moderate Niereninsuffizienz (30-< 60)	7 (25,9)	2 (11,1)
Milde Niereninsuffizienz (60-< 90)	5 (18,5)	5 (27,8)
Vorheriges Therapieversagen, n^c (%)		
Ja	9 (33,3)	9 (50,0)
Nein	18 (66,7)	9 (50,0)
Ort der Infektion, n^c (%)		
Appendix	5 (18,5)	6 (33,3)
Appendix, parenchymal (Leber)	1 (3,7)	0 (0,0)
Appendix, parenchymal (Milz)	1 (3,7)	0 (0,0)
Gallengänge - Cholangitis	1 (3,7)	0 (0,0)

Charakteristikum	Studie: PN012 IAI ^a	
	Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol N ^b = 27	Meropenem N ^b = 18
Gallengänge - Cholezystitis	3 (11,1)	3 (16,7)
Gallengänge - Cholezystitis, Gallengänge - Cholangitis, parenchymal (Leber)	1 (3,7)	0 (0,0)
Gallengänge - Cholezystitis, parenchymal (Leber)	2 (7,4)	0 (0,0)
Dickdarm	5 (18,5)	5 (27,8)
Andere	1 (3,7)	0 (0,0)
Dünndarm	2 (7,4)	1 (5,6)
Magen/Duodenum	5 (18,5)	2 (11,1)
Unbekannt	0 (0,0)	1 (5,6)
Hauptdiagnose, n^c (%)		
Akute Magen- oder Duodenalperforation	5 (18,5)	2 (11,1)
Perforation des Appendix oder periappendizealer Abszess	6 (22,2)	7 (38,9)
Cholezystitis	7 (25,9)	3 (16,7)
Divertikulose	4 (14,8)	5 (27,8)
Anderer IA Abszess	1 (3,7)	0 (0,0)
Peritonitis aufgrund eines perforierten Hohlorgans, posoperativ oder diffus	4 (14,8)	0 (0,0)
Traumatische Darmperforation	0 (0,0)	1 (5,6)
Anzahl der Abszesse, n^c (%)		
1	8 (29,6)	7 (38,9)
Mehrere	3 (11,1)	1 (5,6)
keine Angabe	16 (59,3)	10 (55,6)
Bakteriämie zu Baseline, n^c (%)		
Nein	27 (100,0)	18 (100,0)
Ätiologie, n^c (%)		
Postoperativ	1 (3,7)	0 (0,0)
Trauma	0 (0,0)	1 (5,6)
Spontane Ruptur	19 (70,4)	14 (77,8)
Malignom oder andere bösartige Krebserkrankung	1 (3,7)	0 (0,0)
Andere	6 (22,2)	3 (16,7)
Art der ursprünglichen abdominalen Intervention, n^c (%)		
Laparoskopie	2 (7,4)	2 (11,1)
Laparotomie	22 (81,5)	15 (83,3)
Andere	3 (11,1)	1 (5,6)
Peritonitis, n^c (%)		
Lokal	9 (33,3)	7 (38,9)
Diffus	18 (66,7)	11 (61,1)
Prä- oder postoperativ eingeschlossen, n^c (%)		
Präoperativ eingeschlossen	2 (7,4)	0 (0,0)
Postoperativ eingeschlossen	25 (92,6)	18 (100,0)
Vorherige Antibiotika-Therapie, n^c (%)		
Ja	19 (70,4)	14 (77,8)
Nein	8 (29,6)	4 (22,2)
a: Datenschnitt: 19. Mai 2011 b: Anzahl an Patienten: ITT-Population c: Anzahl an Patienten pro Kategorie		

Charakteristikum	Studie: PN012 IAI ^a	
	Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol N ^b = 27	Meropenem N ^b = 18
APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; BMI: Body Mass Index; IA: intraabdominell; IAI: Intraabdominelle Infektion; ITT: Intention to Treat; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung.		

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

Tabelle 4-22: Übersicht zu der Studienpopulation und der relevanten Teilpopulation der Studie PN003

Studie: PN003 ^a	CSR Population		AMNOG Subpopulation	
	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol (N ^b =487)	Meropenem (N ^b =506)	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol (N ^b =215)	Meropenem (N ^b =208)
Population				
Safety-Population, n (%)	482 (99,0)	497 (98,2)	213 (99,1)	208 (100)
ITT-Population, n (%)	476 (97,7)	494 (97,6)	209 (97,2)	203 (97,6)
MITT Population, n (%)	389 (79,9)	417 (82,4)	173 (80,5)	173 (83,2)
CE-Population, n (%)	375 (77,0)	399 (78,9)	164 (76,3)	171 (82,2)
CE-Population zur LFU Visite, n (%)	350 (71,9)	374 (73,9)	151 (70,2)	159 (76,4)
EXME-Population, n (%)	307 (63,0)	345 (68,2)	136 (63,3)	149 (71,6)
ME-Population, n (%)	275 (56,5)	321 (63,4)	124 (57,7)	139 (66,8)
ME-Population zur LFU Visite, n (%)	258 (53,0)	304 (60,1)	116 (54,0)	132 (63,5)
a: Datenschnitt: 27. November 2013 b: Anzahl an Patienten: All Randomized Population - beinhaltet einen Patienten, welcher in den Ceftolozane/Tazobactam + Metronidazole-Arm randomisiert wurde, aber mit Meropenem behandelt wurde Die jeweiligen Anteile wurden berechnet als: 100 x (n/N) AMNOG: Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz; CE: Klinisch Evaluierbar; CSR: Klinischer Studienbericht; EXME: Erweitert Mikrobiologisch Evaluierbar; ITT: Intention to Treat; LFU: Late-Follow-Up; ME: Mikrobiologisch Evaluierbar; MITT: Mikrobiologische Intention to Treat Population.				

Tabelle 4-23: Charakterisierung der ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN003)

Charakteristikum	Studie: PN003 ^a	
	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol N ^b = 209	Meropenem N ^b = 203
Geschlecht, n^c (%)		
Männlich	127 (60,8)	131 (64,5)
Weiblich	82 (39,2)	72 (35,5)
Altersgruppe, n^c (%)		
≥ 18 bis < 65	155 (74,2)	167 (82,3)
≥ 65 bis < 75	26 (12,4)	20 (9,9)
≥ 75	28 (13,4)	16 (7,9)
Alter		
Mittelwert (SD)	51,0 (17,8)	50,7 (15,8)
Median [Min; Max]	50,0 [18,0; 92,0]	50,0 [18,0; 94,0]
Region, n^c (%)		
Nordamerika	13 (6,2)	14 (6,9)
Südamerika	13 (6,2)	19 (9,4)
Westeuropa	4 (1,9)	6 (3,0)
Osteuropa	165 (78,9)	155 (76,4)
Rest der Welt	14 (6,7)	9 (4,4)
Hautfarbe, n^c (%)		
Weiß	193 (92,3)	193 (95,1)
Schwarz oder Afroamerikaner	3 (1,4)	1 (0,5)
Asiaten	7 (3,3)	6 (3,0)
eingeborene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	5 (2,4)	3 (1,5)
Nicht zutreffend	1 (0,5)	0 (0,0)
Ethnie, n^c (%)		
Hispanisch oder Latino	25 (12,0)	31 (15,3)
Nicht Hispanisch oder Latino	166 (79,4)	158 (77,8)
Nicht berichtet	18 (8,6)	14 (6,9)
BMI		
Mittelwert (SD)	26,0 (5,3)	26,6 (4,6)
Median [Min; Max]	25,2 [16,4; 55,5]	25,9 [15,9; 40,9]
APACHE II Score		
Mittelwert (SD)	6,5 (4,3)	6,5 (4,0)
Median [Min; Max]	6,0 [0,0; 22,0]	6,0 [0,0; 17,0]
APACHE II Score, n^c (%)		
< 10	160 (76,6)	159 (78,3)
≥ 10	49 (23,4)	44 (21,7)
Kreatinin-Clearance		
Mittelwert (SD)	102,2 (44,6)	103,9 (40,9)
Median [Min; Max]	99,4 [30,3; 331,5]	104,1 [20,0; 276,0]
Kreatinin-Clearance, n^c (%)		
≥ 80 ml/min (normal)	137 (65,6)	140 (69,0)
≥ 50 - < 80 ml/min (milde Einschränkung)	59 (28,2)	51 (25,1)

Charakteristikum	Studie: PN003 ^a	
	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol N ^b = 209	Meropenem N ^b = 203
≥ 30 - < 50 ml/min (moderate Einschränkung)	13 (6,2)	11 (5,4)
< 30 ml/min (schwere Einschränkung)	0 (0,0)	1 (0,5)
Primäre Infektionsstelle, n^c (%)		
Darm (Dünndarm oder Dickdarm)	52 (24,9)	52 (25,6)
Andere Stelle der IAI	157 (75,1)	151 (74,4)
Ort der Infektion, n^c (%)		
Magen/Duodenum	53 (25,4)	40 (19,7)
Biliär (Cholezystitis/Cholangitis)	15 (7,2)	13 (6,4)
Dünndarm/Dickdarm	50 (23,9)	52 (25,6)
Appendix	76 (36,4)	81 (39,9)
Andere	15 (7,2)	17 (8,4)
Vorherige Antibiotika-Therapie, n^c (%)		
Ja	132 (63,2)	126 (62,1)
Nein	77 (36,8)	77 (37,9)
Diagnose, n^c (%)		
Akute Magen- oder Duodenalperforation	50 (23,9)	36 (17,7)
Perforation des Appendix oder periappendizealer Abszess	75 (35,9)	81 (39,9)
Cholezystitis (einschließlich gangränöse Cholezystitis) mit Ruptur, Perforation oder Progression der Infektion über die Gallenblasenwand hinaus	15 (7,2)	14 (6,9)
Divertikulose mit Perforation oder Abszess	17 (8,1)	21 (10,3)
Anderer intraabdomineller Abszess (einschließlich Leber und Milz)	15 (7,2)	18 (8,9)
Peritonitis aufgrund eines anderen perforierten Hohlorgans oder nach einem vorherigen operativen Eingriff	31 (14,8)	28 (13,8)
Traumatische Darmperforation	6 (2,9)	5 (2,5)
Abszess, n^c (%)		
Ja	88 (42,1)	83 (40,9)
Nein	121 (57,9)	120 (59,1)
Anzahl der Abszesse, n^c (%)		
1	59 (28,2)	59 (29,1)
Mehrere	29 (13,9)	24 (11,8)
keine	121 (57,9)	120 (59,1)
Infektionsstelle, n^c (%)		
Appendix	80 (38,3)	82 (40,4)
Andere	129 (61,7)	121 (59,6)
Peritonitis, n^b (%)		
Ja	189 (90,4)	184 (90,6)
Nein	20 (9,6)	19 (9,4)
Peritonitis, n^c (%)		
Diffus	170 (81,3)	160 (78,8)
Lokal	19 (9,1)	24 (11,8)
Nicht zutreffend	20 (9,6)	19 (9,4)
lokalisierte komplizierte Appendizitis, n^c (%)		
Ja	8 (3,8)	14 (6,9)

Charakteristikum	Studie: PN003 ^a	
	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol N ^b = 209	Meropenem N ^b = 203
Nein	201 (96,2)	189 (93,1)
Bakteriämie, n^c (%)		
Ja	3 (1,4)	5 (2,5)
Nein	206 (98,6)	198 (97,5)
Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie, n^c (%)		
Ja	30 (14,4)	29 (14,3)
Nein	179 (85,6)	174 (85,7)
Art des Eingriffs, n^c (%)		
Laparoskopie	34 (16,3)	34 (16,7)
Laparoskopie, Laparotomie	0 (0,0)	1 (0,5)
Laparotomie	158 (75,6)	151 (74,4)
Andere	3 (1,4)	1 (0,5)
Perkutane Aspiration	13 (6,2)	15 (7,4)
Unbekannt	1 (0,5)	1 (0,5)
Mono- oder polymikrobielle IAI, n^c (%)		
Monomikrobiell	52 (24,9)	49 (24,1)
Polymikrobiell	121 (57,9)	124 (61,1)
Unbekannt	36 (17,2)	30 (14,8)
a: Datenschnitt: 27. November 2013 b: Anzahl an Patienten: ITT-Population c: Anzahl an Patienten pro Kategorie APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; BMI: Body Mass Index; IAI: Intraabdominelle Infektion; ITT: Intention to Treat; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-24: Charakterisierung der ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Charakteristikum	Studie: PN003 und PN012 ^a	
	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol N ^b = 236	Meropenem N ^b = 221
Geschlecht, n^c (%)		
Männlich	143 (60,6)	144 (65,2)
Weiblich	93 (39,4)	77 (34,8)
Alter (18 - < 65 vs. 65 - < 75 vs. ≥ 75 Jahre), n^c (%)		
≥ 18 bis < 65	171 (72,5)	182 (82,4)
≥ 65 bis < 75	30 (12,7)	22 (10,0)
≥ 75	35 (14,8)	17 (7,7)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	51,5 (18,2)	50,3 (16,0)
Median [Min; Max]	50,0 [18,0; 92,0]	50,0 [18,0; 94,0]
Region, n^c (%)		
Nordamerika	19 (8,1)	19 (8,6)
Südamerika	17 (7,2)	21 (9,5)
Westeuropa	4 (1,7)	6 (2,7)
Osteuropa	182 (77,1)	166 (75,1)

Charakteristikum	Studie: PN003 und PN012 ^a	
	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol N ^b = 236	Meropenem N ^b = 221
Rest der Welt	14 (5,9)	9 (4,1)
Hautfarbe, n^c (%)		
Weiß	219 (92,8)	210 (95,0)
Schwarz oder Afroamerikaner	4 (1,7)	2 (0,9)
Asiaten	7 (3,0)	6 (2,7)
eingeborene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	5 (2,1)	3 (1,4)
Nicht zutreffend	1 (0,4)	0 (0,0)
APACHE II Score, n^c (%)		
< 10	171 (72,5)	174 (78,7)
≥ 10	61 (25,8)	46 (20,8)
Unbekannt	4 (1,7)	1 (0,5)
Ort der Infektion, n^c (%)		
Magen/Duodenum	58 (24,6)	42 (19,0)
Biliär (Cholezystitis/Cholangitis)	19 (8,1)	16 (7,2)
Dünndarm/Dickdarm	57 (24,2)	58 (26,2)
Appendix	81 (34,3)	87 (39,4)
Andere	21 (8,9)	17 (7,7)
Unbekannt	0 (0,0)	1 (0,5)
Anzahl der Abszesse, n^c (%)		
keine	137 (58,1)	130 (58,8)
1	67 (28,4)	66 (29,9)
Mehrere	32 (13,6)	25 (11,3)
Art der ursprünglichen abdominalen Intervention, n^c (%)		
Laparoskopie	36 (15,3)	36 (16,3)
Laparotomie	180 (76,3)	166 (75,1)
Andere	19 (8,1)	17 (7,7)
Unbekannt	1 (0,4)	2 (0,9)
Peritonitis, n^c (%)		
Lokal	28 (11,9)	31 (14,0)
Diffus	188 (79,7)	171 (77,4)
Unbekannt	20 (8,5)	19 (8,6)
Vorherige Antibiotika-Therapie, n^c (%)		
Ja	151 (64,0)	140 (63,3)
Nein	85 (36,0)	81 (36,7)
a: Datenschnitt: 19. May 2011 (PN012), 27. November 2013 (PN003) b: Anzahl an Patienten: ITT-Population c: Anzahl an Patienten pro Kategorie APACHE: Acute Physiological Assessment and Chronic Health Evaluation; ITT: Intention to Treat; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung.		

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

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

PN012

Studiendesign

Bei der Studie PN012 handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, doppelblinde und multizentrische Phase-II-Studie. Untersucht wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol im Vergleich zu Meropenem bei erwachsenen Patienten mit komplizierten IAI.

Das primäre Ziel der Studie war die nicht-konfirmatorische Bewertung von Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol im Vergleich zu Meropenem im Hinblick auf das Klinische Ansprechen für die mMITT- und ME-Population zur TOC-Visite.

Tabelle 4-25: Studiendesign der Studie PN012

Screening	Behandlung	EOT	TOC	LFU
Tag -1 bis Randomisierung	Tag 1 bis EOT (Tag 4 bis 7)	Innerhalb von 24 Stunden nach der letzten Gabe der Studienmedikation	sieben bis 14 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation (Tag 11 bis 21)	21 bis 28 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation (Tag 25 bis 35)
Erstellung der Diagnose der komplizierten IAI Randomisierung zu einer Behandlungsgruppe	Verblindete i. v. Verabreichung der Studientherapie (Ceftolozan/Tazobactam 1.500 mg + Metronidazol 500 mg q8h oder Meropenem 1.000 mg + Placebo q8h) Dauer der Studienmedikation beträgt 4-7 Tage (Die Behandlung kann bis maximal 14 Tage verlängert werden, für Patienten bei denen die Kontrolle der ursprünglichen Infektionsquelle nicht erreicht wurde)	Erhebung der Morbiditätsendpunkte und der UE	Erhebung der Morbiditätsendpunkte und der UE	Erhebung der Morbiditätsendpunkte und der UE
EOT: End-of-Therapy; i. v.: intravenös; IAI: Intraabdominelle Infektion; LFU: Late-Follow-up; q8h: alle 8 Stunden; TOC: Test-of-cure; UE: Unerwünschtes Ereignis				

Screening (Baseline)

Innerhalb von 24 Stunden vor der ersten Gabe der Studienmedikation findet eine Eignungsüberprüfung und die Entnahme der Gewebe- und Blutproben im Rahmen des Baseline-Screenings statt.

Alle Ergebnisse der Eignungsüberprüfung, die zur Überprüfung der Eignungskriterien gebraucht werden, müssen vor der Gabe der ersten Studienmedikation verfügbar sein.

Behandlungsphase

Die Studienmedikation muss für eine Dauer von vier bis sieben Tagen gegeben werden. Die Behandlung kann bis maximal 14 Tage verlängert werden, für Patienten bei denen die Kontrolle der ursprünglichen Infektionsquelle nicht erreicht wurde. Die Metronidazol-Gabe lag in der Verantwortung des Prüfarztes.

End-of-Therapy-Visite

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

Test-of-Cure-Visite

Die TOC-Visite sollte innerhalb von sieben bis 14 Tagen nach der letzten Gabe der Studienmedikation (Tag 11 bis 21) stattfinden.

Late-Follow-up-Visite

Die LFU-Visite sollte 21 bis 28 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation (Tag 25 bis 35) stattfinden.

Patientencharakteristika (Intention to Treat Population)

Im Folgenden wird die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation (Patienten mit ESBL-bildender Enterobacterales und/oder ambulant erworbener diffuser Peritonitis und/oder Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie) dargestellt.

Insgesamt wurden in der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation in der Studie PN012 45 Patienten randomisiert, davon 27 Patienten in den Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 18 Patienten in den Meropenem-Arm. Alle Patienten erhielten die ihnen zugeteilte Behandlung.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der primären Infektionsstelle (lokalisierte komplizierte Appendizitis vs. andere Stelle der IAI). In Bezug auf diese Stratifizierungsvariable waren die Behandlungsgruppen in etwa ausgeglichen. Im Interventionsarm hatte 1 Patient (3,7 %) eine lokalisierte komplizierte Appendizitis, im Vergleichsarm waren es 2 Patienten (11,1 %).

Im Interventionsarm wurden 14,8 % der Patienten aus Argentinien, 11,1 % der Patienten aus Georgien, 22,2 % der Patienten aus Russland, 29,6 % der Patienten aus Serbien und 22,2 % der Patienten aus den USA eingeschlossen. Im Vergleichsarm waren 11,1 % der Patienten aus

Argentinien, 16,7 % der Patienten aus Georgien, 16,7 % der Patienten aus Russland, 27,8 % der Patienten aus Serbien und 27,8 % der Patienten aus den USA.

59,3 % der Patienten im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 83,3 % der Patienten im Meropenem-Arm waren jünger als 65 Jahre.

Bei 40,7 % der Patienten im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und bei 83,3 % der Patienten im Meropenem-Arm war die APACHE-II-Kategorie < 10.

Aufgrund der Selektion der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation ergaben sich teilweise Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-21).

Im Anhang 4-G sind zusätzlich die Patientencharakteristika für die MITT-, mMITT-, CE-, und ME-Population dargestellt.

Aufgrund der geringen Patientenzahl wird davon ausgegangen, dass die ungleiche Verteilung der unterschiedlichen Merkmalsausprägungen in den beiden Behandlungsgruppen nicht zu einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse führt.

PN003

Studiendesign

Bei der Studie PN003 handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, doppelblinde und multizentrische Phase-III-Studie. Untersucht wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol im Vergleich zu Meropenem bei erwachsenen Patienten mit komplizierten IAI. Ursprünglich wurden zwei identische Phase-III-Studien geplant (CXA-cIAI-10-08 und CXA-cIAI-10-09). Nachdem die FDA im September 2012 eine neue Draft Guidance for Industry for Complicated intra-abdominal Infections veröffentlicht hat, erfolgte in Absprache mit der FDA und der EMA, implementiert durch das Protokoll-Amendment am 10.04.2013, eine Reduzierung der Fallzahlen der beiden ursprünglichen Studien, ein Pooling der Daten nach Datenbankschluss und die Erstellung eines gemeinsamen Studienberichts für die Studie PN003 (28). Dementsprechend ist die Betrachtung der einzelnen Protokolle als eigenständige Studie nicht sachgerecht und es erfolgt die gemeinsame Darstellung der Ergebnisse analog zum CSR.

Das primäre Ziel der Studie war es, die Nichtunterlegenheit von Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol im Vergleich zu Meropenem im Hinblick auf das klinische Ansprechen für die MITT- und ME-Population zur TOC-Visite zu zeigen.

Tabelle 4-26: Studiendesign der Studie PN003

Screening	Behandlung	EOT	TOC	LFU
Tag -1 bis 1	Tag 1 bis EOT (Tag 4 bis 10)	Innerhalb von 24 Stunden nach der letzten Gabe der Studienmedikation	Innerhalb von 26 bis 30 Tagen nach Gabe der ersten Studienmedikation	Innerhalb von 38 bis 45 Tagen nach Gabe der ersten Studienmedikation
Erstellung der Diagnose der komplizierten IAI Erhebung der Ausgangswerte (inklusive Coombs-Test und Entnahme einer Blut- oder Gewebeprobe) Randomisierung zu einer Behandlungsgruppe	Verblindete i. v. Verabreichung der Studientherapie (Ceftolozan/Tazobactam 1.500 mg + Metronidazol 500 mg q8h oder Meropenem 1.000 mg + Placebo q8h) Dauer der Studienmedikation beträgt 4-7 Tage (Die Behandlung kann bis maximal 14 Tage verlängert werden, für Patienten bei denen die Kontrolle der ursprünglichen Infektionsquelle nicht erreicht wurde) Erhebung der UE	Erhebung der Morbiditätsendpunkte und der UE	Erhebung der Morbiditätsendpunkte und der UE	Erhebung der Morbiditätsendpunkte und der UE
EOT: End-of-Therapy; i. v.: intravenös; IAI: Intraabdominelle Infektion; LFU: Late-Follow-up; q8h: alle 8 Stunden; TOC: Test-of-Cure-Visite; UE: Unerwünschtes Ereignis				

Screening (Baseline)

Innerhalb von 24 Stunden vor der ersten Gabe der Studienmedikation finden eine Eignungsüberprüfung und die Entnahme der Gewebe- und Blutproben im Rahmen des Baseline-Screenings statt.

Alle Ergebnisse der Eignungsüberprüfung, die zur Überprüfung der Eignungskriterien gebraucht werden, müssen vor der Gabe der ersten Studienmedikation verfügbar sein.

Behandlungsphase

Die Studienmedikation muss für eine Dauer von vier bis zehn Tagen gegeben werden. Falls sich nach vier Tagen Anzeichen einer klinischen Verbesserung zeigten, wurde die Studienbehandlung nach Ermessen des Prüfarztes beendet. Die Behandlung kann bis maximal 14 Tage verlängert werden, für Patienten bei denen die Kontrolle der ursprünglichen Infektionsquelle nicht erreicht wurde. Die Metronidazolgabe lag in der Verantwortung des Prüfarztes.

End-of-Therapy-Visite

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

Test-of-Cure-Visite

Die TOC-Visite sollte innerhalb von 26 bis 30 Tagen nach der Gabe der ersten Studienmedikation stattfinden.

Late-Follow-up-Visite

Die LFU-Visite sollte 38 bis 45 Tage nach der Gabe der ersten Studienmedikation stattfinden. Die Einschätzung des Wohlbefindens des Patienten im Rahmen der LFU-Visite kann telefonisch oder durch eine andere interaktive Technologie durchgeführt werden, wenn beim Patienten zur TOC-Visite keine labordiagnostischen Auffälligkeiten aufgetreten sind, die eine persönliche Follow-up-Untersuchung notwendig machen. Wenn der Patient im Rahmen des Telefoninterviews Symptome einer komplizierten IAI berichtet, muss eine persönliche Untersuchung vereinbart werden.

Patientencharakteristika (Intention to Treat Population)

Im Folgenden wird die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation (Patienten mit ESBL-bildenden Enterobacterales und/oder ambulant erworbener diffuser Peritonitis und/oder Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie) dargestellt.

Insgesamt wurden in der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation in der Studie PN003 423 Patienten randomisiert, davon 215 Patienten in den Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 208 Patienten in den Meropenem-Arm. In der ITT-Population waren 209 Patienten im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 203 Patienten im Meropenem-Arm. Tatsächlich wurden 213 Patienten mit Ceftolozan/Tazobactam und 208 Patienten mit Meropenem behandelt und in die Safety-Population eingeschlossen.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa und Rest der Welt) und primärer Infektionsstelle (Dünndarm/Dickdarm und andere Stelle der IAI).

Im Interventionsarm wurden 6,2 % der Patienten aus Nordamerika, 6,2 % der Patienten aus Südamerika, 1,9 % der Patienten aus Westeuropa, 78,9 % der Patienten aus Osteuropa und 6,7 % der Patienten aus dem Rest der Welt in die Studie eingeschlossen. Im Vergleichsarm waren 6,9 % der Patienten aus Nordamerika, 9,4 % der Patienten aus Südamerika, 3,0 % der Patienten aus Westeuropa, 76,4 % der Patienten aus Osteuropa und 4,4 % der Patienten aus dem Rest der Welt.

Auch in Bezug auf die primäre Infektionsstelle (Darm oder andere Stelle) waren die Behandlungsgruppen ausgeglichen. Bei 24,9 % der Patienten im Interventionsarm und 25,6 % der Patienten im Vergleichsarm lag die primäre Infektionsstelle der IAI im Darm (Dünndarm oder Dickdarm).

74,2 % der Patienten im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 82,3 % der Patienten im Meropenem-Arm waren jünger als 65 Jahre.

Bei 76,6 % der Patienten im Ceftolozan/Tazobactam-Arm und bei 78,3 % der Patienten im Meropenem-Arm war die APACHE II-Kategorie < 10.

Insgesamt betrachtet zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten Patientenmerkmale (siehe Tabelle 4-21).

Eine ungleiche Verteilung der Merkmalsausprägungen von Patienten ist zwischen den beiden Behandlungsgruppen trotz Betrachtung einer Teilpopulation nicht erkennbar. Jedoch kann allein auf Basis der Betrachtung der Baseline Faktoren nicht sicher ausgeschlossen werden, dass es bei der Betrachtung dieser Teilpopulation zu Selektionseffekten kommt, welche zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen (siehe hierzu Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Ergebnisse der Studien PN012 und PN003 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®) auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-27: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PN012	ja	ja	ja	ja	ja	nein	hoch
PN003	ja	ja	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudien PN012 und PN003 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in beiden Studien adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In den doppelblinden Studien waren sowohl Patienten, als auch behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurden nicht identifiziert.

Für die im Rahmen dieser Nutzenbewertung erstellten Analysen wurde eine Teilpopulation aus den beiden Studien PN012 und PN003 selektiert. Bei der Selektion dieser Teilpopulation wurden Patienten eingeschlossen mit ambulant erworbenen diffusen Peritonitis und/oder Patienten mit einem ESBL-bildenden Erreger und/oder Patienten mit Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie. Diese Faktoren waren jedoch keine Stratifizierungsfaktoren in den Studien PN003 und PN012, zudem war nicht prospektiv eine Auswertung dieser Teilpopulation geplant. Insgesamt kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass es bei der Betrachtung dieser Teilpopulationen zu Selektionseffekten kommt, welche zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie PN012 und für die Studie PN003 auf Studienebene als hoch eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PN012 und PN003)

Studie	Gesamtmortalität	Morbidität					Nebenwirkungen ^a
		Klinisches Ansprechen	Mikrobiologisches Ansprechen	Superinfektion	Neue Infektion	Lebensqualität	
PN012	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja
PN003	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja
a: UE, SUE, Schwere UE, Therapieabbrüche wegen UE, SOC und ausgewählte PT PT: Preferred Term; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis							

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
PN012	In der Studie PN012 wurde die Anzahl verstorbener Patienten im Rahmen der UE erhoben. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der MITT-Population. Die MITT-Population entspricht hier per Definition der Safety-Population.
PN003	In der Studie PN003 wurde die Anzahl verstorbener Patienten im Rahmen der UE erhoben. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population.
MITT: Modifizierte Intention to Treat Population; UE: Unerwünschtes Ereignis	

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PN012	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
PN003	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie PN012

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnte kein Hinweis für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts beobachtet werden.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2) wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Studie PN003

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnte kein Hinweis für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts beobachtet werden.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2) wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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

Studie PN012

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität zur LFU-Visite aus Studie PN012 (MITT-Population)

Studie: PN012 IAI ^a	Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)		Patienten mit Ereignis N ^b n (%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Gesamtmortalität	27	3 (11,1)	18	0 (0,0)	5,46 [0,50; 59,59]	0,164
a: Datenschnitt: 19. Mai 2011 b: Anzahl an Patienten: MITT-Population c: Berechnung des Peto-Odds Ratio statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach primärer Infektionsstelle d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode IAI: Intraabdominelle Infektion; KI: Konfidenzintervall; MITT: Modifizierte Intention to Treat Population.						

Innerhalb der MITT-Population waren bis Studienende 3 Patienten (11,1 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm der Studie PN012 und kein Patient (0,0 %) im Meropenem-Arm verstorben. Dies entspricht einem Peto-OR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 5,46 (95 %-KI: [0,50; 59,59]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,164$).

Studie PN003

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität zur LFU-Visite aus Studie PN003 (Safety-Population)

Studie: PN003 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)		Patienten mit Ereignis N ^b n (%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Gesamtmortalität	213	8 (3,8)	208	6 (2,9)	1,24 [0,46; 3,39]	0,670

Studie: PN003 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol	Meropenem	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
a: Datenschnitt: 27. November 2013 b: Anzahl an Patienten: Safety-Population c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Region und primärer Infektionsstelle d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode KI: Konfidenzintervall.				

Innerhalb der Safety-Population waren bis zur LFU-Visite 8 Patienten (3,8 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm der Studie PN003 und 6 Patienten (2,9 %) im Meropenem-Arm verstorben. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 1,24 (95 %-KI: [0,46; 3,39]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,670$).

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität zur LFU-Visite aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (MITT-Population) und PN003 (Safety-Population)

Studie: PN003 und PN012 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)		Patienten mit Ereignis N ^b n (%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Gesamtmortalität	240	11 (4,6)	226	6 (2,7)	1,70 [0,62; 4,63]	0,302
a: Datenschnitt: 19. May 2011 (PN012), 27. November 2013 (PN003) b: Anzahl an Patienten: Safety (PN003) / MITT (PN012) Population c: Berechnung des Peto-Odds Ratio statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Protokoll d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode KI: Konfidenzintervall; MITT: Modifizierte Intention to Treat Population.						

In der Meta-Analyse waren insgesamt 11 Patienten (4,6 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 6 Patienten (2,7 %) im Meropenem-Arm verstorben. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 1,70 (95 %-KI: [0,62; 4,63]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,302$).

Es lag kein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien PN012 und PN003 hinsichtlich des Behandlungseffekts auf das Gesamtüberleben vor ($p = 0,398$)(Abbildung 6).

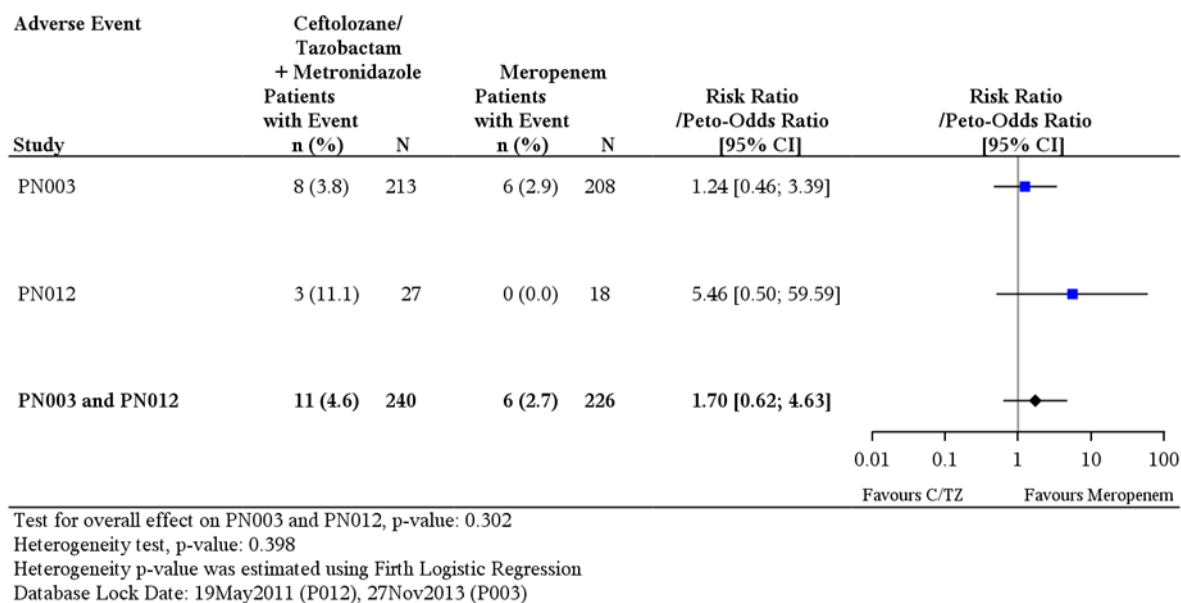


Abbildung 6: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Gesamtüberleben zu LFU aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (MITT-Population) und PN003 (Safety-Population)

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

4.3.1.3.1.2 Klinisches Ansprechen - RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Klinisches Ansprechen

Studie	Operationalisierung
PN012	Der Endpunkt Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite wird durch die drei Kategorien Heilung, Misserfolg und Nicht Determinierbar klassifiziert. Folgende Kriterien werden für die Klassifizierung herangezogen: Heilung: • Komplettes Verschwinden der meisten oder aller klinischen Anzeichen oder Symptome der komplizierten IAI, die zu Studienbeginn vorhanden waren, UND • Keine zusätzliche antibiotische Therapie zur Behandlung der komplizierten IAI • Keine chirurgische Interventionen oder Drainage zur Behandlung der komplizierten IAI Misserfolg: • • Persistierende oder wiederkehrende Infektion im Abdomen, die eine weitere Intervention nötig machte (Erneute perkutane Aspiration eines Abszesses innerhalb von 48 Stunden nach der ursprünglichen Aspiration, ohne dass sich die klinischen Anzeichen und Symptome verschlechtern, muss nicht als Misserfolg gewertet werden. Allerdings wurde die Notwendigkeit jeglicher Intervention 48 Stunden nach der Studientherapie als Misserfolg gewertet) • Zusätzliche antibiotische Therapie zur Behandlung der komplizierten IAI, ODER • Postoperative Wundinfektion, definiert als eine offene Wunde mit Anzeichen einer lokalen Infektion, wie eitriges Exsudat, Erythem oder Wärme, die eine zusätzliche antimikrobielle Behandlung erforderten und/oder nicht routinemäßige Wundversorgung (z. B. Schnitt und Drainage oder Wiederöffnung der Wunde). • • Patient verstarb an der komplizierten IAI vor der TOC-Visite Der Verschluss einer Kolostomie oder einer enterokutanen Fistel wurde nicht als ein Misserfolg gewertet. Falls möglich, wurde ein Misserfolg durch eine Gewebe- und Blutprobe mikrobiologisch dokumentiert. Nicht Determinierbar: • Keine Daten für die Evaluation verfügbar (einschließlich Tod während des Studienzeitraums, der nicht durch die komplizierte IAI verursacht war oder abschwächende Umstände, die eine Einstufung als Heilung oder Versagen ausschließen) In den folgenden Auswertungen für das klinische Ansprechen zur TOC-Visite wurde die Anzahl der Patienten mit einer Heilung im Vergleich zu den Patienten ohne Heilung (Misserfolg oder nicht determinierbares Ergebnis) verglichen. Für die TOC-Viste werden zusätzlich die Gründe, welche dazu geführt haben, dass ein Patient keine Heilung hatte, dargestellt. Der Endpunkt Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite wird durch die drei Kategorien nachhaltige Heilung, Rückfall und Nicht Determinierbar klassifiziert. Nur Patienten, welche zur TOC-Visite als geheilt angesehen wurden, konnten eine nachhaltige Heilung erfahren..

Studie	Operationalisierung
	Folgende Kriterien werden für die Klassifizierung herangezogen: Nachhaltige Heilung: - Keine Verschlechterung oder erneutes Wiederauftreten von Anzeichen, Symptomen oder Komplikationen, die der komplizierten IAI zugerechnet werden können, seit der TOC-Visite Rückfall: - Wiederauftreten oder Verschlechterung seit der TOC-Visite von Symptomen, Komplikationen UND/ODER - Röntgenbefunden, die im Zusammenhang mit der komplizierten IAI stehen Nicht Determinierbar: - Keine Daten für die Evaluation verfügbar In den folgenden Auswertungen für das klinischen Ansprechen zur LFU-Visite wurde die Anzahl der Patienten mit einer nachhaltigen Heilung im Vergleich zu den Patienten ohne nachhaltige Heilung (Rückfall, nicht determinierbares Ergebnis) verglichen. Hauptanalyse - Klinisches Ansprechen zum Zeitpunkt TOC (ITT-Population) Nebenanalysen - Klinisches Ansprechen zum Zeitpunkt TOC (mMITT-Population) - Klinisches Ansprechen zum Zeitpunkt TOC (CE-Population) - Klinisches Ansprechen zum Zeitpunkt LFU (ITT-Population) - Klinisches Ansprechen zum Zeitpunkt LFU (mMITT-Population) - Klinisches Ansprechen zum Zeitpunkt LFU (CE-Population)
PN003	Der Endpunkt Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite wird durch die drei Kategorien Heilung, Misserfolg und Nicht Determinierbar klassifiziert. Folgende Kriterien werden für die Klassifizierung herangezogen: Heilung: - Komplettes Verschwinden oder deutliche Verbesserung der klinischen Anzeichen oder Symptomen der komplizierten IAI, die zu Studienbeginn vorhanden waren, UND - Keine zusätzliche antibiotische Therapie zur Behandlung der komplizierten IAI - Keine chirurgische Interventionen oder Drainage zur Behandlung der komplizierten IAI Misserfolg: - Persistierende oder wiederkehrende Infektion im Abdomen, welche eine weitere Intervention nötig macht (Erneute perkutane Aspiration eines Abszesses innerhalb von 72 Stunden nach der ursprünglichen Aspiration, ohne dass sich die klinischen Anzeichen und Symptome verschlechtern, muss nicht als Misserfolg gewertet werden. Allerdings wurde die Notwendigkeit jeglicher Intervention zur Behandlung der komplizierten IAI 72 Stunden nach der Studientherapie als Misserfolg gewertet. Diagnostische Interventionen ohne Nachweis einer anhaltenden Infektion werden nicht als Misserfolg gewertet.) - Zusätzliche antibiotische Therapie zur Behandlung der komplizierten IAI vor der TOC-Visite, ODER - Postoperative Wundinfektion, definiert als eine offene Wunde mit Anzeichen einer lokalen Infektion, wie eitriges Exsudat, Erythem oder Wärme, die eine

Studie	Operationalisierung
	zusätzliche antimikrobielle Behandlung erforderten und/oder nicht routinemäßige Wundversorgung (z. B. Schnitt und Drainage oder Wiederöffnung der Wunde). Die Vakuumversiegelung nach dem Faszienverschluss war akzeptabel und es erfolgte die Dokumentation eines solchen Verfahrens. Eine tägliche Überprüfung der Wunde wurde gemäß Protokoll durchgeführt. • Patient verstarb an der komplizierten IAI vor der TOC-Visite Der Verschluss einer Kolostomie oder einer enterokutanen Fistel wurde nicht als ein Misserfolg gewertet. Falls möglich, wurde ein Misserfolg durch eine Gewebe- und Blutprobe mikrobiologisch dokumentiert. Nicht Determinierbar: • Keine Daten für die Evaluation verfügbar (einschließlich Tod während des Studienzeitraums, der nicht durch die komplizierte IAI verursacht war oder abschwächende Umstände, die eine Einstufung als Heilung oder Versagen ausschließen) In den folgenden Auswertungen für das klinische Ansprechen zur TOC-Visite wurde die Anzahl der Patienten mit einer Heilung im Vergleich zu den Patienten ohne Heilung (Misserfolg oder nicht determinierbares Ergebnis) verglichen. Für die TOC-Visite werden zusätzlich die Gründe, welche dazu geführt haben, dass ein Patient keine Heilung (bzw. nachhaltige Heilung) hatte, dargestellt. Der Endpunkt Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite wird durch die vier Kategorien nachhaltige Heilung, Misserfolg, Rückfall und Nicht Determinierbar klassifiziert. Nur Patienten, welche zur TOC-Visite als geheilt angesehen wurden, konnten eine nachhaltige Heilung erfahren. Folgende Kriterien werden für die Klassifizierung herangezogen: Nachhaltige Heilung: • Keine Verschlechterung oder erneutes Wiederauftreten von Anzeichen, Symptomen oder Komplikationen, die der komplizierten IAI zugerechnet werden können, seit der TOC-Visite Misserfolg: • Ein Misserfolg bei der TOC-Visite wurde auch als Misserfolg bei der LFU-Visite gewertet Rückfall: • Wiederauftreten oder Verschlechterung seit der TOC-Visite von Symptomen, Komplikationen und/oder Röntgenbefunden, die im Zusammenhang mit der komplizierten IAI stehen Nicht Determinierbar: • Keine Daten für die Evaluation verfügbar In den folgenden Auswertungen für das klinische Ansprechen zur LFU-Visite wurde die Anzahl der Patienten mit einer nachhaltigen Heilung im Vergleich zu den Patienten ohne nachhaltige Heilung (Rückfall, nicht determinierbares Ergebnis, Misserfolg übernommen von einem früheren Zeitpunkt) verglichen. Hauptanalyse • Klinisches Ansprechen zum Zeitpunkt TOC (ITT-Population) Nebenanalysen

Studie	Operationalisierung
	- Klinisches Ansprechen zum Zeitpunkt TOC (MITT-Population) - Klinisches Ansprechen zum Zeitpunkt TOC (CE-Population) - Klinisches Ansprechen zum Zeitpunkt LFU (ITT-Population) - Klinisches Ansprechen zum Zeitpunkt LFU (MITT-Population) - Klinisches Ansprechen zum Zeitpunkt LFU (CE-Population)
CE: Klinisch Evaluierbar; IAI: Intraabdominelle Infektion; ITT: Intention to Treat; LFU: Late-Follow-up; ME: Mikrobiologisch Evaluierbar; MITT: Modifizierte Intention to Treat Population (PN012)/Mikrobiologische Intention to Treat Population (PN003); mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention to Treat Population; TOC: Test-of-Cure	

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Klinisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PN012	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
PN003	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie PN012

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnte kein Hinweis für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts beobachtet werden.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2) wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Studie PN003

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnte kein Hinweis für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts beobachtet werden.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2) wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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

Studie PN012**Hauptanalyse***Klinisches Ansprechen zur Test-of-Cure-Visite (Intention to Treat Population)*

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite aus Studie PN012 (ITT-Population)

Studie: PN012 IAI ^a	Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Heilung	27	19 (70,4)	18	16 (88,9)	0,81 [0,60; 1,08]	0,146
a: Datenschnitt: 19. Mai 2011 b: Anzahl an Patienten: ITT-Population c: Berechnung des Peto-Odds Ratio statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach primärer Infektionsstelle d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode IAI: Intraabdominelle Infektion; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall.						

Im Rahmen der Studie PN012 hatten innerhalb der ITT-Population zur TOC-Visite 19 Patienten (70,4 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 16 Patienten (88,9 %) im Meropenem-Arm eine Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 0,81 (95 %-KI: [0,60; 1,08]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,146$).

Tabelle 4-37: Darstellung der Gründe warum ein Patient beim klinischen Ansprechen zur TOC-Visite als nicht geheilt gezählt wurde (ITT-Population, PN012)

Studie: PN012 IAI ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
Kategorie	Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol	Meropenem
Gründe für das Nicht-Ansprechen	N ^b = 27	N ^b = 18
Misserfolg	8 (29,6)	2 (11,1)
Behandlung mit zusätzlichen Antibiotika	1 (3,7)	1 (5,6)
Anhaltende/wiederkehrende Infektion	1 (3,7)	0 (0,0)
Postoperative Wundinfektion	1 (3,7)	0 (0,0)
Nicht Determinierbar	5 (18,5)	1 (5,6)
a: Datenschnitt: 19. Mai 2011 b: Anzahl an Patienten: ITT-Population Patienten ohne Angabe von Gründen für einen Misserfolg werden als Nicht Determinierbar gewertet IAI: Intraabdominale Infektion; ITT: Intention to Treat.		

Innerhalb der ITT-Population zum Zeitpunkt TOC wurden 8 Patienten (29,6 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 2 Patienten (11,1 %) im Meropenem-Arm als nicht geheilt gewertet. Von den 8 Patienten im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm wurden 5 Patienten als Nicht Determinierbar gewertet, jeweils 1 Patient erhielt eine zusätzliche antibiotische Therapie zur Behandlung der komplizierten IAI, benötigte aufgrund einer persistierenden oder wiederkehrenden Infektion im Abdomen eine chirurgische Intervention bzw. zeigte eine postoperative Wundinfektion. Von den 2 Patienten ohne Heilung im Meropenem-Arm wurde 1 Patient als Nicht Determinierbar gewertet und 1 Patient erhielt eine zusätzliche antibiotische Therapie zur Behandlung der komplizierten IAI.

Nebenanalysen

Klinisches Ansprechen zur Test-of-Cure-Visite (modifizierte, Mikrobiologische Intention to Treat Population)

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite aus Studie PN012 (mMITT-Population)

Studie: PN012 IAI ^a	Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Heilung	21	16 (76,2)	13	12 (92,3)	0,84 [0,63; 1,12]	0,231
a: Datenschnitt: 19. Mai 2011 b: Anzahl an Patienten: mMITT-Population c: Berechnung des Peto-Odds Ratio statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach primärer Infektionsstelle d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode IAI: Intraabdominale Infektion; KI: Konfidenzintervall; mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention-to-Treat Population.						

Im Rahmen der Studie PN012 hatten innerhalb der mMITT-Population zur TOC-Visite 16 Patienten (76,2 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 12 Patienten (92,3 %) im Meropenem-Arm eine Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 0,84 (95 %-KI: [0,63; 1,12]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,231$).

Tabelle 4-39: Darstellung der Gründe warum ein Patient beim klinischen Ansprechen zur TOC-Visite als nicht geheilt gezählt wurde (mMITT-Population, PN012)

Studie: PN012 IAI ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
Kategorie	Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol N ^b = 21	Meropenem N ^b = 13
Gründe für das Nicht-Ansprechen		
Misserfolg	5 (23,8)	1 (7,7)
Behandlung mit zusätzlichen Antibiotika	1 (4,8)	1 (7,7)
Anhaltende/wiederkehrende Infektion	1 (4,8)	0 (0,0)
Postoperative Wundinfektion	1 (4,8)	0 (0,0)
Nicht Determinierbar	2 (9,5)	0 (0,0)
a: Datenschnitt: 19. Mai 2011		
b: Anzahl an Patienten: mMITT-Population		
Patienten ohne Angabe von Gründen für einen Misserfolg werden als Nicht Determinierbar gewertet		
IAI: Intraabdominale Infektion; mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention-to-Treat Population.		

Innerhalb der mMITT-Population zur TOC-Visite wurden 5 Patienten (23,8 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 1 Patient (7,7 %) im Meropenem-Arm als nicht geheilt gewertet. Von den 5 Patienten im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm wurden 2 Patienten als Nicht Determinierbar gewertet und jeweils 1 Patient erhielt eine zusätzliche antibiotische Therapie zur Behandlung der komplizierten IAI, benötigte aufgrund einer persistierenden oder wiederkehrenden Infektion im Abdomen eine chirurgische Intervention bzw. zeigte eine postoperative Wundinfektion. Der eine Patient im Meropenem-Arm ohne Heilung, erhielt eine zusätzliche antibiotische Therapie zur Behandlung der komplizierten IAI.

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

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite aus Studie PN012 (CE-Population)

Studie: PN012 IAI ^a	Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis n (%)		Patienten mit Ereignis n (%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Heilung	22	19 (86,4)	16	15 (93,8)	0,93 [0,75; 1,14]	0,490
a: Datenschnitt: 19. Mai 2011						
b: Anzahl an Patienten: CE-Population						
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach primärer Infektionsstelle						
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode						
CE: Klinisch Evaluierbar; IAI: Intraabdominale Infektion; KI: Konfidenzintervall.						

Im Rahmen der Studie PN012 hatten innerhalb der CE-Population zur TOC-Visite 19 Patienten (86,4 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 15 Patienten (93,8 %) im Meropenem-Arm eine Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 0,93 (95 %-KI: [0,75; 1,14]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,490$).

Tabelle 4-41: Darstellung der Gründe warum ein Patient beim klinischen Ansprechen zur TOC-Visite als nicht geheilt gezählt wurde (CE-Population, PN012)

Studie: PN012 IAI ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
Kategorie	Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol N ^b = 22	Meropenem N ^b = 16
Gründe für das Nicht-Ansprechen		
Misserfolg	3 (13,6)	1 (6,3)
Behandlung mit zusätzlichen Antibiotika	1 (4,5)	1 (6,3)
Anhaltende/wiederkehrende Infektion	1 (4,5)	0 (0,0)
Postoperative Wundinfektion	1 (4,5)	0 (0,0)
a: Datenschnitt: 19. Mai 2011		
b: Anzahl an Patienten: CE-Population		
In der CE-Population sind per Definition keine Patienten mit einem Nicht Determinierbaren Ergebnis enthalten.		
CE: Klinisch Evaluierbar; IAI: Intraabdominelle Infektion.		

Innerhalb der CE-Population zur TOC-Visite wurden 3 Patienten (13,6 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 1 Patient (6,3 %) im Meropenem-Arm als nicht geheilt gewertet. Von den 3 Patienten im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm erhielt 1 Patient eine zusätzliche antibiotische Therapie zur Behandlung der komplizierten IAI, 1 Patient benötigte aufgrund einer persistierenden oder wiederkehrenden Infektion im Abdomen eine chirurgische Intervention und 1 Patient zeigte eine postoperative Wundinfektion. Der eine Patient im Meropenem-Arm ohne Heilung, erhielt eine zusätzliche antibiotische Therapie zur Behandlung der komplizierten IAI.

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite aus Studie PN012 (ITT-Population)

Studie: PN012 IAI ^a	Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis n (%)		Patienten mit Ereignis n (%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
	N ^b		N ^b			
Nachhaltige Heilung	27	17 (63,0)	18	15 (83,3)	0,78 [0,55; 1,10]	0,156
a: Datenschnitt: 19. Mai 2011						
b: Anzahl an Patienten: ITT-Population						
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach primärer Infektionsstelle						
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode						
IAI: Intraabdominelle Infektion; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall.						

Im Rahmen der Studie PN012 hatten innerhalb der ITT-Population zur LFU-Visite 17 Patienten (63,0 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 15 Patienten (83,3 %) im Meropenem-Arm eine nachhaltige Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 0,78 (95 %-KI: [0,55; 1,10]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,156$).

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite aus Studie PN012 (mMITT-Population)

Studie: PN012 IAI ^a	Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis n (%)		Patienten mit Ereignis n (%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Nachhaltige Heilung	21	14 (66,7)	13	11 (84,6)	0,82 [0,56; 1,19]	0,289

a: Datenschnitt: 19. Mai 2011
b: Anzahl an Patienten: mMITT-Population
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach primärer Infektionsstelle
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode
IAI: Intraabdominelle Infektion; KI: Konfidenzintervall; mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention-to-Treat Population.

Im Rahmen der Studie PN012 hatten innerhalb der mMITT-Population zur LFU-Visite 14 Patienten (66,7 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 11 Patienten (84,6 %) im Meropenem-Arm eine nachhaltige Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 0,82 (95 %-KI: [0,56; 1,19]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,289$).

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite aus Studie PN012 (CE-Population)

Studie: PN012 IAI ^a	Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis n (%)		Patienten mit Ereignis n (%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Nachhaltige Heilung	19	17 (89,5)	15	14 (93,3)	0,97 [0,79; 1,19]	0,744

a: Datenschnitt: 19. Mai 2011
b: Anzahl an Patienten: CE-Population zur LFU Visite
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach primärer Infektionsstelle
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode
CE: Klinisch Evaluierbar; IAI: Intraabdominelle Infektion; KI: Konfidenzintervall; LFU: Late-Follow-Up.

Im Rahmen der Studie PN012 hatten innerhalb der CE-Population zur LFU-Visite 17 Patienten (89,5 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 14 Patienten (93,3 %) im Meropenem-Arm eine nachhaltige Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 0,97 (95 %-KI: [0,79; 1,19]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,744$).

Studie PN003

Hauptanalyse

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite aus Studie PN003 (ITT-Population)

Studie: PN003 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis n (%)		Patienten mit Ereignis n (%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Heilung	N ^b 209	168 (80,4)	N ^b 203	174 (85,7)	0,94 [0,86; 1,03]	0,173

a: Datenschnitt: 27. November 2013
b: Anzahl an Patienten: ITT-Population
c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Region und primärer Infektionsstelle
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode
Patienten, welche bereits zur EOT Visite einen Misserfolg hatten wurden auch zur TOC Visite als Misserfolg gewertet
TFA, Patienten bei welchen nicht Heilung als klinisches Ansprechen dokumentiert ist werden als Misserfolg gewertet
EOT: End-of-Therapy; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; TFA: Treatment Failure Approach; TOC: Test-Of-Cure.

Im Rahmen der Studie PN003 hatten innerhalb der ITT-Population zur TOC-Visite 168 Patienten (80,4 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 174 Patienten (85,7 %) im Meropenem-Arm eine Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 0,94 (95 %-KI: [0,86; 1,03]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,173$).

Tabelle 4-46: Darstellung der Gründe warum ein Patient beim klinischen Ansprechen zur TOC-Visite als nicht geheilt gezählt wurde (ITT-Population, PN003)

Studie: PN003 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
Kategorie	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol N ^b = 209	Meropenem N ^b = 203
Gründe für den Misserfolg		
Misserfolg	42 (20,1)	29 (14,3)
Nicht Determinierbar	28 (13,4)	16 (7,9)
Behandlung mit zusätzlichen Antibiotika aufgrund anhaltender Symptome der IAI vor der TOC Visite nötig	7 (3,3)	4 (2,0)
Anhaltende oder wiederkehrende Infektion im Bauchraum, die eine zusätzliche Intervention erfordert, um die Infektion zu heilen	4 (1,9)	4 (2,0)
Postoperative Wundinfektion, definiert als eine offene Wunde mit Anzeichen einer lokalen Infektion	3 (1,4)	4 (2,0)
Tod aufgrund einer IAI	0 (0,0)	1 (0,5)

a: Datenschnitt: 27. November 2013

Studie: PN003 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
Kategorie	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol N ^b = 209	Meropenem N ^b = 203
Gründe für den Misserfolg		
b: Anzahl an Patienten: ITT-Population		
Patienten ohne Angabe von Gründen für einen Misserfolg werden als Nicht Determinierbar gewertet		
IAI: Intraabdominelle Infektion; ITT: Intention to Treat; TOC: Test-Of-Cure.		

Innerhalb der ITT-Population zur TOC-Visite wurden 42 Patienten (20,1 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 29 Patienten (14,3 %) im Meropenem-Arm als nicht geheilt gewertet. Von den 42 Patienten im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm wurden 28 Patienten als Nicht Determinierbar gewertet, 7 Patienten erhielten eine zusätzliche antibiotische Therapie zur Behandlung der komplizierten IAI, 4 Patienten benötigten aufgrund einer persistierenden oder wiederkehrenden Infektion im Abdomen eine chirurgische Intervention und 3 Patienten zeigten eine postoperative Wundinfektion. Von den 29 als nicht geheilt gewerteten Patienten im Meropenem-Arm wurden 16 Patienten als Nicht Determinierbar gewertet, 4 Patienten erhielten eine zusätzliche antibiotische Therapie zur Behandlung der komplizierten IAI, 4 Patienten benötigten aufgrund einer persistierenden oder wiederkehrenden Infektion im Abdomen eine chirurgische Intervention, 4 Patienten zeigten eine postoperative Wundinfektion und 1 Patient verstarb aufgrund der komplizierten IAI.

Nebenanalysen

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite aus Studie PN003 (MITT-Population)

Studie: PN003 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis n (%)		Patienten mit Ereignis n (%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Heilung	173	136 (78,6)	173	153 (88,4)	0,90 [0,82; 0,98]	0,017
a: Datenschnitt: 27. November 2013						
b: Anzahl an Patienten: MITT-Population						
c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Region und primärer Infektionsstelle						
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode						
Patienten, welche bereits zur EOT Visite einen Misserfolg hatten wurden auch zur TOC Visite als Misserfolg gewertet						
DAO Ansatz: Patienten mit fehlender Kultur und einem Misserfolg beim klinischen Ansprechen bzw. Patienten bei welchen ein Misserfolg bereits zur EOT Visite vorhanden war und dieser zur TOC Visite übernommen wurde, wurden als mutmaßlicher Misserfolg gewertet						
DAO: Data-As-Observed; EOT: End-of-Therapy; KI: Konfidenzintervall; MITT: Mikrobiologische Intention to Treat Population; TOC: Test-Of-Cure.						

Im Rahmen der Studie PN003 hatten innerhalb der MITT-Population zur TOC-Visite 136 Patienten (78,6 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 153 Patienten (88,4 %) im Meropenem-Arm eine Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 0,90 (95 %-KI: [0,82; 0,98]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zuungunsten von Ceftolozan/Tazobactam ($p = 0,017$).

Tabelle 4-48: Darstellung der Gründe warum ein Patient beim klinischen Ansprechen zur TOC-Visite als nicht geheilt gezählt wurde (MITT-Population, PN003)

Studie: PN003 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
Kategorie	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol	Meropenem
Gründe für den Misserfolg	N ^b = 173	N ^b = 173
Misserfolg	37 (21,4)	20 (11,6)
Nicht Determinierbar	24 (13,9)	9 (5,2)
Behandlung mit zusätzlichen Antibiotika aufgrund anhaltender Symptome der IAI vor der TOC Visite nötig	6 (3,5)	4 (2,3)
Anhaltende oder wiederkehrende Infektion im Bauchraum, die eine zusätzliche Intervention erfordert, um die Infektion zu heilen	4 (2,3)	4 (2,3)
Postoperative Wundinfektion, definiert als eine offene Wunde mit Anzeichen einer lokalen Infektion	3 (1,7)	2 (1,2)
Tod aufgrund einer IAI	0 (0,0)	1 (0,6)
a: Datenschnitt: 27. November 2013		
b: Anzahl an Patienten: MITT-Population		
Patienten ohne Angabe von Gründen für einen Misserfolg werden als Nicht Determinierbar gewertet		
IAI: Intraabdominelle Infektion; MITT: Mikrobiologische Intention to Treat Population; TOC: Test-Of-Cure.		

Innerhalb der MITT-Population zur TOC-Visite wurden 37 Patienten (21,4 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 20 Patienten (11,6 %) im Meropenem-Arm als nicht geheilt gewertet. Von den 37 Patienten im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm wurden 24 Patienten als Nicht Determinierbar gewertet, 6 Patienten erhielten eine zusätzliche antibiotische Therapie zur Behandlung der komplizierten IAI, 4 Patienten benötigten aufgrund einer persistierenden oder wiederkehrenden Infektion im Abdomen eine chirurgische Intervention und 3 Patienten zeigten eine postoperative Wundinfektion. Von den 20 als nicht geheilt gewerteten Patienten im Meropenem-Arm wurden 9 Patienten als Nicht Determinierbar gewertet, 4 Patienten erhielten eine zusätzliche antibiotische Therapie zur Behandlung der komplizierten IAI, 4 Patienten benötigten aufgrund einer persistierenden oder wiederkehrenden Infektion im Abdomen eine chirurgische Intervention, 2 Patienten zeigten eine postoperative Wundinfektion und 1 Patient verstarb aufgrund der komplizierten IAI.

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite aus Studie PN003 (CE-Population)

Studie: PN003 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)		Patienten mit Ereignis N ^b n (%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Heilung	164	152 (92,7)	171	159 (93,0)	0,99 [0,94; 1,05]	0,831

a: Datenschnitt: 27. November 2013
b: Anzahl an Patienten: CE-Population
c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Region und primärer Infektionsstelle
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode
Patienten, welche bereits zur EOT Visite einen Misserfolg hatten wurden auch zur TOC Visite als Misserfolg gewertet
DAO Ansatz: Patienten mit fehlender Kultur und einem Misserfolg beim klinischen Ansprechen bzw. Patienten bei welchen ein Misserfolg bereits zur EOT Visite vorhanden war und dieser zur TOC Visite übernommen wurde, wurden als mutmaßlicher Misserfolg gewertet
CE: Klinisch Evaluierbar; DAO: Data-As-Observed; EOT: End-of-Therapy; KI: Konfidenzintervall; TOC: Test-Of-Cure.

Im Rahmen der Studie PN003 hatten innerhalb der CE-Population zur TOC-Visite 152 Patienten (92,7 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 159 Patienten (93,0 %) im Meropenem-Arm eine Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 0,99 (95 %-KI: [0,94; 1,05]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,831$).

Tabelle 4-50: Darstellung der Gründe warum ein Patient beim klinischen Ansprechen zur TOC-Visite als nicht geheilt gezählt wurde (CE-Population, PN003)

Studie: PN003 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
Kategorie	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol N ^b = 164	Meropenem N ^b = 171
Gründe für den Misserfolg		
Misserfolg	12 (7,3)	12 (7,0)
Behandlung mit zusätzlichen Antibiotika aufgrund anhaltender Symptome der IAI vor der TOC Visite nötig	6 (3,7)	3 (1,8)
Anhaltende oder wiederkehrende Infektion im Bauchraum, die eine zusätzliche Intervention erfordert, um die Infektion zu heilen	3 (1,8)	4 (2,3)
Postoperative Wundinfektion, definiert als eine offene Wunde mit Anzeichen einer lokalen Infektion	3 (1,8)	4 (2,3)
Tod aufgrund einer IAI	0 (0,0)	1 (0,6)

a: Datenschnitt: 27. November 2013
b: Anzahl an Patienten: CE-Population
In der CE-Population sind per Definition keine Patienten mit einem Nicht Determinierbaren Ergebnis enthalten.
CE: Klinisch Evaluierbar; IAI: Intraabdominelle Infektion; TOC: Test-Of-Cure.

Innerhalb der CE-Population zur TOC-Visite wurden 12 Patienten (7,3 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 12 Patienten (7,0 %) im Meropenem-Arm als nicht geheilt gewertet. Von den 12 Patienten im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm erhielten 6 Patienten eine zusätzliche antibiotische Therapie zur Behandlung der

komplizierten IAI vor der TOC-Visite, 3 Patienten benötigten aufgrund einer persistierenden oder wiederkehrenden Infektion im Abdomen eine chirurgische Intervention und 3 Patienten zeigten eine postoperative Wundinfektion. Von den 12 als nicht geheilt gewerteten Patienten im Meropenem-Arm wurden 3 Patienten als Nicht Determinierbar gewertet, 4 Patienten erhielten eine zusätzliche antibiotische Therapie zur Behandlung der komplizierten IAI, 4 Patienten benötigten aufgrund einer persistierenden oder wiederkehrenden Infektion im Abdomen eine chirurgische Intervention, 2 Patienten zeigten eine postoperative Wundinfektion und 1 Patient verstarb aufgrund der komplizierten IAI.

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite aus Studie PN003 (ITT-Population)

Studie: PN003 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)		Patienten mit Ereignis N ^b n (%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Nachhaltige Heilung	209	166 (79,4)	203	174 (85,7)	0,93 [0,85; 1,01]	0,095

a: Datenschnitt: 27. November 2013
b: Anzahl an Patienten: ITT-Population
c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Region und primärer Infektionsstelle
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode

Patienten, welche bereits zur EOT Visite einen Misserfolg hatten wurden auch zur TOC Visite als Misserfolg gewertet
DAO Ansatz: Patienten mit fehlender Kultur und einem Misserfolg beim klinischen Ansprechen bzw. Patienten bei welchen ein Misserfolg bereits zur EOT Visite vorhanden war und dieser zur TOC Visite übernommen wurde, wurden als mutmaßlicher Misserfolg gewertet
DAO: Data-As-Observed; EOT: End-of-Therapy; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; TOC: Test-Of-Cure.

Im Rahmen der Studie PN003 hatten innerhalb der ITT-Population zur LFU-Visite 166 Patienten (79,4 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 174 Patienten (85,7 %) im Meropenem-Arm eine nachhaltige Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 0,93 (95 %-KI: [0,85; 1,01]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,095$).

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite aus Studie PN003 (MITT-Population)

Studie: PN003 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)		Patienten mit Ereignis N ^b n (%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Nachhaltige Heilung	173	137 (79,2)	173	153 (88,4)	0,90 [0,82; 0,98]	0,022

a: Datenschnitt: 27. November 2013
b: Anzahl an Patienten: MITT-Population
c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Region und primärer Infektionsstelle

Studie: PN003 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol	Meropenem	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode Patienten, welche bereits zur EOT Visite einen Misserfolg hatten wurden auch zur TOC Visite als Misserfolg gewertet DAO Ansatz: Patienten mit fehlender Kultur und einem Misserfolg beim klinischen Ansprechen bzw. Patienten bei welchen ein Misserfolg bereits zur EOT Visite vorhanden war und dieser zur TOC Visite übernommen wurde, wurden als mutmaßlicher Misserfolg gewertet DAO: Data-As-Observed; EOT: End-of-Therapy; KI: Konfidenzintervall; MITT: Mikrobiologische Intention to Treat Population; TOC: Test-Of-Cure.				

Im Rahmen der Studie PN003 hatten innerhalb der MITT-Population zur LFU-Visite 137 Patienten (79,2 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 153 Patienten (88,4 %) im Meropenem-Arm eine nachhaltige Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 0,90 (95 %-KI: [0,82; 0,98]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zuungunsten von Ceftolozan/Tazobactam (p = 0,022).

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

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite aus Studie PN003 (CE-Population)

Studie: PN003 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)		Patienten mit Ereignis N ^b n (%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Nachhaltige Heilung	151	151 (100,0)	159	159 (100,0)	1,00 [-; -]	> 0,999
a: Datenschnitt: 27. November 2013 b: Anzahl an Patienten: CE-Population zur LFU Visite c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Region und primärer Infektionsstelle d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode Patienten, welche bereits zur EOT Visite einen Misserfolg hatten wurden auch zur TOC Visite als Misserfolg gewertet DAO Ansatz: Patienten mit fehlender Kultur und einem Misserfolg beim klinischen Ansprechen bzw. Patienten bei welchen ein Misserfolg bereits zur EOT Visite vorhanden war und dieser zur TOC Visite übernommen wurde, wurden als mutmaßlicher Misserfolg gewertet CE: Klinisch Evaluierbar; DAO: Data-As-Observed; EOT: End-of-Therapy; KI: Konfidenzintervall; LFU: Late-Follow-Up; TOC: Test-Of-Cure.						

Im Rahmen der Studie PN003 hatten innerhalb der CE-Population zur LFU-Visite alle Patienten in beiden Therapiearmen eine nachhaltige Heilung erreicht (Peto-Odds Ratio: 1,00; 95 %-KI: [-; -]; p > 0,999).

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Hauptanalyse

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

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (ITT-Population) und PN003 (ITT-Population)

Studie: PN003 und PN012 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis n (%)		Patienten mit Ereignis n (%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Heilung	N ^b 236	187 (79,2)	N ^b 221	190 (86,0)	0,92 [0,85; 1,00]	0,063

a: Datenschnitt: 19. May 2011 (PN012), 27. November 2013 (PN003)
b: Anzahl an Patienten: ITT-Population
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Protokoll
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode
ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall.

Im Rahmen der Meta-Analyse hatten innerhalb der ITT-Population zur TOC-Visite 187 Patienten (79,2 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 190 Patienten (86,0 %) im Meropenem-Arm eine Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 0,92 (95 %-KI: [0,85; 1,00]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,063$).

Tabelle 4-55: Darstellung der Gründe warum ein Patient beim klinischen Ansprechen zur TOC-Visite als nicht geheilt gezählt wurde (PN012 [ITT-Population] und PN003 [ITT-Population])

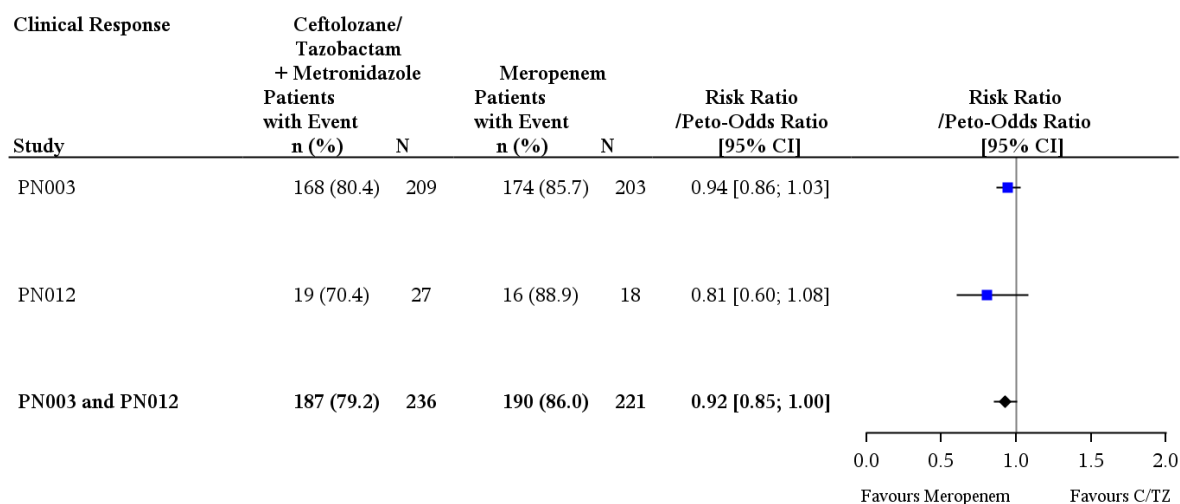
Studie: PN003 und PN012 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
Kategorie	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol N ^b = 236	Meropenem N ^b = 221
Gründe für das Nicht-Ansprechen		
Misserfolg	50 (21,2)	31 (14,0)
Tod aufgrund einer IAI	0 (0,0)	1 (0,5)
Anhaltende/wiederkehrende Infektion	5 (2,1)	4 (1,8)
Postoperative Wundinfektion	4 (1,7)	4 (1,8)
Behandlung mit zusätzlichen Antibiotika	8 (3,4)	5 (2,3)
Nicht Determinierbar	33 (14,0)	17 (7,7)

a: Datenschnitt: 19. May 2011 (PN012), 27. November 2013 (PN003)
b: Anzahl an Patienten: ITT-Population
Patienten mit fehlenden Gründen für einen Misserfolg wurden als "Nicht Determinierbar" gewertet
IAI: Intraabdominale Infektion; ITT: Intention to Treat.

Innerhalb der ITT-Population zur TOC-Visite wurden 50 Patienten (21,2 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 31 Patienten (14,0 %) im Meropenem-Arm

als nicht geheilt gewertet. Von den 50 Patienten im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm wurden 33 Patienten als Nicht Determinierbar gewertet, 8 Patienten erhielten eine zusätzliche antibiotische Therapie zur Behandlung der komplizierten IAI, 5 Patienten hatten eine persistierende oder wiederkehrend Infektion und 4 Patienten zeigten eine postoperative Wundinfektion. Von den 31 als nicht geheilt gewerteten Patienten im Meropenem-Arm wurden 17 Patienten als Nicht Determinierbar gewertet, 5 Patienten erhielten eine zusätzliche antibiotische Therapie zur Behandlung der komplizierten IAI, 4 Patienten hatten eine persistierende oder wiederkehrende Infektion im Abdomen, 4 Patienten zeigten eine postoperative Wundinfektion und 1 Patient verstarb aufgrund der komplizierten IAI.

Es lag kein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien PN012 und PN003 hinsichtlich des Behandlungseffekts auf das klinische Ansprechen vor ($p = 0,355$)(Abbildung 7).



Test for overall effect on PN003 and PN012, p-value: 0.063

Heterogeneity test, p-value: 0.355

Database Lock Date: 19May2011 (P012), 27Nov2013 (P003)

Abbildung 7: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zu TOC aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (ITT-Population) und PN003 (ITT-Population)

Nebenanalysen

Klinisches Ansprechen zur Test-of-Cure-Visite (modifizierte, Mikrobiologische Intention to Treat Population/Mikrobiologische Intention to Treat Population)

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (mMITT-Population) und PN003 (MITT-Population)

Studie: PN003 und PN012 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)		Patienten mit Ereignis N ^b n (%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Heilung	194	152 (78,4)	186	165 (88,7)	0,88 [0,81; 0,97]	0,007

Studie: PN003 und PN012 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol	Meropenem	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
a: Datenschnitt: 19. May 2011 (PN012), 27. November 2013 (PN003) b: Anzahl an Patienten: MITT (PN003) / mMITT (PN012) Population c: Berechnung des Peto-Odds Ratio statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Protokoll d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode KI: Konfidenzintervall; MITT: Mikrobiologische Intention to Treat Population; mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention-to-Treat Population.				

Im Rahmen der Meta-Analyse der Studie PN012 (mMITT-Population) und der Studie PN003 (MITT-Population) hatten zur TOC-Visite 152 Patienten (78,4 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 165 Patienten (88,7 %) im Meropenem-Arm eine Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 0,88 (95 %-KI: [0,81; 0,97]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zuungunsten von Ceftolozan/Tazobactam (p = 0,007).

Tabelle 4-57: Darstellung der Gründe warum ein Patient beim klinischen Ansprechen zur TOC-Visite als nicht geheilt gezählt wurde (PN012 [mMITT-Population] und PN003 [MITT-Population])

Studie: PN003 und PN012 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
Kategorie	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol N ^b = 194	Meropenem N ^b = 186
Gründe für das Nicht-Ansprechen		
Misserfolg	42 (21,6)	21 (11,3)
Tod aufgrund einer IAI	0 (0,0)	1 (0,5)
Anhaltende/wiederkehrende Infektion	5 (2,6)	4 (2,2)
Postoperative Wundinfektion	4 (2,1)	2 (1,1)
Behandlung mit zusätzlichen Antibiotika	7 (3,6)	5 (2,7)
Nicht Determinierbar	26 (13,4)	9 (4,8)
a: Datenschnitt: 19. May 2011 (PN012), 27. November 2013 (PN003) b: Anzahl an Patienten: MITT (PN003) / mMITT (PN012) Population Patienten mit fehlenden Gründen für einen Misserfolg wurden als "Nicht Determinierbar" gewertet IAI: Intraabdominale Infektion; MITT: Mikrobiologische Intention to Treat Population; mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention-to-Treat Population.		

Innerhalb der der Meta-Analyse der Studie PN012 (mMITT-Population) und der Studie PN003 (MITT-Population) zur TOC-Visite wurden 42 Patienten (21,6 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 21 Patienten (11,3 %) im Meropenem-Arm als nicht geheilt gewertet. Von den 42 Patienten im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm wurden 26 Patienten als Nicht Determinierbar gewertet, 7 Patienten erhielten eine zusätzliche antibiotische Therapie zur Behandlung der komplizierten IAI, 5 Patienten hatten eine persistierende oder wiederkehrende Infektion im Abdomen und 4 Patienten zeigten eine postoperative Wundinfektion. Von den 21 als nicht geheilt gewerteten Patienten im Meropenem-Arm wurden 9 Patienten als Nicht Determinierbar gewertet, 5 Patienten erhielten eine zusätzliche antibiotische Therapie zur Behandlung der komplizierten IAI, 4 Patienten hatten eine persistierende oder wiederkehrende Infektion, 2 Patienten zeigten eine postoperative Wundinfektion und 1 Patient verstarb aufgrund der komplizierten IAI.

Es lag kein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien PN012 und PN003 hinsichtlich des Behandlungseffekts auf das klinische Ansprechen vor ($p = 0,623$)(Abbildung 8).

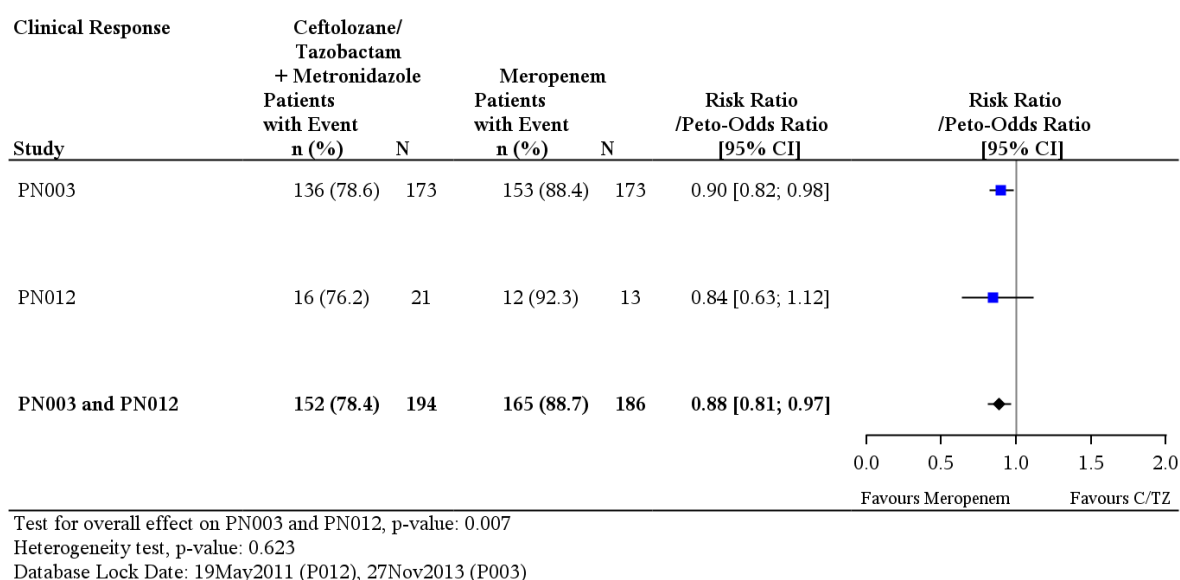


Abbildung 8: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Klinisches Ansprechen aus der Meta-Analyse zu TOC der Studien PN012 (mMITT-Population) und PN003 (MITT-Population)

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

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (CE-Population) und PN003 (CE-Population)

Studie: PN003 und PN012 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis n (%)		Patienten mit Ereignis n (%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Heilung	N ^b 186	171 (91,9)	N ^b 187	174 (93,0)	0,99 [0,93; 1,05]	0,711

a: Datenschnitt: 19. May 2011 (PN012), 27. November 2013 (PN003)
b: Anzahl an Patienten: CE-Population
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Protokoll
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode
CE: Klinisch Evaluierbar; KI: Konfidenzintervall.

Im Rahmen der Meta-Analyse hatten innerhalb der CE-Population zur TOC-Visite 171 Patienten (91,9 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 174 Patienten (93,0 %) im Meropenem-Arm eine Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 0,99 (95 %-KI: [0,93; 1,05]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,711$).

Tabelle 4-59: Darstellung der Gründe warum ein Patient beim klinischen Ansprechen zur TOC-Visite als nicht geheilt gezählt wurde (PN012 [CE-Population] und PN003 [CE-Population])

Studie: PN003 und PN012 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
Kategorie	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol N ^b = 186	Meropenem N ^b = 187
Gründe für das Nicht-Ansprechen		
Misserfolg	15 (8,1)	13 (7,0)
Tod aufgrund einer IAI	0 (0,0)	1 (0,5)
Anhaltende/wiederkehrende Infektion	4 (2,2)	4 (2,1)
Postoperative Wundinfektion	4 (2,2)	4 (2,1)
Behandlung mit zusätzlichen Antibiotika	7 (3,8)	4 (2,1)

a: Datenschnitt: 19. May 2011 (PN012), 27. November 2013 (PN003)
b: Anzahl an Patienten: CE-Population
Kein "Nicht Determinierbar" in der CE-Population
CE: Klinisch Evaluierbar; IAI: Intraabdominale Infektion.

Innerhalb der CE-Population zur TOC-Visite wurden 15 Patienten (8,1 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 13 Patienten (7,0 %) im Meropenem-Arm als nicht geheilt gewertet. Von den 15 Patienten im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm erhielten 7 Patienten eine zusätzliche antibiotische Therapie, 4 Patienten hatten eine persistierende oder wiederkehrende Infektion und 4 Patienten zeigten eine postoperative Wundinfektion. Von den 13 als nicht geheilt gewerteten Patienten im Meropenem-Arm wurden 4 Patienten als Nicht Determinierbar gewertet, 4 Patienten erhielten eine zusätzliche antibiotische Therapie, 4 Patienten hatten eine persistierende oder wiederkehrende Infektion,

4 Patienten zeigten eine postoperative Wundinfektion und 1 Patient verstarb aufgrund der komplizierten IAI.

Es lag kein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien PN012 und PN003 hinsichtlich des Behandlungseffekts auf das klinische Ansprechen vor ($p = 0,522$)(Abbildung 9).

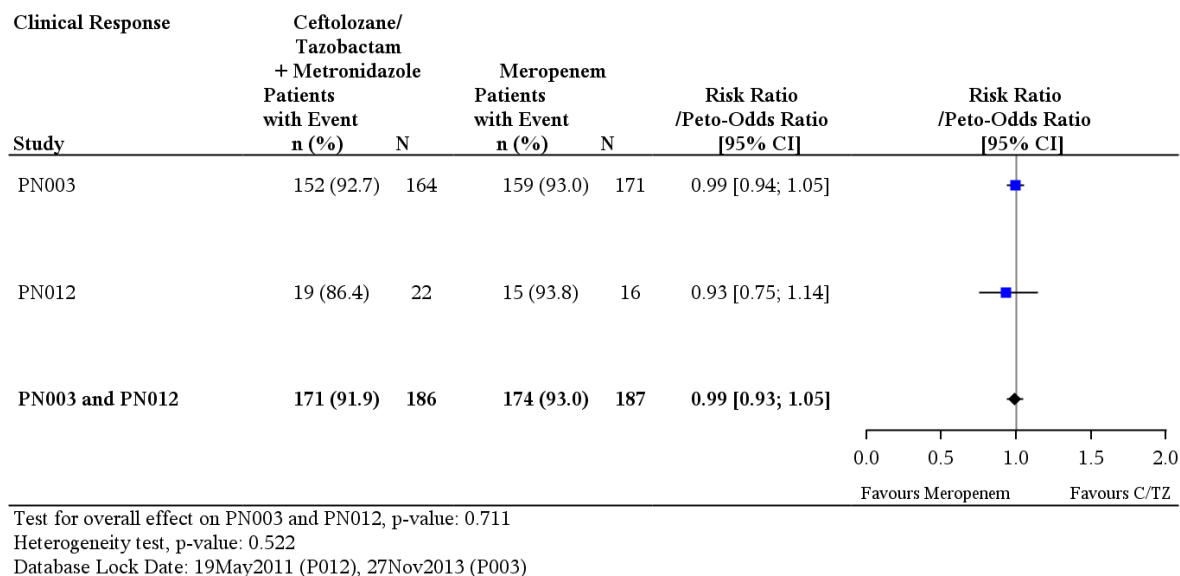


Abbildung 9: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zu TOC aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (CE-Population) und PN003 (CE-Population)

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

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (ITT-Population) und PN003 (ITT-Population)

Studie: PN003 und PN012 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Nachhaltige Heilung	236	183 (77,5)	221	189 (85,5)	0,91 [0,84; 0,99]	0,035

a: Datenschnitt: 19. May 2011 (PN012), 27. November 2013 (PN003)
b: Anzahl an Patienten: ITT-Population
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Protokoll
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode
ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall.

Im Rahmen der Meta-Analyse hatten innerhalb der ITT-Population zur Zeitpunkt LFU-Visite 183 Patienten (77,5 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 189 Patienten (85,5 %) im Meropenem-Arm eine nachhaltige Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 0,91 (95 %-KI: [0,84; 0,99]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zuungunsten von Ceftolozan/Tazobactam ($p = 0,035$).

Es lag kein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien PN012 und PN003 hinsichtlich des Behandlungseffekts auf das klinische Ansprechen vor ($p = 0,421$)(Abbildung 10).

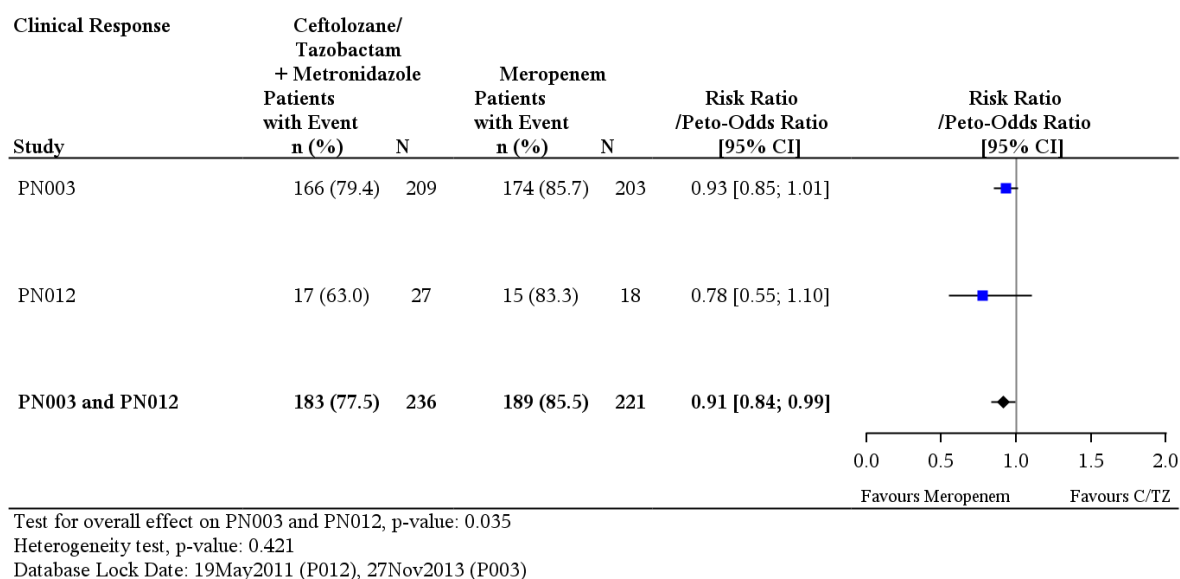


Abbildung 10: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zu LFU aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (ITT-Population) und PN003 (ITT-Population)

Klinisches Ansprechen zur Late-Follow-up-Visite (modifizierte, Mikrobiologische Intention to Treat Population/Mikrobiologische Intention to Treat Population)

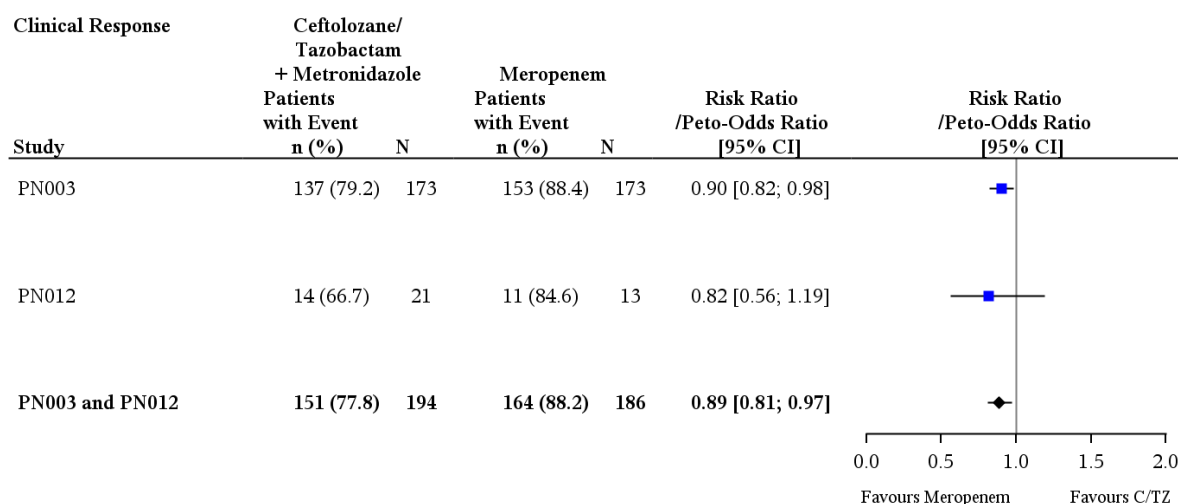
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (mMITT-Population) und PN003 (MITT-Population)

Studie: PN003 und PN012 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)		Patienten mit Ereignis N ^b n (%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Nachhaltige Heilung	194	151 (77,8)	186	164 (88,2)	0,89 [0,81; 0,97]	0,010

a: Datenschnitt: 19. May 2011 (PN012), 27. November 2013 (PN003)
b: Anzahl an Patienten: MITT (PN003) / mMITT (PN012) Population
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Protokoll
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode
KI: Konfidenzintervall; MITT: Mikrobiologische Intention to Treat Population; mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention-to-Treat Population.

Im Rahmen der Meta-Analyse der Studie PN012 (mMITT-Population) und der Studie PN003 (MITT-Population) zur LFU-Visite 151 Patienten (77,8 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 164 Patienten (88,2 %) im Meropenem-Arm eine nachhaltige Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 0,89 (95 %-KI: [0,81; 0,97]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zuungunsten von Ceftolozan/Tazobactam ($p = 0,010$).

Es lag kein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien PN012 und PN003 hinsichtlich des Behandlungseffekts auf das klinische Ansprechen vor ($p = 0,741$)(Abbildung 11).



Test for overall effect on PN003 and PN012, p-value: 0.010

Heterogeneity test, p-value: 0.741

Database Lock Date: 19May2011 (P012), 27Nov2013 (P003)

Abbildung 11: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zu LFU aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (mMITT-Population) und PN003 (ITT-Population)

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

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (CE-Population) und PN003 (CE-Population)

Studie: PN003 und PN012 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Nachhaltige Heilung	170	168 (98,8)	174	173 (99,4)	0,63 [0,06; 6,59]	0,698

a: Datenschnitt: 19. May 2011 (PN012), 27. November 2013 (PN003)

b: Anzahl an Patienten: CE-Population zur LFU Visite

c: Berechnung des Peto-Odds Ratio statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Protokoll

d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode

CE: Klinisch Evaluierbar; KI: Konfidenzintervall; LFU: Late-Follow-Up.

Im Rahmen der Meta-Analyse hatten innerhalb der CE-Population zur LFU-Visite 168 Patienten (98,8 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 173 Patienten (99,4 %) im Meropenem-Arm eine nachhaltige Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 0,63 (95 %-KI: [0,06; 6,59]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,698$).

Es lag kein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien PN012 und PN003 hinsichtlich des Behandlungseffekts auf das klinische Ansprechen vor ($p = 0,906$)(Abbildung 12).

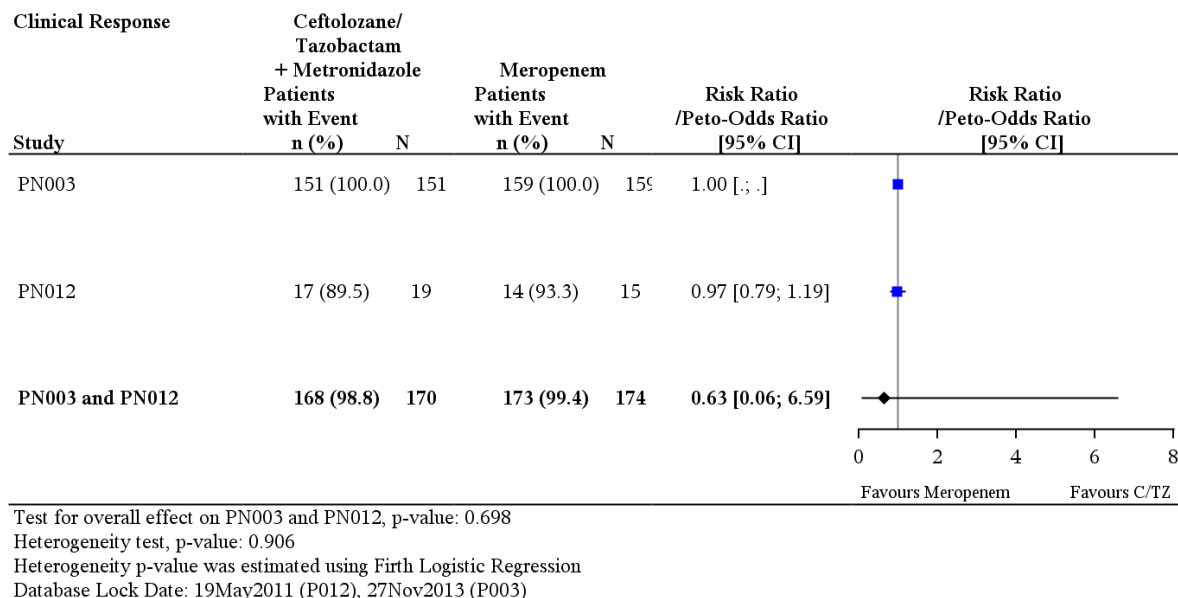


Abbildung 12: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Klinisches Ansprechen zu LFU aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (CE-Population) und PN003 (CE-Population)

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

4.3.1.3.1.3 Mikrobiologisches Ansprechen – RCT

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunkts Mikrobiologisches Ansprechen

Studie	Operationalisierung
PN012	Das mikrobiologische Gesamtansprechen eines Patienten wird in die drei Kategorien Mikrobiologische Heilung oder Mutmaßliche Heilung, Mikrobiologischer Misserfolg oder Mutmaßlicher Misserfolg und Nicht Determinierbar eingeteilt. <u>Mikrobiologische Heilung oder Mutmaßliche Heilung:</u> • Patienten gelten als geheilt oder mutmaßlich geheilt, wenn alle Baseline-Erreger zur TOC-Visite als eliminiert/mutmaßlich eliminiert gelten. ○ Eradikation: Abwesenheit des Baseline-Erregers in einer Probe des ursprünglichen Infektionsortes (Entnahme der Probe während oder nach der letzten Studienmedikation) zur TOC-Visite ○ Mutmaßliche Eradikation: Fehlende Kultur in einem Patienten mit klinischer Heilung <u>Mikrobiologischer Misserfolg oder Mutmaßlicher Misserfolg:</u> • Ein Patient hat einen mikrobiologischen Misserfolg oder mutmaßlichen Misserfolg, sobald ein Baseline-Erreger als persistent bzw. mutmaßlich persistent oder persistent mit einer erworbenen Resistenz gilt. ○ Persistenz: Anwesenheit des Baseline-Erregers in einer Probe des ursprünglichen Infektionsortes (Entnahme der Probe während oder nach der letzten Studienmedikation) zur TOC-Visite ○ Persistenz mit Resistenzwerb Anwesenheit des Baseline-Erregers in einer Probe des ursprünglichen Infektionsortes (Entnahme der Probe während oder nach der letzten Studienmedikation) zur TOC-Visite. Der vor Behandlungsbeginn gegenüber der Studienmedikation empfindliche Baseline-Erreger war nach der Behandlung resistent gegenüber der Studienmedikation ○ Mutmaßliche Persistenz: Fehlende Kultur in einem Patienten mit klinischem Misserfolg <u>Nicht Determinierbar:</u> • Der Erfolg kann nicht determiniert werden, wenn von einem Patienten mit nicht determinierbarem klinischen Ansprechen kein intraabdominelles Material für eine Kultur (Entnahme der Probe während oder nach der letzten Studienmedikation) zur TOC-Visite vorliegt In den folgenden Auswertungen für das mikrobiologische Ansprechen zur TOC-Visite wurde die Anzahl der Patienten mit einer Mikrobiologische Heilung oder Mutmaßliche Heilung im Vergleich zu den Patienten ohne Mikrobiologische Heilung oder Mutmaßliche Heilung (Mikrobiologischer Misserfolg oder Mutmaßlicher Misserfolg, Nicht Determinierbar) verglichen. Hauptanalyse • Mikrobiologisches Ansprechen pro Patient zur TOC-Visite (mMITT-Population) Nebenanalyse

Studie	Operationalisierung
	• Mikrobiologisches Ansprechen pro Patient zur TOC-Visite (ME-Population)
PN003	Das mikrobiologische Gesamtansprechen eines Patienten wird in die drei Kategorien Mikrobiologische Heilung oder Mutmaßliche Heilung, Mikrobiologischer Misserfolg oder Mutmaßlicher Misserfolg und Nicht Determinierbar eingeteilt. <u>Mikrobiologische Heilung oder Mutmaßliche Heilung:</u> • Patienten gelten als geheilt oder mutmaßlich geheilt, wenn alle Baseline-Erreger zur TOC-Visite als eliminiert/mutmaßlich eliminiert gelten. ○ Eradikation: Abwesenheit des Baseline-Erregers in einer Probe des ursprünglichen Infektionsortes zur TOC-Visite ○ Mutmaßliche Eradikation: Fehlende Kultur in einem Patienten mit klinischer Heilung <u>Mikrobiologischer Misserfolg oder Mutmaßlicher Misserfolg:</u> • Ein Patient hat einen mikrobiologischen Misserfolg oder mutmaßlichen Misserfolg, sobald ein Baseline-Erreger als persistent, bzw. mutmaßlich persistent oder persistent mit einer erworbenen Resistenz. ○ Persistenz: Anwesenheit des Baseline-Erregers in einer Probe des ursprünglichen Infektionsortes oder einer Operationswunde zur TOC-Visite (Kulturen aus Drainagen sind nicht geeignet) ○ Persistenz mit Resistenzwerb Anwesenheit des Baseline-Erregers in einer Probe des ursprünglichen Infektionsortes oder einer Operationswunde zur TOC-Visite (Kulturen aus Drainagen sind nicht geeignet). Der vor Behandlungsbeginn empfindliche Baseline-Erreger war nach der Behandlung resistent gegenüber der Studienmedikation ○ Mutmaßliche Persistenz: Fehlende Kultur in einem Patienten mit klinischem Misserfolg <u>Nicht Determinierbar:</u> • Der Erfolg kann nicht determiniert werden, wenn von einem Patienten mit nicht determinierbarem klinischen Ansprechverhalten kein intraabdominelles Material für eine Kultur zwischen behandlungsende und TOC-Visite vorliegt. In den folgenden Auswertungen für das Mikrobiologische Ansprechen zur TOC-Visite wurde die Anzahl der Patienten mit einer Mikrobiologische Heilung oder Mutmaßliche Heilung im Vergleich zu den Patienten ohne Mikrobiologische Heilung oder Mutmaßliche Heilung (Mikrobiologischer Misserfolg oder Mutmaßlicher Misserfolg, Nicht Determinierbar) verglichen. Hauptanalyse • Mikrobiologisches Ansprechen zur TOC-Visite (MITT-Population) Nebenanalyse • Mikrobiologisches Ansprechen zur TOC-Visite (ME Population)
	ME: Mikrobiologisch Evaluierbar; MITT: Mikrobiologische Intention to Treat Population (PN003); mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention to Treat Population; TOC: Test-of-Cure

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

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

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mikrobiologisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PN012	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
PN003	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie PN012

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnte kein Hinweis für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts beobachtet werden.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2) wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Studie PN003

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnte kein Hinweis für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts beobachtet werden.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2) wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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

Studie PN012

Hauptanalyse

Mikrobiologisches Ansprechen zur Test-of-Cure-Visite (modifizierte, Mikrobiologische Intention to Treat Population)

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Mikrobiologisches Ansprechen zur TOC-Visite aus Studie PN012 (mMITT-Population)

Studie: PN012 IAI ^a	Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis n (%)		Patienten mit Ereignis n (%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Mikrobiologische Ansprechen	21	18 (85,7)	13	12 (92,3)	0,94 [0,74; 1,19]	0,616
a: Datenschnitt: 19. Mai 2011 b: Anzahl an Patienten: mMITT-Population c: Berechnung des Peto-Odds Ratio statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach primärer Infektionsstelle d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode Heilung=Mikrobiologische Eradikation pro Erreger für alle Baseline Erreger Mikrobiologische Heilung umfasst "Eradikation" und "Mutmaßliche Eradikation" IAI: Intraabdominelle Infektion; KI: Konfidenzintervall; mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention-to-Treat Population.						

Im Rahmen der Studie PN012 hatten innerhalb der mMITT-Population zur TOC-Visite 18 Patienten (85,7 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 12 Patienten (92,3 %) im Meropenem-Arm eine mikrobiologische Heilung oder mutmaßliche Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 0,94 (95 %-KI: [0,74; 1,19]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,616$).

Nebenanalyse**Mikrobiologisches Ansprechen zur Test-of-Cure-Visite (Mikrobiologisch Evaluierbare Population)**

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Mikrobiologisches Ansprechen pro Patient zur TOC-Visite aus Studie PN012 (ME-Population)

Studie: PN012 IAI ^a	Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Mikrobiologische Ansprechen	16	14 (87,5)	12	11 (91,7)	0,97 [0,75; 1,25]	0,796
a: Datenschnitt: 19. Mai 2011 b: Anzahl an Patienten: ME-Population c: Berechnung des Peto-Odds Ratio statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach primärer Infektionsstelle d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde auf Basis der Ergebnisse des RR/Peto OR berechnet Heilung=Mikrobiologische Eradikation pro Erreger für alle Baseline Erreger Mikrobiologische Heilung umfasst "Eradikation" und "Mutmaßliche Eradikation" IAI: Intraabdominale Infektion; KI: Konfidenzintervall; ME: Mikrobiologisch Evaluierbar.						

Im Rahmen der Studie PN012 hatten innerhalb der ME-Population zur TOC-Visite 14 Patienten (87,5 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 11 Patienten (91,7 %) im Meropenem-Arm eine mikrobiologische Heilung oder mutmaßliche Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 0,97 (95 %-KI: [0,75; 1,25]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,796$).

Studie PN003**Hauptanalyse***Mikrobiologisches Ansprechen zur Test-of-Cure-Visite (Mikrobiologische Intention to Treat Population)*

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Mikrobiologisches Ansprechen zur TOC-Visite aus Studie PN003 (MITT-Population)

Studie: PN003 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis n (%)		Patienten mit Ereignis n (%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Mikrobiologische Ansprechen	N ^b 173	145 (83,8)	N ^b 173	155 (89,6)	0,94 [0,87; 1,02]	0,118

a: Datenschnitt: 27. November 2013
b: Anzahl an Patienten: MITT-Population
c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Region und primärer Infektionsstelle
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode
Heilung=Mikrobiologische Eradikation pro Patient für alle Baseline Erreger
Mikrobiologische Heilung umfasst "Eradikation" und "Mutmaßliche Eradikation"
KI: Konfidenzintervall; MITT: Mikrobiologische Intention to Treat Population.

Im Rahmen der Studie PN003 hatten innerhalb der MITT-Population zur TOC-Visite 145 Patienten (83,8 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 155 Patienten (89,6 %) im Meropenem-Arm eine mikrobiologische Heilung oder mutmaßliche Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 0,94 (95 %-KI: [0,87; 1,02]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,118$).

Nebenanalyse*Mikrobiologisches Ansprechen zur Test-of-Cure-Visite (Mikrobiologisch Evaluierbare Population)*

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Mikrobiologisches Ansprechen zur TOC-Visite aus Studie PN003 (ME-Population)

Studie: PN003 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis n (%)		Patienten mit Ereignis n (%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Mikrobiologische Ansprechen	N ^b 124	120 (96,8)	N ^b 139	132 (95,0)	1,02 [0,97; 1,07]	0,474

a: Datenschnitt: 27. November 2013
b: Anzahl an Patienten: ME-Population
c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Region und primärer Infektionsstelle
d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde auf Basis der Ergebnisse des RR/Peto OR berechnet
Heilung=Mikrobiologische Eradikation pro Patient für alle Baseline Erreger
Mikrobiologische Heilung umfasst "Eradikation" und "Mutmaßliche Eradikation"

Studie: PN003 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol	Meropenem	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem
	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI] p-Wert ^d
KI: Konfidenzintervall; ME: Mikrobiologisch Evaluierbar.			

Im Rahmen der Studie PN003 hatten innerhalb der ME-Population zur TOC-Visite 120 Patienten (96,8 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 132 Patienten (95,0 %) im Meropenem-Arm eine mikrobiologische Heilung oder mutmaßliche Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 1,02 (95 %-KI: [0,97; 1,07]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p = 0,474).

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

Hauptanalyse

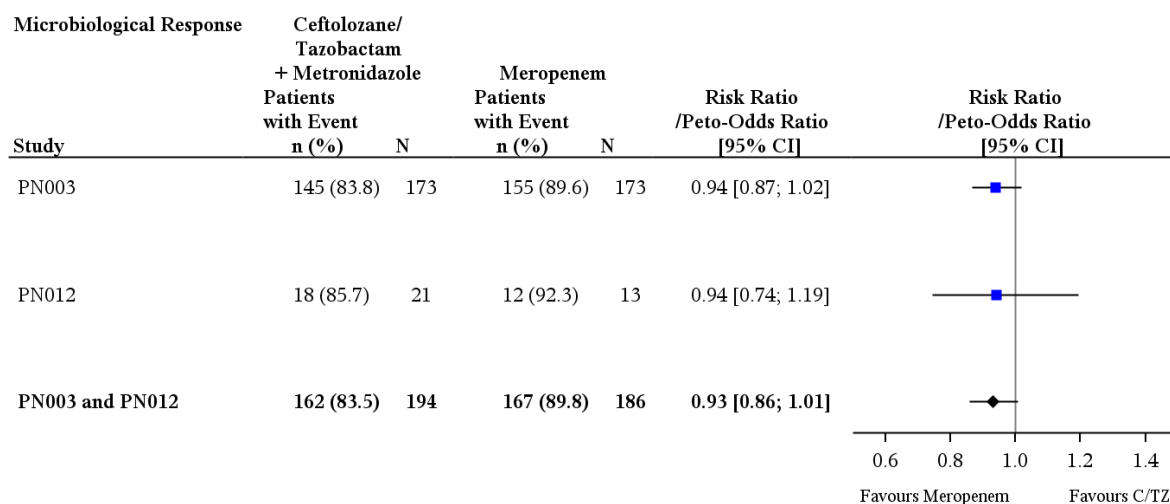
Mikrobiologisches Ansprechen zur Test-of-Cure-Visite (modifizierte, Mikrobiologische Intention to Treat Population/Mikrobiologische Intention to Treat Population)

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Mikrobiologisches Ansprechen zur TOC-Visite aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (mMITT-Population) und PN003 (MITT-Population)

Studie: PN003 und PN012 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)		Patienten mit Ereignis N ^b n (%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Mikrobiologisches Ansprechen pro Patient	194	162 (83,5)	186	167 (89,8)	0,93 [0,86; 1,01]	0,069
a: Datenschnitt: 19. May 2011 (PN012), 27. November 2013 (PN003) b: Anzahl an Patienten: MITT (PN003) / mMITT (PN012) Population c: Berechnung des Peto-Odds Ratio statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Protokoll d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode Heilung=Mikrobiologische Eradikation pro Erreger für alle Baseline Erreger Mikrobiologische Heilung umfasst "Eradikation" und "Mutmaßliche Eradikation" KI: Konfidenzintervall; MITT: Mikrobiologische Intention to Treat Population; mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention-to-Treat Population.						

Im Rahmen der Meta-Analyse der Studie PN012 (mMITT-Population) und der Studie PN003 (MITT-Population) hatten zur TOC-Visite 162 Patienten (83,5 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 167 Patienten (89,8 %) im Meropenem-Arm eine mikrobiologische Heilung oder mutmaßliche Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 0,93 (95 %-KI: [0,86; 1,01]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,069$).

Es lag kein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien PN012 und PN003 hinsichtlich des Behandlungseffekts auf das mikrobiologische Ansprechen vor ($p = 0,910$) (Abbildung 13).



Test for overall effect on PN003 and PN012, p-value: 0.069

Heterogeneity test, p-value: 0.910

Database Lock Date: 19May2011 (P012), 27Nov2013 (P003)

Abbildung 13: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Mikrobiologisches Ansprechen zu TOC aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (mMITT-Population) und PN003 (MITT-Population)

Nebenanalyse

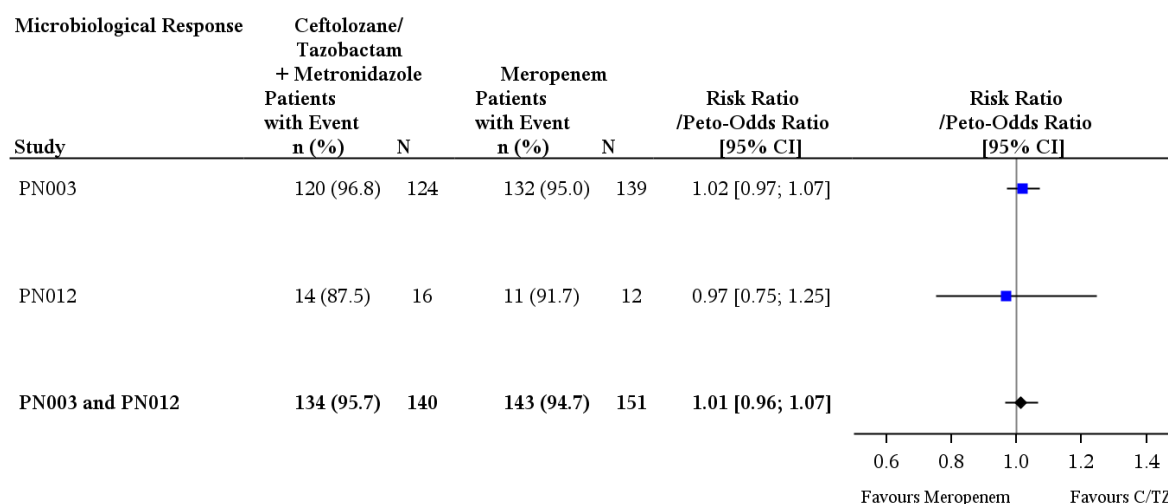
Mikrobiologisches Ansprechen zur Test-of-Cure-Visite (Mikrobiologisch Evaluierbare Population)

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Mikrobiologisches Ansprechen zur TOC-Visite aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (ME-Population) und PN003 (ME-Population)

Studie: PN003 und PN012 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Mikrobiologisches Ansprechen pro Patient	140	134 (95,7)	151	143 (94,7)	1,01 [0,96; 1,07]	0,614
a: Datenschnitt: 19. May 2011 (PN012), 27. November 2013 (PN003) b: Anzahl an Patienten: ME-Population c: Berechnung des Peto-Odds Ratio statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Protokoll d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode Heilung=Mikrobiologische Eradikation pro Erreger für alle Baseline Erreger Mikrobiologische Heilung umfasst "Eradikation" und "Mutmaßliche Eradikation" KI: Konfidenzintervall; ME: Mikrobiologisch Evaluierbar.						

Im Rahmen der Meta-Analyse hatten innerhalb der ME-Population zur TOC-Visite 134 Patienten (95,7 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 143 Patienten (94,7 %) im Meropenem-Arm eine mikrobiologische Heilung oder mutmaßliche Heilung erreicht. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 1,01 (95 %-KI: [0,96; 1,07]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,614$).

Es lag kein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien PN012 und PN003 hinsichtlich des Behandlungseffekts auf das mikrobiologische Ansprechen vor ($p = 0,524$)(Abbildung 14).



Test for overall effect on PN003 and PN012, p-value: 0.614

Heterogeneity test, p-value: 0.524

Database Lock Date: 19May2011 (P012), 27Nov2013 (P003)

Abbildung 14: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Mikrobiologisches Ansprechen aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (ME-Population) und PN003 (ME-Population)

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

4.3.1.3.1.4 Superinfektion – RCT

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

Tabelle 4-71: Operationalisierung des Endpunkts Superinfektion

Studie	Operationalisierung
PN012	Die auftretende Infektion wird als Superinfektion eingestuft, wenn während der Behandlung mit der Studienmedikation aus einer intraabdominellen Probe eines Patienten ein Erreger isoliert wurde, welcher nicht dem ursprünglichen Baseline-Erreger des Patienten entsprach. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der mMITT-Population und beziehen sich auf den Behandlungszeitraum.
PN003	Die auftretende Infektion wird als Superinfektion eingestuft, wenn während der Behandlung mit der Studienmedikation aus einer intraabdominellen Probe eines Patienten mit Infektionsanzeichen oder -symptomen ein Erreger isoliert wurde, welcher nicht dem ursprünglichen Baseline-Erreger des Patienten entsprach. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der MITT-Population und beziehen sich auf den Behandlungszeitraum.
MITT: Mikrobiologische Intention to Treat Population (PN003); mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention to Treat Population	

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

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

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Superinfektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PN012	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
PN003	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie PN012

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnte kein Hinweis für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts beobachtet werden.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2) wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Studie PN003

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnte kein Hinweis für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts beobachtet werden.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2) wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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

Studie PN012***Superinfektion (modifizierte, Mikrobiologische Intention to Treat Population)***

Im Rahmen der Studie PN012 hatte innerhalb der mMITT-Population kein Patient (0,0 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und kein Patient (0,0 %) im Meropenem-Arm eine Superinfektion.

Studie PN003***Superinfektion (Mikrobiologische Intention to Treat Population)***

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Superinfektion aus Studie PN003 (MITT-Population)

Studie: PN003 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)		Patienten mit Ereignis N ^b n (%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Superinfektion	173	6 (3,5)	173	7 (4,0)	0,77 [0,26; 2,31]	0,644

a: Datenschnitt: 27. November 2013

b: Anzahl an Patienten: MITT-Population

c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Region und primärer Infektionsstelle

d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode

Superinfektion=Von einem Patienten, der während der Einnahme der Studienmedikation Symptome aufweist, wird aus einer intraabdominellen Kultur ein Erreger isoliert, welcher nicht zu den Baseline Erregern zu zählen ist.

KI: Konfidenzintervall; MITT: Mikrobiologische Intention to Treat Population.

Im Rahmen der Studie PN003 hatten innerhalb der MITT-Population 6 Patienten (3,5 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 7 Patienten (4,0 %) im Meropenem-Arm eine Superinfektion. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 0,77 (95 %-KI: [0,26; 2,31]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,644$).

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

Superinfektion (modifizierte, Mikrobiologische Intention to Treat Population/Mikrobiologische Intention to Treat Population)

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Superinfektion aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (mMITT-Population) und PN003 (MITT-Population)

Studie: PN003 und PN012 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c	p-Wert ^d
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	[95 %-KI]	
Superinfektion	194	6 (3,1)	186	7 (3,8)	0,86 [0,29; 2,50]	0,778

a: Datenschnitt: 19. May 2011 (PN012), 27. November 2013 (PN003)
b: Anzahl an Patienten: MITT (PN003) / mMITT (PN012) Population
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Protokoll
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode
Superinfektion=Von einem Patienten, der während der Einnahme der Studienmedikation Symptome aufweist, wird aus einer intraabdominellen Kultur ein Erreger isoliert, welcher nicht zu den Baseline Erregern zu zählen ist.
KI: Konfidenzintervall; MITT: Mikrobiologische Intention to Treat Population; mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention-to-Treat Population.

Im Rahmen der Meta-Analyse der Studie PN012 (mMITT-Population) und der Studie PN003 (MITT-Population) hatten 6 Patienten (3,1 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 7 Patienten (3,8 %) im Meropenem-Arm eine Superinfektion. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 0,86 (95 %-KI: [0,29; 2,50]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,778$).

Es lag kein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien PN012 und PN003 hinsichtlich des Behandlungseffekts auf Superinfektionen vor ($p = 0,883$) (Abbildung 15).

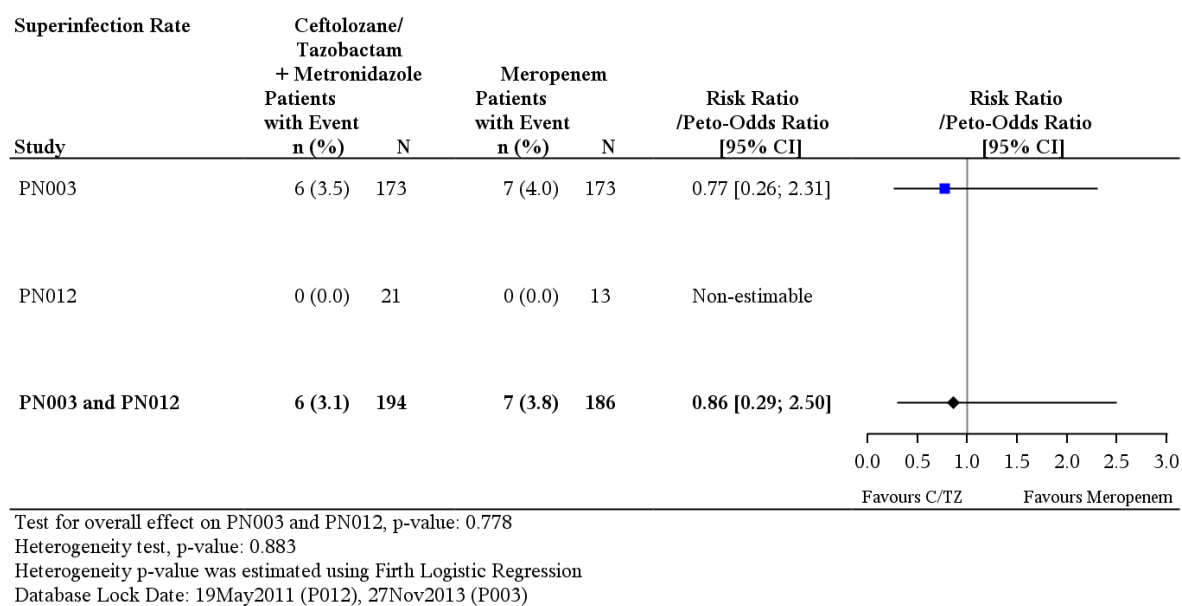


Abbildung 15: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Superinfektionen aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (mMITT-Population) und PN003 (MITT-Population)

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

4.3.1.3.1.5 Neue Infektion – RCT

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunkts Neue Infektion

Studie	Operationalisierung
PN012	Die auftretende Infektion wird als Neuinfektion eingestuft, wenn nach Abschluss der Behandlung mit der Studienmedikation aus einer intraabdominellen Probe ein Erreger isoliert wurde, welcher nicht dem ursprünglichen Baseline-Erreger des Patienten entsprach. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der mMITT-Population und beziehen sich auf den Zeitpunkt zwischen Behandlungsende und Studienende.
PN003	Die auftretende Infektion wird als Neuinfektion eingestuft, wenn nach Abschluss der Behandlung mit der Studienmedikation aus einer intraabdominellen Probe eines Patienten mit Infektionsanzeichen oder -symptomen ein Erreger isoliert wurde, welcher nicht dem ursprünglichen Baseline-Erreger des Patienten entsprach. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der MITT-Population und beziehen sich auf den Zeitpunkt zwischen Behandlungsende und Studienende.
MITT: Mikrobiologische Intention to Treat Population (PN003); mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention to Treat Population	

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

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

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Neue Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PN012	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
PN003	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie PN012

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnte kein Hinweis für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts beobachtet werden.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2) wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Studie PN003

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnte kein Hinweis für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts beobachtet werden.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2) wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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

Studie PN012**Neue Infektion (modifizierte, Mikrobiologische Intention to Treat Population)**

Im Rahmen der Studie PN012 hatte innerhalb der mMITT-Population 1 Patient (4,8 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und kein Patient (0,0 %) im Meropenem-Arm eine Neue Infektion.

Studie PN003**Neue Infektion (Mikrobiologische Intention to Treat Population)**

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt Neue Infektion aus Studie PN003 (MITT-Population)

Studie: PN003 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)		Patienten mit Ereignis N ^b n (%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Neue Infektion	173	10 (5,8)	173	1 (0,6)	5,38 [1,62; 17,93]	0,006
a: Datenschnitt: 27. November 2013 b: Anzahl an Patienten: MITT-Population c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Region und primärer Infektionsstelle d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode Neue Infektion=Von einem Patienten, der nach Abschluss der Einnahme der Studienmedikation Symptome aufweist, wird aus einer intraabdominellen Kultur ein Erreger isoliert, welcher nicht zu den Baseline Erregern zu zählen ist. KI: Konfidenzintervall; MITT: Mikrobiologische Intention to Treat Population.						

Im Rahmen der Studie PN003 hatten innerhalb der MITT-Population 10 Patienten (5,8 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 1 Patient (0,6 %) im Meropenem-Arm eine Neue Infektion. Dies entspricht einem Peto-OR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 5,38 (95 %-KI: [1,62; 17,93]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zuungunsten von Ceftolozan/Tazobactam ($p = 0,006$).

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

Neue Infektion (modifizierte, Mikrobiologische Intention to Treat Population/ Mikrobiologische Intention to Treat Population)

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Neue Infektion aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (mMITT-Population) und PN003 (MITT-Population)

Studie: PN003 und PN012 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)		Patienten mit Ereignis N ^b n (%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Neue Infektion	194	11 (5,7)	186	1 (0,5)	5,36 [1,70; 16,94]	0,004

a: Datenschnitt: 19. May 2011 (PN012), 27. November 2013 (PN003)
b: Anzahl an Patienten: MITT (PN003) / mMITT (PN012) Population
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Protokoll
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode
Neue Infektion=Von einem Patienten, der nach Abschluss der Einnahme der Studienmedikation Symptome aufweist, wird aus einer intraabdominellen Kultur ein Erreger isoliert, welcher nicht zu den Baseline Erregern zu zählen ist.
KI: Konfidenzintervall; MITT: Mikrobiologische Intention to Treat Population; mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention-to-Treat Population.

Im Rahmen der Meta-Analyse der Studie PN012 (mMITT-Population) und der Studie PN003 (MITT-Population) hatten 11 Patienten (5,7 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 1 Patient (0,5 %) im Meropenem-Arm eine Neue Infektion. Dies entspricht einem Peto-OR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 5,36 (95 %-KI: [1,70; 16,94]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zuungunsten von Ceftolozan/Tazobactam ($p = 0,004$).

Es lag kein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien PN012 und PN003 hinsichtlich des Behandlungseffekts auf Neue Infektion vor ($p = 0,496$) (Abbildung 16).

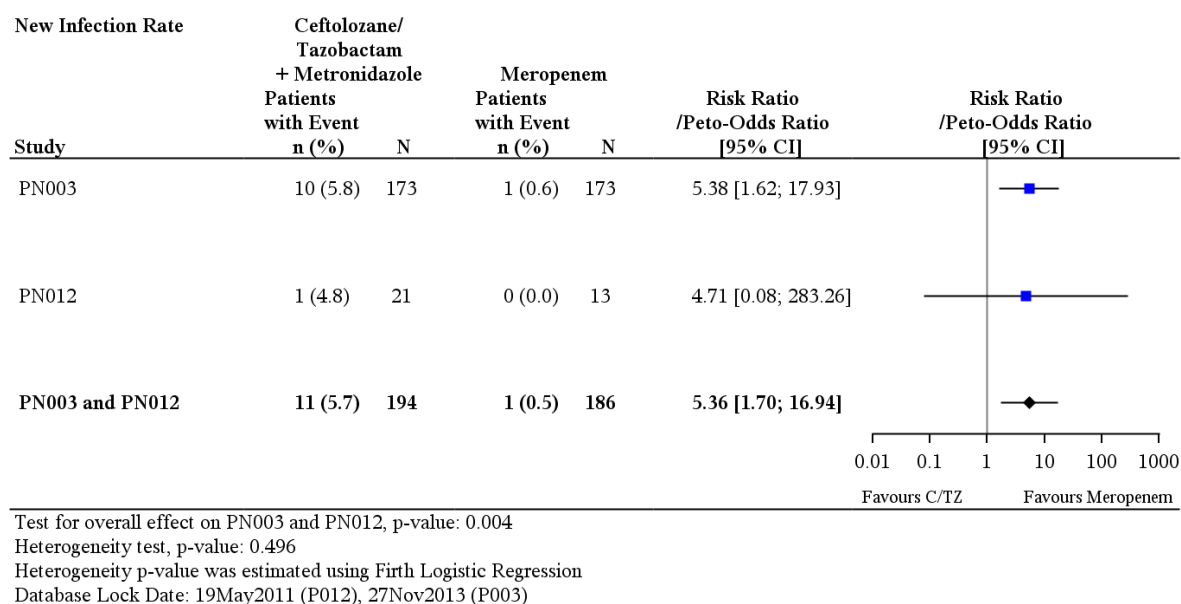


Abbildung 16: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Neue Infektion aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (mMITT-Population) und PN003 (MITT-Population)

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

4.3.1.3.1.6 Nebenwirkungen – RCT

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

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

Tabelle 4-79: Operationalisierung der Endpunkte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen

Studie	Operationalisierung
PN012	Hauptanalyse <u>Anteil der Patienten mit mindestens einem UE</u> Ein UE war definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein UE kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels unabhängig von seinem Zusammenhang mit dem zu bewertenden Arzneimittel sein. <u>Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE</u> Ein SUE war jegliches UE, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt: • Es ist tödlich • Es ist lebensbedrohlich • Es führt zur Hospitalisierung des Patienten oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts • Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung • Es handelt sich um eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler • Es ist aus anderem Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis <u>Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE</u> Ein schweres UE war definiert als UE, das den Patienten erheblich einschränkt, den Patienten in der Ausübung von Alltagstätigkeiten beeinträchtigt oder einen erheblichen Einfluss auf den klinischen Zustand trotz symptomatischer Therapie hat. <u>Anteil der Patienten mit einem Therapieabbruch wegen eines UE</u> Ein Therapieabbruch wegen eines UE war definiert als UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte. Zusätzlich erfolgt eine Darstellung nach SOC und ausgewählten PT (siehe Tabelle 4-87) für UE gesamt, SUE, UE und Therapieabbrüche wegen eines UE. UE wurden in der Studie PN012 nach MedDRA, in der Version 13.0, kodiert. Alle Auswertungen zu UE erfolgten auf Grundlage der MITT-Population. Sensitivitätsanalyse Zusätzlich wird der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE, der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE, der Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE

Studie	Operationalisierung
	und der Anteil der Patienten mit einem Therapieabbruch wegen eines UE, ohne die Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung oder Wiederauftreten zugeordnet werden können, dargestellt.
PN003	Hauptanalyse <u>Anteil der Patienten mit mindestens einem UE</u> Ein UE war definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein UE kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels unabhängig von seinem Zusammenhang mit dem zu bewertenden Arzneimittel sein. <u>Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE</u> Ein <u>SUE</u> war jegliches UE, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt: • Es ist tödlich • Es ist lebensbedrohlich • Es führt zur Hospitalisierung des Patienten oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts • Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung • Es handelt sich um eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler • Es ist aus anderem Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis <u>Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE</u> Ein schweres UE war definiert als UE, das den Patienten erheblich einschränkt, den Patienten in der Ausübung von Alltagstätigkeiten beeinträchtigt oder einen erheblichen Einfluss auf den klinischen Zustand trotz symptomatischer Therapie hat. <u>Anteil der Patienten mit einem Therapieabbruch wegen eines UE</u> Ein Therapieabbruch wegen eines UE war definiert als UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte. Zusätzlich erfolgt eine Darstellung nach SOC und ausgewählten PT (siehe Tabelle 4-87) für UE gesamt, SUE, UE und Therapieabbrüche wegen eines UE. UE wurden in der Studie PN003 nach MedDRA, in der Version 14.1, kodiert. Alle Auswertungen zu UE erfolgten auf Grundlage der Safety-Population. Sensitivitätsanalyse Zusätzlich wird der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE, der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE, der Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE und der Anteil der Patienten mit einem Therapieabbruch wegen eines UE, ohne die Ereignisse, die dem Progress oder Wiederauftreten der Grunderkrankung zugeordnet werden können, dargestellt.
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MITT: Modifizierte Intention to Treat Population (PN012); PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

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

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

Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PN012						
UE gesamt	hoch	ja	ja ^a	ja	nein	hoch
SUE	hoch	ja	ja ^a	ja	nein	hoch
Schwere UE	hoch	ja	ja ^a	ja	nein	hoch
Therapieabbruch wegen eines UE	hoch	ja	ja ^a	ja	nein	hoch
UE nach SOC	hoch	ja	ja ^a	ja	nein	hoch
PN003						
UE gesamt	hoch	ja	ja ^a	ja	nein	hoch
SUE	hoch	ja	ja ^a	ja	nein	hoch
Schwere UE	hoch	ja	ja ^a	ja	nein	hoch
Therapieabbruch wegen eines UE	hoch	ja	ja ^a	ja	nein	hoch
UE nach SOC	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
a: Für Auswertungen der UE wurde für die Studie PN012 die MITT-Population und für die Studie PN003 die Safety-Population verwendet. Die MITT-/Safety-Population war definiert als alle randomisierten Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten. Patienten wurden bei den Auswertungen der Behandlung zugeordnet, welche sie anfänglich tatsächlich bekommen hatten („as treated“). In der Studie PN012 haben alle Patienten in der MITT-Population die Behandlung erhalten zu welcher sie randomisiert wurden, weshalb von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips („as randomized“) ausgegangen werden kann. In der Studie PN003 umfasst die Safety-Population im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm 213 Patienten und im Meropenem-Arm 203 Patienten. Innerhalb der ITT-Population waren hingegen 209 Patienten dem Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 203 Patienten dem Vergleichsarm zugeordnet. Daraus ergeben sich jedoch keine Hinweise auf eine relevante Verzerrung. Um das Verträglichkeitsprofil einer Intervention adäquat abzubilden ist generell anzumerken, dass eine Zuordnung der Patienten zu der Behandlung, welche sie tatsächlich bekommen haben („as treated“), informativer ist als eine Zuordnung zu der Gruppe in welche sie randomisiert („as randomized“) wurden. ITT: Intention to Treat; MITT: Modifizierte Intention to Treat Population (PN012); SOC: Systemorganklasse;						

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie PN012

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts beobachtet werden.

Die mediane Behandlungsdauer betrug im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm 6,0 Tage und im Meropenem-Arm 7,0 Tage.

Die mediane Beobachtungsdauer bei den UE im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm war mit 29,0 Tagen nahezu identisch zum Meropenem-Arm mit 30,0 Tagen.

Jedoch wird aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2) das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt auch als hoch eingestuft.

Tabelle 4-81: Übersicht der Behandlungsdauer der MITT-Population (PN012)

Dauer der Behandlung	Studie: PN012 IAI ^a	
	Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol N ^b = 27	Meropenem N ^b = 18
Therapiedauer (Tage)^c		
N	27	18
Mittelwert (SD)	5,93 (1,88)	6,17 (1,29)
Median (Q1; Q3)	6,00 (5,00; 7,00)	7,00 (5,00; 7,00)
Min, Max	1,00; 11,00	4,00; 8,00
a: Datenschnitt: 19. Mai 2011 b: Anzahl an Patienten: MITT-Population c: Die Behandlungsdauer wird in jedem Behandlungsarm vom Tag der ersten Dosis bis zum Tag der letzten Dosis berechnet IAI: Intraabdominelle Infektion; MITT: Modifizierte Intention to Treat Population; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-82: Übersicht der Beobachtungsdauer der Safety-Population (PN012)

Beobachtungsdauer	Studie: PN012 IAI ^a	
	Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol N ^b = 27	Meropenem N ^b = 18
Unerwünschte Ereignisse (Tage)^c		
N	27	18
Mittelwert (SD)	29,41 (11,33)	29,78 (2,53)
Median (Q1; Q3)	29,00 (26,00; 33,00)	30,00 (28,00; 30,00)
Min, Max	2,00; 69,00	25,00; 37,00
a: Datenschnitt: 19. Mai 2011 b: Anzahl an Patienten: MITT-Population c: UE und SUE wurden, unabhängig davon ob sie therapieassoziiert waren oder nicht, ab der Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur LFU Visite erhoben. IAI: Intraabdominelle Infektion; LFU: Late-Follow-Up; MITT: Modifizierte Intention to Treat Population; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.		

Studie PN003

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts beobachtet werden.

Die mediane Behandlungsdauer betrug im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und im Meropenem-Arm 6,8 Tage.

Die mediane Beobachtungsdauer bei den UE im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm war mit 41,0 Tagen identisch zum Meropenem-Arm.

Jedoch wird aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2) das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt auch als hoch eingestuft.

Tabelle 4-83: Übersicht der Behandlungsdauer der Safety-Population (PN003)

Dauer der Behandlung	Studie: PN003 ^a	
	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol N ^b = 213	Meropenem N ^b = 208
Therapiedauer (Tage)^c		
N ^d	213	208
Mittelwert (SD)	7,00 (2,70)	6,90 (2,46)
Median (Q1; Q3)	6,80 (4,80; 8,80)	6,80 (4,85; 8,70)
Min, Max	0,30; 13,70	0,40; 13,80
a: Datenschnitt: 27. November 2013 b: Anzahl an Patienten: Safety-Population c: Die Behandlungsdauer wird in jedem Behandlungsarm vom Tag der ersten Dosis bis zum Tag der letzten Dosis berechnet d: Tatsächlich auswertbare Population aufgrund fehlender Daten Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-84: Übersicht der Beobachtungsdauer der Safety-Population (PN003)

Beobachtungsdauer	Studie: PN003 ^a	
	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol N ^b = 213	Meropenem N ^b = 208
Unerwünschte Ereignisse (Tage)^c		
N ^d	208	206
Mittelwert (SD)	39,00 (8,31)	39,20 (8,81)
Median (Q1; Q3)	41,00 (39,00; 43,00)	41,00 (39,00; 43,00)
Min, Max	2,00; 68,00	4,00; 69,00
a: Datenschnitt: 27. November 2013 b: Anzahl an Patienten: Safety-Population c: UE und SUE wurden, unabhängig davon ob sie therapieassoziiert waren oder nicht, ab der Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur LFU Visite erhoben. d: Tatsächlich auswertbare Population aufgrund fehlender Daten LFU: Late-Follow-Up; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.		

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

Studie PN012

Gesamtraten zu Unerwünschten Ereignissen – Hauptanalyse

Tabelle 4-85: Ergebnisse für UE aus Studie PN012 (MITT-Population)

Studie: PN012 IAI ^a	Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)		Patienten mit Ereignis N ^b n (%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Unerwünschte Ereignisse	27	17 (63,0)	18	11 (61,1)	0,99 [0,61; 1,61]	0,976
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	27	8 (29,6)	18	2 (11,1)	2,46 [0,60; 10,17]	0,213
Schwere unerwünschte Ereignisse	27	4 (14,8)	18	1 (5,6)	2,46 [0,30; 20,12]	0,401
Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen	27	0 (0,0)	18	0 (0,0)	-	-
a: Datenschnitt: 19. Mai 2011 b: Anzahl an Patienten: MITT-Population c: Berechnung des Peto-Odds Ratio statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach primärer Infektionsstelle d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode IAI: Intraabdominelle Infektion; KI: Konfidenzintervall; MITT: Modifizierte Intention to Treat Population.						

UE waren im Rahmen der Studie PN012 innerhalb der MITT-Population bei 17 Patienten (63,0 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und bei 11 Patienten (61,1 %) im Meropenem-Arm aufgetreten. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 0,99 (95 %-KI: [0,61; 1,61]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,976$).

SUE waren im Rahmen der Studie PN012 innerhalb der MITT-Population bei 8 Patienten (29,6 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und bei 2 Patienten (11,1 %) im Meropenem-Arm aufgetreten. Auch hier war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant (RR: 2,46; 95 %-KI: [0,60; 10,17]; $p = 0,213$).

Schwere UE waren im Rahmen der Studie PN012 innerhalb der Safety-Population bei 4 Patienten (14,8 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und bei einem Patienten (5,6 %) im Meropenem-Arm aufgetreten. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 2,46 (95 %-KI: [0,30; 20,12]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,401$).

Therapieabbrüche wegen eines UE waren im Rahmen der Studie PN012 innerhalb der Safety-Population bei keinem Patienten (0,0 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und bei keinem Patienten (0,0 %) im Meropenem-Arm aufgetreten.

Gesamtraten zu Unerwünschten Ereignissen – Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-86: Ergebnisse für UE ohne die Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können aus Studie PN012 (MITT-Population)

Studie: PN012 IAI ^a	Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)		Patienten mit Ereignis N ^b n (%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Unerwünschte Ereignisse	27	17 (63,0)	18	11 (61,1)	0,99 [0,61; 1,61]	0,976
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	27	7 (25,9)	18	2 (11,1)	2,15 [0,51; 9,12]	0,297
Schwere unerwünschte Ereignisse	27	4 (14,8)	18	1 (5,6)	2,46 [0,30; 20,12]	0,401
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	27	0 (0,0)	18	0 (0,0)	-	-
a: Datenschnitt: 19. Mai 2011 b: Anzahl an Patienten: MITT-Population c: Berechnung des Peto-Odds Ratio statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach primärer Infektionsstelle d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode IAI: Intraabdominelle Infektion; KI: Konfidenzintervall; MITT: Modifizierte Intention to Treat Population.						

Für die UE gesamt ohne die Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können, zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie bei der Hauptanalyse.

Im Folgenden werden UE gesamt, SUE, Schwere UE und Therapieabbrüche wegen eines UE gegliedert nach SOC dargestellt. Die Systematik zur Darstellung im Dossier richtet sich im Folgenden nach dem in Tabelle 4-87 beschriebenen Vorgehen. Dieses Vorgehen gilt sowohl für die Einzelstudien (PN012, PN003) als auch für die Meta-Analyse.

Tabelle 4-87: Systematik zur Darstellung der UE nach SOC und PT

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

Studie PN012***Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse – Hauptanalyse***

Tabelle 4-88: Ergebnisse für UE gesamt nach SOC aus Studie PN012 (MITT-Population)

Studie: PN012 IAI ^a	Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c	p-Wert ^d
					[95 %-KI]	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	27	6 (22,2)	18	2 (11,1)	1,85 [0,42; 8,06]	0,415
Herzerkrankungen	27	5 (18,5)	18	1 (5,6)	3,08 [0,39; 24,01]	0,284
Augenerkrankungen	27	1 (3,7)	18	0 (0,0)	5,03 [0,09; 284,68]	0,433
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	27	8 (29,6)	18	7 (38,9)	0,70 [0,32; 1,57]	0,389
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	27	6 (22,2)	18	6 (33,3)	0,67 [0,24; 1,84]	0,434
Leber- und Gallenerkrankungen	27	1 (3,7)	18	0 (0,0)	5,03 [0,09; 284,68]	0,433
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	27	8 (29,6)	18	2 (11,1)	2,46 [0,60; 10,17]	0,213
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	27	4 (14,8)	18	4 (22,2)	0,70 [0,18; 2,69]	0,599
Untersuchungen	27	1 (3,7)	18	2 (11,1)	0,31 [0,03; 3,13]	0,319
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	27	5 (18,5)	18	4 (22,2)	0,77 [0,24; 2,45]	0,657
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	27	3 (11,1)	18	0 (0,0)	5,46 [0,50; 59,59]	0,164
Erkrankungen des Nervensystems	27	4 (14,8)	18	1 (5,6)	2,46 [0,30; 20,12]	0,401
Psychiatrische Erkrankungen	27	1 (3,7)	18	2 (11,1)	0,31 [0,03; 3,13]	0,319
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	27	2 (7,4)	18	1 (5,6)	1,23 [0,12; 12,50]	0,861
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	27	1 (3,7)	18	1 (5,6)	0,62 [0,04; 9,17]	0,725
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	27	10 (37,0)	18	3 (16,7)	2,05 [0,66; 6,35]	0,213
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	27	2 (7,4)	18	1 (5,6)	1,23 [0,12; 12,50]	0,861
Gefäßerkrankungen	27	8 (29,6)	18	4 (22,2)	1,39 [0,45; 4,34]	0,569
a: Datenschnitt: 19. Mai 2011 b: Anzahl an Patienten: MITT-Population c: Berechnung des Peto-Odds Ratio statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach primärer Infektionsstelle d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode IAI: Intraabdominelle Infektion; KI: Konfidenzintervall; MITT: Modifizierte Intention to Treat Population.						

In der Studie PN012 zeigte sich in keiner SOC für den Endpunkt UE gesamt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Meropenem (Tabelle 4-88).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse – Hauptanalyse

Tabelle 4-89: Ergebnisse für SUE gesamt nach SOC aus Studie PN012 (MITT-Population)

Studie: PN012 IAI ^a	Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis n (%)		Patienten mit Ereignis n (%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c	
	N ^b		N ^b		[95 %-KI]	p-Wert ^d
Herzerkrankungen	27	3 (11,1)	18	0 (0,0)	5,46 [0,50; 59,59]	0,164
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	27	1 (3,7)	18	2 (11,1)	0,31 [0,03; 3,13]	0,319
Leber- und Gallenerkrankungen	27	1 (3,7)	18	0 (0,0)	5,03 [0,09; 284,68]	0,433
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	27	3 (11,1)	18	0 (0,0)	5,46 [0,50; 59,59]	0,164
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	27	0 (0,0)	18	1 (5,6)	0,07 [0,00; 4,10]	0,202
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	27	1 (3,7)	18	0 (0,0)	5,03 [0,09; 284,68]	0,433
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	27	1 (3,7)	18	0 (0,0)	5,03 [0,09; 284,68]	0,433
Gefäßerkrankungen	27	1 (3,7)	18	0 (0,0)	5,03 [0,09; 284,68]	0,433
a: Datenschnitt: 19. Mai 2011						
b: Anzahl an Patienten: MITT-Population						
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach primärer Infektionsstelle						
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode						
IAI: Intraabdominelle Infektion; KI: Konfidenzintervall; MITT: Modifizierte Intention to Treat Population.						

In der Studie PN012 zeigte sich in keiner SOC für den Endpunkt SUE gesamt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Meropenem (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse – Hauptanalyse

Tabelle 4-89).

Schwere unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse – Hauptanalyse

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Schwere UE gesamt nach SOC aus Studie PN012 (MITT-Population)

Studie: PN012 IAI ^a	Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis n (%)		Patienten mit Ereignis n (%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c	p-Wert ^d
	N ^b		N ^b		[95 %-KI]	
Herzerkrankungen	27	2 (7,4)	18	0 (0,0)	5,24 [0,29; 94,17]	0,261
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	27	1 (3,7)	18	0 (0,0)	5,03 [0,09; 284,68]	0,433
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	27	1 (3,7)	18	0 (0,0)	5,03 [0,09; 284,68]	0,433
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	27	0 (0,0)	18	1 (5,6)	0,07 [0,00; 4,10]	0,202
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	27	0 (0,0)	18	1 (5,6)	0,07 [0,00; 4,10]	0,202
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	27	2 (7,4)	18	0 (0,0)	5,24 [0,29; 94,17]	0,261
Gefäßerkrankungen	27	2 (7,4)	18	0 (0,0)	5,24 [0,29; 94,17]	0,261
a: Datenschnitt: 19. Mai 2011 b: Anzahl an Patienten: MITT-Population c: Berechnung des Peto-Odds Ratio statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach primärer Infektionsstelle d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode IAI: Intraabdominelle Infektion; KI: Konfidenzintervall; MITT: Modifizierte Intention to Treat Population.						

In der Studie PN012 zeigte sich in keiner SOC für den Endpunkt Schwere UE gesamt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Meropenem (Schwere unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse – Hauptanalyse

Tabelle 4-90).

Therapieabbruch wegen eines Unerwünschten Ereignisses nach Systemorganklasse

In der Studie PN012 trat kein Therapieabbruch wegen eines UE auf.

Studie PN003**Gesamtraten zu Unerwünschten Ereignissen – Hauptanalyse**

Tabelle 4-91: Ergebnisse für UE aus Studie PN003 (Safety-Population)

Studie: PN003 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Unerwünschte Ereignisse	213	88 (41,3)	208	89 (42,8)	1,01 [0,82; 1,25]	0,921
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	213	21 (9,9)	208	15 (7,2)	1,37 [0,74; 2,51]	0,314
Schwere unerwünschte Ereignisse	213	23 (10,8)	208	10 (4,8)	2,24 [1,14; 4,37]	0,019
Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen	213	11 (5,2)	208	6 (2,9)	1,88 [0,75; 4,71]	0,179

a: Datenschnitt: 27. November 2013
b: Anzahl an Patienten: Safety-Population
c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Region und primärer Infektionsstelle
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode
KI: Konfidenzintervall.

UE waren im Rahmen der Studie PN003 innerhalb der Safety-Population bei 88 Patienten (41,3 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und bei 89 Patienten (42,8 %) im Meropenem-Arm aufgetreten. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 1,01 (95 %-KI: [0,82; 1,25]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,921$).

SUE waren im Rahmen der Studie PN003 innerhalb der Safety-Population bei 21 Patienten (9,9 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und bei 15 Patienten (7,2 %) im Meropenem-Arm aufgetreten. Auch hier war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant: RR [95 %-KI]: 1,37 [0,74; 2,51]; $p = 0,314$.

Schwere UE waren im Rahmen der Studie PN003 innerhalb der Safety-Population bei 23 Patienten (10,8 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und bei 10 Patienten (4,8 %) im Meropenem-Arm aufgetreten. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 2,24 (95 %-KI: [1,14; 4,37]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zuungunsten von Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm ($p = 0,019$).

Therapieabbrüche wegen eines UE waren im Rahmen der Studie PN003 innerhalb der Safety-Population bei 11 Patienten (5,2 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und bei 6 Patienten (2,9 %) im Meropenem-Arm aufgetreten. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden nicht beobachtet (RR: 1,88 [95 %-KI: [0,75; 4,71]]; $p = 0,179$).

Gesamtraten zu Unerwünschten Ereignissen – Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-92: Ergebnisse für UE ohne die Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können aus Studie PN003 (Safety-Population)

Studie: PN003 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Unerwünschte Ereignisse	213	88 (41,3)	208	89 (42,8)	1,01 [0,82; 1,25]	0,921
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	213	20 (9,4)	208	14 (6,7)	1,37 [0,74; 2,55]	0,315
Schwere unerwünschte Ereignisse	213	22 (10,3)	208	10 (4,8)	2,14 [1,09; 4,19]	0,027
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	213	11 (5,2)	208	6 (2,9)	1,88 [0,75; 4,71]	0,179
a: Datenschnitt: 27. November 2013 b: Anzahl an Patienten: Safety-Population c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Region und primärer Infektionsstelle d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode KI: Konfidenzintervall.						

Für die UE ohne die Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können, zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie bei der Hauptanalyse.

Im Folgenden werden UE gesamt, SUE, Schwere UE und Therapieabbrüche wegen eines UE gegliedert nach SOC dargestellt. Für SOC mit statistisch signifikanten Ergebnissen werden PT im Dossier dargestellt, sofern ein PT in dieser SOC mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ (bei UE), $\geq 2\%$ (bei schweren UE) bzw. $\geq 1\%$ (bei SUE und Therapieabbruch wegen eines UE) in mindestens einem der Behandlungsarme auftritt (siehe auch Tabelle 4-87)

Studie PN003***Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse - Hauptanalyse***

Tabelle 4-93: Ergebnisse für UE gesamt nach SOC aus Studie PN003 (Safety-Population)

Studie: PN003 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	213	13 (6,1)	208	6 (2,9)	1,99 [0,78; 5,06]	0,149
Herzerkrankungen	213	12 (5,6)	208	5 (2,4)	2,36 [0,87; 6,38]	0,092
Augenerkrankungen	213	1 (0,5)	208	0 (0,0)	7,84 [0,16; 395,58]	0,303
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	213	38 (17,8)	208	34 (16,3)	1,17 [0,77; 1,76]	0,458
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	213	18 (8,5)	208	16 (7,7)	1,17 [0,63; 2,18]	0,620
Leber- und Gallenerkrankungen	213	1 (0,5)	208	6 (2,9)	0,24 [0,05; 1,10]	0,066
Erkrankungen des Immunsystems	213	0 (0,0)	208	1 (0,5)	0,14 [0,00; 7,22]	0,331
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	213	15 (7,0)	208	21 (10,1)	0,73 [0,40; 1,33]	0,303
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	213	9 (4,2)	208	16 (7,7)	0,55 [0,24; 1,25]	0,154
Untersuchungen	213	7 (3,3)	208	9 (4,3)	0,86 [0,34; 2,14]	0,740
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	213	17 (8,0)	208	21 (10,1)	0,80 [0,44; 1,45]	0,467
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	213	1 (0,5)	208	7 (3,4)	0,21 [0,05; 0,88]	0,033
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	213	1 (0,5)	208	1 (0,5)	0,87 [0,05; 14,04]	0,919
Erkrankungen des Nervensystems	213	10 (4,7)	208	11 (5,3)	1,04 [0,45; 2,41]	0,922
Psychiatrische Erkrankungen	213	17 (8,0)	208	10 (4,8)	1,71 [0,80; 3,66]	0,168
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	213	15 (7,0)	208	3 (1,4)	5,31 [1,63; 17,34]	0,006
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	213	1 (0,5)	208	3 (1,4)	0,44 [0,06; 3,36]	0,431
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	213	12 (5,6)	208	13 (6,3)	0,94 [0,47; 1,90]	0,872
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	213	7 (3,3)	208	3 (1,4)	2,57 [0,70; 9,38]	0,153
Gefäßerkrankungen	213	9 (4,2)	208	9 (4,3)	1,08 [0,43; 2,72]	0,875
a: Datenschnitt: 27. November 2013						
b: Anzahl an Patienten: Safety-Population						
c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Region und primärer Infektionsstelle						
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode						
KI: Konfidenzintervall.						

In der Studie PN003 zeigte sich in den folgenden SOC für den Endpunkt UE gesamt ein statistisch signifikanter Unterschied von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber Meropenem (Tabelle 4-93):

- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
(Ceftolozan/Tazobactam 0,5 % vs. Meropenem 3,4 %;
Peto-OR: 0,21; 95 %-KI: [0,05; 0,88]; $p = 0,033$)
 - keine PT ≥ 10 % in mindestens einem der Behandlungsarme
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege
(Ceftolozan/Tazobactam 7,0 % vs. Meropenem 1,4 %;
RR: 5,31; 95 %-KI: [1,63; 17,34]; $p = 0,006$)
 - keine PT ≥ 10 % in mindestens einem der Behandlungsarme

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse - Hauptanalyse

Tabelle 4-94: Ergebnisse für SUE gesamt nach SOC aus Studie PN003 (Safety-Population)

Studie: PN003 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c	p-Wert ^d
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	[95 %-KI]	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	213	1 (0,5)	208	0 (0,0)	6,69 [0,13; 339,02]	0,343
Herzerkrankungen	213	3 (1,4)	208	2 (1,0)	1,47 [0,25; 8,54]	0,669
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	213	5 (2,3)	208	1 (0,5)	3,69 [0,73; 18,60]	0,113
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	213	3 (1,4)	208	0 (0,0)	7,58 [0,78; 73,82]	0,081
Leber- und Gallenerkrankungen	213	1 (0,5)	208	2 (1,0)	0,57 [0,06; 5,55]	0,628
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	213	4 (1,9)	208	6 (2,9)	0,64 [0,20; 2,08]	0,459
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	213	3 (1,4)	208	1 (0,5)	2,17 [0,29; 16,39]	0,451
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	213	0 (0,0)	208	1 (0,5)	0,20 [0,00; 11,57]	0,439
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	213	1 (0,5)	208	0 (0,0)	5,75 [0,11; 302,04]	0,386
Erkrankungen des Nervensystems	213	2 (0,9)	208	0 (0,0)	7,24 [0,45; 116,06]	0,162
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	213	1 (0,5)	208	0 (0,0)	5,29 [0,10; 289,29]	0,414
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	213	3 (1,4)	208	3 (1,4)	0,93 [0,18; 4,76]	0,930
Gefäßerkrankungen	213	3 (1,4)	208	1 (0,5)	3,10 [0,43; 22,56]	0,263
a: Datenschnitt: 27. November 2013						
b: Anzahl an Patienten: Safety-Population						
c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Region und primärer Infektionsstelle						
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode						
KI: Konfidenzintervall.						

In der Studie PN003 zeigte sich bei keiner SOC für den Endpunkt SUE gesamt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Meropenem (Tabelle 4-94).

Schwere unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse – Hauptanalyse

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Schwere UE gesamt nach SOC aus Studie PN003 (Safety-Population)

Studie: PN003 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Herzerkrankungen	213	3 (1,4)	208	2 (1,0)	1,47 [0,25; 8,54]	0,669
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	213	6 (2,8)	208	0 (0,0)	8,91 [1,73; 45,89]	0,009
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	213	3 (1,4)	208	0 (0,0)	7,58 [0,78; 73,82]	0,081
Leber- und Gallenerkrankungen	213	1 (0,5)	208	0 (0,0)	7,84 [0,16; 395,58]	0,303
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	213	5 (2,3)	208	4 (1,9)	1,12 [0,34; 3,70]	0,850
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	213	3 (1,4)	208	0 (0,0)	5,89 [0,60; 58,05]	0,129
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	213	1 (0,5)	208	0 (0,0)	5,75 [0,11; 302,04]	0,386
Erkrankungen des Nervensystems	213	2 (0,9)	208	0 (0,0)	7,24 [0,45; 116,06]	0,162
Psychiatrische Erkrankungen	213	1 (0,5)	208	0 (0,0)	6,69 [0,13; 339,02]	0,343
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	213	2 (0,9)	208	0 (0,0)	8,68 [0,50; 149,37]	0,137
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	213	3 (1,4)	208	3 (1,4)	0,93 [0,18; 4,76]	0,930
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	213	1 (0,5)	208	1 (0,5)	0,90 [0,06; 14,53]	0,941
Gefäßerkrankungen	213	2 (0,9)	208	1 (0,5)	1,86 [0,19; 17,95]	0,593
a: Datenschnitt: 27. November 2013						
b: Anzahl an Patienten: Safety-Population						
c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Region und primärer Infektionsstelle						
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode						
KI: Konfidenzintervall.						

In der Studie PN003 zeigte sich in der folgenden SOC für den Endpunkt Schwere UE ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber Meropenem (Tabelle 4-95):

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
(Ceftolozan/Tazobactam 2,8 % vs. Meropenem 0,0 %;
Peto-OR: 8,91; 95 %-KI: [1,73; 45,89]; p = 0,009)
 - keine PT ≥ 10 % in mindestens einem der Behandlungsarme

Therapieabbruch wegen eines Unerwünschten Ereignisses nach Systemorganklasse – Hauptanalyse

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Therapieabbruch wegen eines UE gesamt nach SOC aus Studie PN003 (Safety-Population)

Studie: PN003 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c	p-Wert ^d
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	[95 %-KI]	
Herzerkrankungen	213	3 (1,4)	208	2 (1,0)	1,47 [0,25; 8,54]	0,669
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	213	1 (0,5)	208	0 (0,0)	16,44 [0,28; 982,83]	0,180
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	213	1 (0,5)	208	0 (0,0)	6,69 [0,13; 339,02]	0,343
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	213	0 (0,0)	208	2 (1,0)	0,11 [0,01; 1,79]	0,121
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	213	1 (0,5)	208	1 (0,5)	0,77 [0,05; 12,73]	0,857
Erkrankungen des Nervensystems	213	1 (0,5)	208	0 (0,0)	7,84 [0,16; 395,58]	0,303
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	213	3 (1,4)	208	0 (0,0)	9,73 [0,98; 96,98]	0,052
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	213	0 (0,0)	208	1 (0,5)	0,20 [0,00; 11,57]	0,439
Gefäßerkrankungen	213	1 (0,5)	208	0 (0,0)	6,69 [0,13; 339,02]	0,343
a: Datenschnitt: 27. November 2013 b: Anzahl an Patienten: Safety-Population c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Region und primärer Infektionsstelle d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode KI: Konfidenzintervall.						

In der Studie PN003 zeigte sich in keiner SOC für den Endpunkt Therapieabbruch wegen eines UE gesamt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Meropenem (Tabelle 4-96).

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

Meta-Analyse der Studien PN012 und PN003**Gesamtraten zu Unerwünschten Ereignissen – Hauptanalyse**

Tabelle 4-97: Ergebnisse für UE aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (MITT-Population) und PN003 (Safety-Population)

Studie: PN003 und PN012 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c	p-Wert ^d
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	[95 %-KI]	
Unerwünschte Ereignisse	240	105 (43,8)	226	100 (44,2)	0,97 [0,79; 1,19]	0,799
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	240	29 (12,1)	226	17 (7,5)	1,54 [0,87; 2,75]	0,139
Schwere unerwünschte Ereignisse	240	27 (11,3)	226	11 (4,9)	2,29 [1,16; 4,52]	0,017
Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen	240	11 (4,6)	226	6 (2,7)	1,79 [0,67; 4,75]	0,242

a: Datenschnitt: 19. May 2011 (PN012), 27. November 2013 (PN003)
b: Anzahl an Patienten: Safety (PN003) / MITT (PN012) Population
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Protokoll
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode
KI: Konfidenzintervall; MITT: Modifizierte Intention to Treat Population.

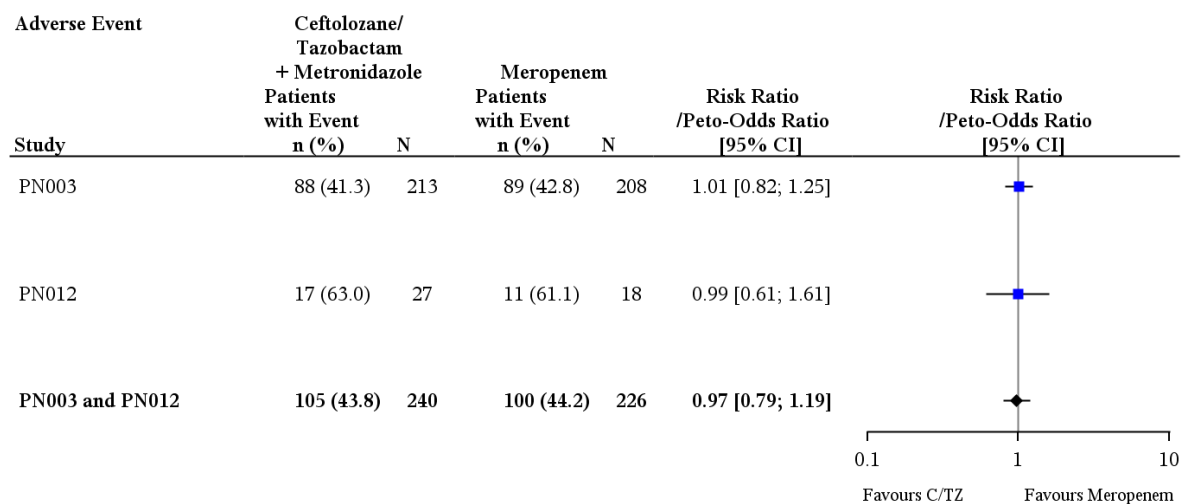
UE waren im Rahmen der Meta-Analyse bei 105 Patienten (43,8 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und bei 100 Patienten (44,2 %) im Meropenem-Arm aufgetreten. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 0,97 (95 %-KI: [0,79; 1,19]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,799$).

SUE waren bei 29 Patienten (12,1 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und bei 17 Patienten (7,5 %) im Meropenem-Arm aufgetreten. Auch hier war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant (RR: 1,54 [95 %-KI: [0,87; 2,75]]; $p = 0,139$).

Schwere UE waren bei 27 Patienten (11,3 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und bei 11 Patienten (4,9 %) im Meropenem-Arm aufgetreten. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 2,29 (95 %-KI: [1,16; 4,52]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zuungunsten von Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol ($p = 0,017$).

Therapieabbrüche wegen eines UE waren bei 11 Patienten (4,6 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und bei 6 Patienten (2,7 %) im Meropenem-Arm aufgetreten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (RR: 1,79 [95 %-KI: [0,67; 4,75]]; $p = 0,242$).

Es lag kein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien PN012 und PN003 hinsichtlich des Behandlungseffekts auf UE vor ($p = 0,832$)(Abbildung 17).



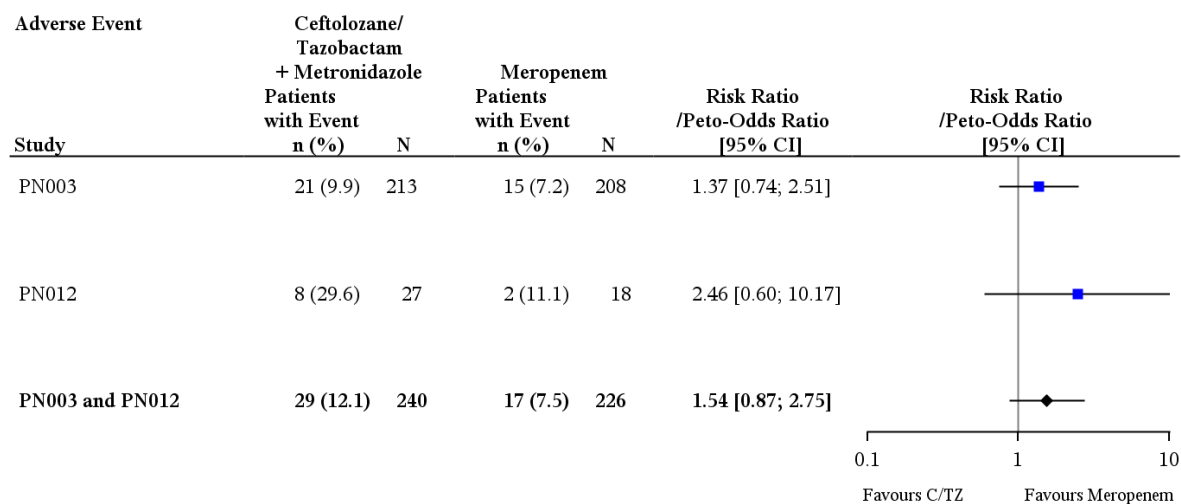
Test for overall effect on PN003 and PN012, p-value: 0.799

Heterogeneity test, p-value: 0.832

Database Lock Date: 19May2011 (P012), 27Nov2013 (P003)

Abbildung 17: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt UE aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (MITT-Population) und PN003 (Safety-Population)

Es lag kein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien PN012 und PN003 hinsichtlich des Behandlungseffekts auf SUE vor ($p = 0,348$)(Abbildung 18).



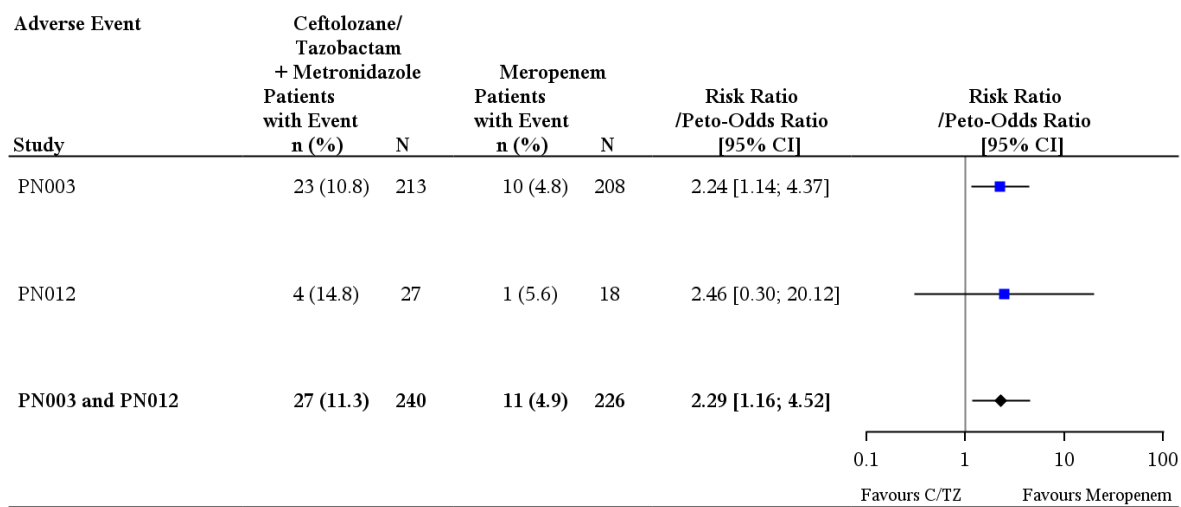
Test for overall effect on PN003 and PN012, p-value: 0.139

Heterogeneity test, p-value: 0.348

Database Lock Date: 19May2011 (P012), 27Nov2013 (P003)

Abbildung 18: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt SUE aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (MITT-Population) und PN003 (Safety-Population)

Es lag kein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien PN012 und PN003 hinsichtlich des Behandlungseffekts auf schwere UE vor ($p = 0,864$)(Abbildung 19).



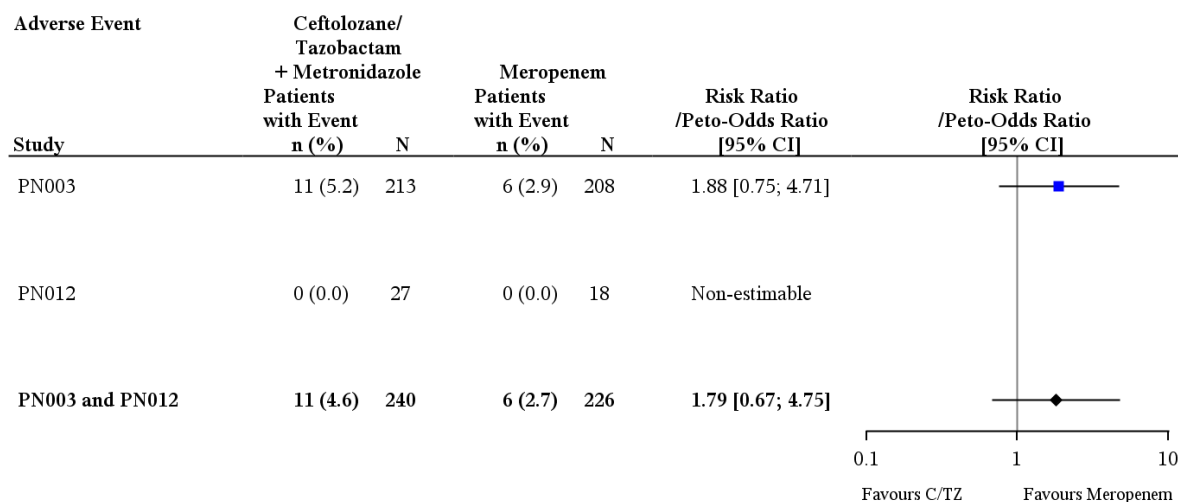
Test for overall effect on PN003 and PN012, p-value: 0.017

Heterogeneity test, p-value: 0.864

Database Lock Date: 19May2011 (P012), 27Nov2013 (P003)

Abbildung 19: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt schwere UE aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (MITT-Population) und PN003 (Safety-Population)

Es lag kein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien PN012 und PN003 hinsichtlich des Behandlungseffekts auf Therapieabbruch wegen eines UE vor ($p = 0,650$)(Abbildung 20).



Test for overall effect on PN003 and PN012, p-value: 0.242

Heterogeneity test, p-value: 0.650

Heterogeneity p-value was estimated using Firth Logistic Regression

Database Lock Date: 19May2011 (P012), 27Nov2013 (P003)

Abbildung 20: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Therapieabbruch wegen eines UE aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (MITT-Population) und PN003 (Safety-Population)

Gesamtraten zu Unerwünschten Ereignissen – Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-98: Ergebnisse für UE ohne die Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (MITT-Population) und PN003 (Safety-Population)

Studie: PN003 und PN012 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c	p-Wert ^d
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	[95 %-KI]	
Unerwünschte Ereignisse	240	105 (43,8)	226	100 (44,2)	0,97 [0,79; 1,19]	0,799
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	240	27 (11,3)	226	16 (7,1)	1,53 [0,84; 2,78]	0,161
Schwere unerwünschte Ereignisse	240	26 (10,8)	226	11 (4,9)	2,20 [1,11; 4,37]	0,024
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	240	11 (4,6)	226	6 (2,7)	1,79 [0,67; 4,75]	0,242

a: Datenschnitt: 19. May 2011 (PN012), 27. November 2013 (PN003)
b: Anzahl an Patienten: Safety (PN003) / MITT (PN012) Population
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Protokoll
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode
KI: Konfidenzintervall; MITT: Modifizierte Intention to Treat Population.

Für die UE ohne die Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können, zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie bei der Hauptanalyse. Für die UE ohne die Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können, zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie bei der Hauptanalyse.

Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse – Hauptanalyse

Tabelle 4-99: Ergebnisse für UE gesamt nach SOC aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (MITT-Population) und PN003 (Safety-Population)

Studie: PN003 und PN012 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c	
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert ^d
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	240	19 (7,9)	226	8 (3,5)	2,08 [0,94; 4,63]	0,072
Herzerkrankungen	240	17 (7,1)	226	6 (2,7)	2,53 [1,01; 6,34]	0,047
Augenerkrankungen	240	2 (0,8)	226	0 (0,0)	6,20 [0,38; 101,98]	0,202
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	240	46 (19,2)	226	41 (18,1)	1,03 [0,71; 1,50]	0,890
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	240	24 (10,0)	226	22 (9,7)	0,97 [0,56; 1,65]	0,898
Leber- und Gallenerkrankungen	240	2 (0,8)	226	6 (2,7)	0,34 [0,08; 1,36]	0,127
Erkrankungen des Immunsystems	240	0 (0,0)	226	1 (0,4)	0,13 [0,00; 6,66]	0,312
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	240	23 (9,6)	226	23 (10,2)	0,90 [0,51; 1,57]	0,705
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	240	13 (5,4)	226	20 (8,8)	0,58 [0,29; 1,13]	0,108
Untersuchungen	240	8 (3,3)	226	11 (4,9)	0,67 [0,28; 1,62]	0,376
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	240	22 (9,2)	226	25 (11,1)	0,80 [0,46; 1,37]	0,416
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	240	4 (1,7)	226	7 (3,1)	0,48 [0,13; 1,78]	0,272
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	240	1 (0,4)	226	1 (0,4)	0,98 [0,06; 15,67]	0,987
Erkrankungen des Nervensystems	240	14 (5,8)	226	12 (5,3)	1,06 [0,50; 2,27]	0,879
Psychiatrische Erkrankungen	240	18 (7,5)	226	12 (5,3)	1,41 [0,70; 2,83]	0,340
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	240	17 (7,1)	226	4 (1,8)	3,88 [1,35; 11,17]	0,012
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	240	2 (0,8)	226	4 (1,8)	0,43 [0,09; 2,19]	0,311
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	240	22 (9,2)	226	16 (7,1)	1,19 [0,64; 2,20]	0,591
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	240	9 (3,8)	226	4 (1,8)	2,01 [0,63; 6,37]	0,235
Gefäßerkrankungen	240	17 (7,1)	226	13 (5,8)	1,10 [0,55; 2,18]	0,785
a: Datenschnitt: 19. May 2011 (PN012), 27. November 2013 (PN003)						
b: Anzahl an Patienten: Safety (PN003) / MITT (PN012) Population						
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in						

Studie: PN003 und PN012 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol	Meropenem	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c	p-Wert ^d
mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Protokoll				
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode				
IAI: Intraabdominale Infektion; KI: Konfidenzintervall; MITT: Modifizierte Intention to Treat Population.				

In der Meta-Analyse zeigte sich in den folgenden SOC für den Endpunkt UE gesamt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber Meropenem (Tabelle 4-99):

- Herzerkrankungen
(Ceftolozan/Tazobactam 7,1 % vs. Meropenem 2,7 %;
RR: 2,53; 95 %-KI: [1,01; 6,34]; p = 0,047)
- keine PT ≥ 10 % in mindestens einem der Behandlungsarme
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege
(Ceftolozan/Tazobactam 7,1 % vs. Meropenem 1,8 %;
RR: 3,88; 95 %-KI: [1,35; 11,17]; p = 0,012)
- keine PT ≥ 10 % in mindestens einem der Behandlungsarme

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse – Hauptanalyse

Tabelle 4-100: Ergebnisse für SUE gesamt nach SOC aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (MITT-Population) und PN003 (Safety-Population)

Studie: PN003 und PN012 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c	p-Wert ^d
					[95 %-KI]	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	240	1 (0,4)	226	0 (0,0)	7,22 [0,14; 363,85]	0,323
Herzerkrankungen	240	6 (2,5)	226	2 (0,9)	2,38 [0,58; 9,78]	0,229
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	240	6 (2,5)	226	3 (1,3)	1,68 [0,46; 6,19]	0,434
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	240	3 (1,3)	226	0 (0,0)	7,29 [0,75; 70,44]	0,086
Leber- und Gallenerkrankungen	240	2 (0,8)	226	2 (0,9)	0,89 [0,12; 6,39]	0,906
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	240	7 (2,9)	226	6 (2,7)	1,05 [0,34; 3,21]	0,937
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	240	3 (1,3)	226	2 (0,9)	1,36 [0,23; 7,93]	0,735
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	240	0 (0,0)	226	1 (0,4)	0,13 [0,00; 6,66]	0,312
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	240	1 (0,4)	226	0 (0,0)	7,22 [0,14; 363,85]	0,323
Erkrankungen des Nervensystems	240	2 (0,8)	226	0 (0,0)	7,25 [0,45; 116,34]	0,162
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	240	2 (0,8)	226	0 (0,0)	6,20 [0,38; 101,98]	0,202
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	240	4 (1,7)	226	3 (1,3)	1,24 [0,27; 5,67]	0,781
Gefäßerkrankungen	240	4 (1,7)	226	1 (0,4)	3,05 [0,52; 17,85]	0,215
a: Datenschnitt: 19. May 2011 (PN012), 27. November 2013 (PN003) b: Anzahl an Patienten: Safety (PN003) / MITT (PN012) Population c: Berechnung des Peto-Odds Ratio statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Protokoll d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode IAI: Intraabdominelle Infektion; KI: Konfidenzintervall; MITT: Modifizierte Intention to Treat Population.						

In der Meta-Analyse zeigte sich in keiner SOC für den Endpunkt SUE gesamt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Meropenem (Tabelle 4-100)).

Schwere unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse – Hauptanalyse

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Schwere UE gesamt nach SOC aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (MITT-Population) und PN003 (Safety-Population)

Studie: PN003 und PN012 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c	p-Wert ^d
					[95 %-KI]	
Herzerkrankungen	240	5 (2,1)	226	2 (0,9)	2,10 [0,47; 9,43]	0,331
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	240	7 (2,9)	226	0 (0,0)	7,06 [1,58; 31,42]	0,010
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	240	3 (1,3)	226	0 (0,0)	7,29 [0,75; 70,44]	0,086
Leber- und Gallenerkrankungen	240	1 (0,4)	226	0 (0,0)	7,22 [0,14; 363,85]	0,323
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	240	6 (2,5)	226	4 (1,8)	1,42 [0,40; 5,05]	0,590
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	240	3 (1,3)	226	1 (0,4)	2,45 [0,34; 17,60]	0,374
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	240	1 (0,4)	226	0 (0,0)	7,22 [0,14; 363,85]	0,323
Erkrankungen des Nervensystems	240	2 (0,8)	226	0 (0,0)	7,25 [0,45; 116,34]	0,162
Psychiatrische Erkrankungen	240	1 (0,4)	226	0 (0,0)	7,22 [0,14; 363,85]	0,323
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	240	2 (0,8)	226	1 (0,4)	1,69 [0,17; 16,54]	0,652
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	240	5 (2,1)	226	3 (1,3)	1,50 [0,34; 6,56]	0,588
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	240	1 (0,4)	226	1 (0,4)	0,98 [0,06; 15,67]	0,987
Gefäßerkrankungen	240	4 (1,7)	226	1 (0,4)	2,87 [0,49; 16,99]	0,245
a: Datenschnitt: 19. May 2011 (PN012), 27. November 2013 (PN003)						
b: Anzahl an Patienten: Safety (PN003) / MITT (PN012) Population						
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Protokoll						
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode						
IAI: Intraabdominelle Infektion; KI: Konfidenzintervall; MITT: Modifizierte Intention to Treat Population.						

In der Meta-Analyse zeigte sich bei keinem SOC für den Endpunkt Schwere UE gesamt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber Meropenem (Tabelle 4-101):

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
(Ceftolozan/Tazobactam 2,9 % vs. Meropenem 0,0 %;
Peto-OR: 7,06; 95 %-KI: [1,58; 31,42]; p = 0,010)
 - keine PT ≥ 10 % in mindestens einem der Behandlungsarme

Therapieabbruch wegen eines Unerwünschten Ereignisses nach Systemorganklasse

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Therapieabbruch wegen eines UE gesamt nach SOC aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (MITT-Population) und PN003 (Safety-Population)

Studie: PN003 und PN012 ^a	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol		Meropenem		Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol vs. Meropenem	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c	p-Wert ^d
					[95 %-KI]	
Herzerkrankungen	240	3 (1,3)	226	2 (0,9)	1,46 [0,25; 8,51]	0,673
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	240	1 (0,4)	226	0 (0,0)	7,22 [0,14; 363,85]	0,323
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	240	1 (0,4)	226	0 (0,0)	7,22 [0,14; 363,85]	0,323
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	240	0 (0,0)	226	2 (0,9)	0,13 [0,01; 2,11]	0,152
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	240	1 (0,4)	226	1 (0,4)	0,98 [0,06; 15,67]	0,987
Erkrankungen des Nervensystems	240	1 (0,4)	226	0 (0,0)	7,22 [0,14; 363,85]	0,323
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	240	3 (1,3)	226	0 (0,0)	7,29 [0,75; 70,44]	0,086
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	240	0 (0,0)	226	1 (0,4)	0,13 [0,00; 6,66]	0,312
Gefäßerkrankungen	240	1 (0,4)	226	0 (0,0)	7,22 [0,14; 363,85]	0,323
a: Datenschnitt: 19. May 2011 (PN012), 27. November 2013 (PN003)						
b: Anzahl an Patienten: Safety (PN003) / MITT (PN012) Population						
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Protokoll						
d: Zweiseitiger p-Wert mittels der Wald-Methode						
IAI: Intraabdominale Infektion; KI: Konfidenzintervall; MITT: Modifizierte Intention to Treat Population.						

In der Meta-Analyse zeigte sich in keiner SOC für den Endpunkt Therapieabbruch wegen eines UE gesamt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam und Meropenem (Tabelle 4-102).

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Für alle patientenrelevanten Endpunkte der Studie PN012 und der Studie PN003 sowie für die Meta-Analyse aus den beiden Studien werden die in Tabelle 4-11 bis Tabelle 4-13 genannten Subgruppen analysiert. Die Prüfung des Vorliegens einer möglichen Effektmodifikation erfolgte, wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, innerhalb eines strukturierten, mehrstufigen Prozesses, dessen zentraler Ausgangspunkt die Durchführung eines geeigneten Interaktions- oder Homogenitätstests ist. Im vorliegenden Fall wurde hierfür die Cochran`s-Q-Statistik gewählt.

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

Für dieses Dossier wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen für die Studien PN012, PN003 sowie die Meta-Analyse aus beiden Studien insgesamt 193 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle Tabelle 4-103). Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ ist demnach statistisch mit etwa zehn falsch-positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen, tatsächlich beobachtet wurden keine positiven Interaktionstests. Geht man davon aus, dass alle Testungen vollständig unabhängig sind, wäre unter den genannten Umständen und selbst bei Abwesenheit tatsächlicher Effektmodifikationen alleine aufgrund des Zufalls mit einer Wahrscheinlichkeit von 100 % mindestens eine solche Anzahl positiver Tests zu erwarten gewesen. Die Wahrscheinlichkeit, dass kein positiver Test beobachtet wurde, beträgt unter den gleichen Bedingungen $< 0,1\%$.

Tabelle 4-103: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen

Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen^a	193
Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests ($\alpha = 0,05$)	0
Anzahl statistisch zu erwartender falsch-positiver Interaktionstests bei $\alpha = 0,05$	10
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens keinem falsch-positiven Interaktionstest^b	> 99,9 %
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch-positiven Interaktionstest^b	< 0,1 %
a: Die Summe aller durchgeführten Testungen ergibt sich aus den Testungen für jede individuelle Studie sowie der Meta-Analyse (12 + 108 + 73 = 193 Testungen). b: Grundannahmen: Interaktionstests sind vollständig unabhängig, es besteht keine tatsächliche Effektmodifikation Studie PN012: Mortalität: 1 Endpunkt mit jeweils 13 Subgruppen abzüglich 13 „n. c.“ = 0 Testungen Morbidität: 4 Endpunkte mit jeweils 13 Subgruppen abzüglich 43 „n. c.“ und abzüglich 2 „n. a.“ = 7 Testungen Unerwünschte Ereignisse: 4 Endpunkte mit jeweils 13 Subgruppen abzüglich 47 „n. c.“ = 5 Testungen Insgesamt: 12 Testungen Studie PN003: Mortalität: 1 Endpunkt mit jeweils 17 Subgruppen abzüglich 7 „n. c.“ = 10 Testungen Morbidität: 4 Endpunkte mit jeweils 17 Subgruppen abzüglich 30 „n. c.“ = 38 Testungen Unerwünschte Ereignisse: 4 Endpunkte mit jeweils 17 Subgruppen abzüglich 8 „n. c.“ = 60 Testungen Insgesamt: 108 Testungen Meta-Analyse: Mortalität: 1 Endpunkt mit jeweils 10 Subgruppen abzüglich 2 „n. c.“ = 8 Testungen Morbidität: 4 Endpunkte mit jeweils 10 Subgruppen abzüglich 13 „n. c.“ = 27 Testungen Unerwünschte Ereignisse: 4 Endpunkte mit jeweils 10 Subgruppen abzüglich 2 „n. c.“ = 38 Testungen Insgesamt: 73 Testungen n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; n.a.: not applicable (nicht anwendbar) Quelle: eigene Berechnung durch MSD	

Im Folgenden werden in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 die Ergebnisse der Interaktionstests für alle untersuchten Subgruppen dargestellt. Insgesamt wurden keine positiven Interaktionstests beobachtet. Entsprechend des strukturierten, mehrstufigen Vorgehens zur Bewertung einer möglichen Effektmodifikation (Abbildung 4) erfolgt daher keine ausführliche Ergebnisdarstellung der Subgruppenanalysen in diesem Modul.

Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen der Studie PN012

Die folgenden Tabellen zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen aus der Studie PN012 durchgeführt wurden (Tabelle 4-114 bis Tabelle 4-107).

Es wurden keine positiven Interaktionstests beobachtet.

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

Tabelle 4-104: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Morbidität, Tabelle 1 von 2 (PN012)

Studie: PN012 IAI ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe					
	Geschlecht	Altersgruppe (Jahre)	APACHE II Score	Land	Primäre Infektionsstelle	Kreatinin-Clearance zu Baseline
Morbiditätsendpunkte						
Klinisches Ansprechen ^b	0,953	n.c.	0,384	n.c.	n.c.	n.c.
Mikrobiologisches Ansprechen pro Patient ^c	0,429	n.c.	0,735	n.c.	n.c.	n.c.
Superinfektion ^c	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Neue Infektion ^c	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
a: Datenschnitt: 19. Mai 2011 b: Anzahl an Patienten: ITT-Population c: Anzahl an Patienten: mMITT-Population APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; IAI: Intraabdominelle Infektion; ITT: Intention to Treat; mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention-to-Treat Population; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig.						

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

Tabelle 4-105: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Morbidität, Tabelle 2 von 2 (PN012)

Studie: PN012 IAI ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe						
	Ort der Infektion	Anzahl der Abszesse	Art des Eingriffs	Vorheriges Therapieversagen	Peritonitis	Prä- oder postoperativ eingeschlossen	Vorherige Antibiotika-Therapie
Morbiditätsendpunkte							
Klinisches Ansprechen ^b	n.c.	n.c.	n.c.	0,602	0,490	n.c.	0,909
Mikrobiologisches Ansprechen pro Patient ^c	n.c.	n.c.	n.c.	n.a.	n.a.	n.c.	n.c.
Superinfektion ^c	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Neue Infektion ^c	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
a: Datenschnitt: 19. Mai 2011 b: Anzahl an Patienten: ITT-Population c: Anzahl an Patienten: mMITT-Population APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; IAI: Intraabdominelle Infektion; ITT: Intention to Treat; mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention-to-Treat Population; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig.							

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

Tabelle 4-106: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie UE, Tabelle 1 von 2 (PN012)

Studie: PN012 IAI ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe					
	Geschlecht	Altersgruppe (Jahre)	APACHE II Score	Land	Primäre Infektionsstelle	Kreatinin-Clearance zu Baseline
Unerwünschte Ereignisse						
Unerwünschte Ereignisse	0,755	n.c.	0,472	n.c.	n.c.	n.c.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Schwere unerwünschte Ereignisse	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
a: Datenschnitt: 19. Mai 2011 APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; IAI: Intraabdominelle Infektion; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig.						

Tabelle 4-107: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie UE, Tabelle 2 von 2 (PN012)

Studie: PN012 IAI ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe						
	Ort der Infektion	Anzahl der Abszesse	Art des Eingriffs	Vorheriges Therapieversagen	Peritonitis	Prä- oder postoperativ eingeschlossen	Vorherige Antibiotika-Therapie
Unerwünschte Ereignisse							
Unerwünschte Ereignisse	n.c.	n.c.	n.c.	0,653	0,884	n.c.	0,925
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Schwere unerwünschte Ereignisse	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
a: Datenschnitt: 19. Mai 2011 APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; IAI: Intraabdominelle Infektion; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig.							

Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen der Studie N003

Die folgenden Tabellen zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen aus der Studie PN003 durchgeführt wurden (Tabelle 4-108 bis Tabelle 4-113).

Es wurden keine positiven Interaktionstests beobachtet.

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

Tabelle 4-108: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Mortalität, Tabelle 1 von 2 (PN003)

Studie: PN003 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe								
	Geschlecht	Altersgruppe (Jahre)	APACHE II Score	Region	Primäre Infektionsstelle	Kreatinin-Clearance zu Baseline	Ort der Infektion	Anzahl der Abszesse	Art des Eingriffs
Mortalitätseindpunkte									
Mortalitätsrate	n.c.	n.c.	0,339	0,444	0,756	0,540	0,380	n.c.	0,367
a: Datenschnitt: 27. November 2013 APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; ESBL: Extended Spectrum Beta Lactamase; IAI: Intraabdominelle Infektion; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig.									

Tabelle 4-109: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Mortalität, Tabelle 2 von 2 (PN003)

Studie: PN003 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe							
	Vorherige Antibiotika-Therapie	Ort der Infektion	Studiennummer	Bacteriämie zu Baseline	Peritonitis (lokal, diffus)	Mono- oder polymikrobielle IAI	Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie	ESBL
Mortalitätseindpunkte								
Mortalitätsrate	n.c.	0,346	n.c.	n.c.	0,975	0,742	0,709	n.c.
a: Datenschnitt: 27. November 2013 APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; ESBL: Extended Spectrum Beta Lactamase; IAI: Intraabdominelle Infektion; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig.								

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

Tabelle 4-110: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Morbidität, Tabelle 1 von 2 (PN003)

Studie: PN003 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe								
	Geschlecht	Altersgruppe (Jahre)	APACHE II Score	Region	Primäre Infektionsstelle	Kreatinin-Clearance zu Baseline	Ort der Infektion	Anzahl der Abszesse	Art des Eingriffs
Morbiditätsendpunkte									
Klinisches Ansprechen ^b	0,829	0,051	0,229	0,179	0,504	n.c.	0,953	0,977	0,918
Mikrobiologisches Ansprechen pro Patient ^c	0,659	0,230	0,793	0,594	0,690	0,722	0,927	0,600	0,424
Superinfektion ^c	n.c.	0,758	0,490	0,182	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Neue Infektion ^c	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	0,850
a: Datenschnitt: 27. November 2013									
b: Anzahl an Patienten: ITT-Population									
c: Anzahl an Patienten: MITT-Population									
APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; ESBL: Extended Spectrum Beta Lactamase; IAI: Intraabdominelle Infektion; ITT: Intention to Treat; ME: Mikrobiologisch Evaluierbar; MITT: Mikrobiologische Intention to Treat Population; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig.									

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

Tabelle 4-111: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Morbidität, Tabelle 2 von 2 (PN003)

Studie: PN003 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe							
	Vorherige Antibiotika-Therapie	Ort der Infektion	Studiennummer	Bacteriämie zu Baseline	Peritonitis (lokal, diffus)	Mono- oder polymikrobielle IAI	Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie	ESBL
Morbiditätsendpunkte								
Klinisches Ansprechen ^b	0,869	0,639	0,144	n.c.	0,522	0,357	0,666	0,188
Mikrobiologisches Ansprechen pro Patient ^c	0,355	0,716	0,070	n.c.	0,180	0,149	0,173	0,286
Superinfektion ^c	0,280	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	0,317	n.c.	n.c.
Neue Infektion ^c	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
a: Datenschnitt: 27. November 2013 b: Anzahl an Patienten: ITT-Population c: Anzahl an Patienten: MITT-Population APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; ESBL: Extended Spectrum Beta Lactamase; IAI: Intraabdominelle Infektion; ITT: Intention to Treat; ME: Mikrobiologisch Evaluierbar; MITT: Mikrobiologische Intention to Treat Population; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig.								

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

Tabelle 4-112: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie UE, Tabelle 1 von 2 (PN003)

Studie: PN003 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe								
	Geschlecht	Altersgruppe (Jahre)	APACHE II Score	Region	Primäre Infektionsstelle	Kreatinin-Clearance zu Baseline	Ort der Infektion	Anzahl der Abszesse	Art des Eingriffs
Unerwünschte Ereignisse									
Unerwünschte Ereignisse	0,435	0,539	0,376	0,430	0,749	0,149	0,756	0,466	0,256
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,733	0,779	0,703	0,388	0,695	0,736	0,589	0,266	0,280
Schwere unerwünschte Ereignisse	0,737	0,475	0,542	0,409	0,218	0,889	0,934	0,875	0,244
Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen	n.c.	0,550	0,535	0,545	0,942	n.c.	0,477	n.c.	0,730
a: Datenschnitt: 27. November 2013 APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; ESBL: Extended Spectrum Beta Lactamase; IAI: Intraabdominale Infektion; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig.									

Tabelle 4-113: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie UE, Tabelle 2 von 2 (PN003)

Studie: PN003 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe							
	Vorherige Antibiotika-Therapie	Ort der Infektion	Studiennummer	Bacteriämie zu Baseline	Peritonitis (lokal, diffus)	Mono- oder polymikrobielle IAI	Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie	ESBL
Unerwünschte Ereignisse								
Unerwünschte Ereignisse	0,541	0,403	0,791	n.c.	0,288	0,766	0,995	0,095
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,856	0,743	0,782	n.c.	0,783	0,204	0,544	0,444
Schwere unerwünschte Ereignisse	0,747	0,728	0,076	n.c.	0,784	0,226	0,794	0,115
Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen	0,601	0,258	0,178	n.c.	0,388	0,334	0,467	n.c.
a: Datenschnitt: 27. November 2013 APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; ESBL: Extended Spectrum Beta Lactamase; IAI: Intraabdominale Infektion; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig.								

Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen für die Meta-Analyse der Studie PN012 und der Studie PN003

Die folgenden Tabellen zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen für die Meta-Analyse der Studie PN012 und der Studie PN003 durchgeführt wurden (Tabelle 4-114 bis Tabelle 4-119).

Es wurden keine positiven Interaktionstests beobachtet.

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

Tabelle 4-114: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Mortalität, Tabelle 1 von 2 (Meta-Analyse der Studie PN012 und der Studie PN003)

Studie: PN003 und PN012 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe				
	Geschlecht	Alter (Jahre)	APACHE II Score	Region	Ort der Infektion
Mortalitätseindpunkte					
Gesamtmortalität	0,502	n.c.	0,223	0,357	0,385
a: Datenschnitt: 19. May 2011 (PN012), 27. November 2013 (PN003) APACHE: Acute Physiological Assessment and Chronic Health Evaluation; IAI: Intraabdominale Infektion; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig.					

Tabelle 4-115: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Mortalität, Tabelle 2 von 2 (Meta-Analyse der Studie PN012 und der Studie PN003)

Studie: PN003 und PN012 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe			
	Anzahl der Abszesse	Art des Eingriffs	Peritonitis	Vorherige Antibiotika-Therapie
Mortalitätseindpunkte				
Gesamtmortalität	0,555	0,445	0,820	0,693
a: Datenschnitt: 19. May 2011 (PN012), 27. November 2013 (PN003) APACHE: Acute Physiological Assessment and Chronic Health Evaluation; IAI: Intraabdominale Infektion.				

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

Tabelle 4-116: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Morbidität, Tabelle 1 von 2 (Meta-Analyse der Studie PN012 und der Studie PN003)

Studie: PN003 und PN012 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe				
	Geschlecht	Alter (Jahre)	APACHE II Score	Region	Ort der Infektion
Morbiditätsendpunkte					
Klinisches Ansprechen ^b	0,821	0,053	0,400	0,300	0,817
Mikrobiologisches Ansprechen pro Patient ^c	0,995	0,250	0,780	0,641	0,856
Superinfektion ^c	n.c.	0,758	0,490	0,182	n.c.
Neue Infektion ^c	n.c.	n.c.	n.c.	0,854	n.c.
a: Datenschnitt: 19. May 2011 (PN012), 27. November 2013 (PN003)					
b: Anzahl an Patienten: ITT-Population					
c: Anzahl an Patienten: MITT (PN003) / mMITT (PN012) Population					
APACHE: Acute Physiological Assessment and Chronic Health Evaluation; ITT: Intention to Treat; MITT: Mikrobiologische Intention to Treat Population; mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention-to-Treat Population; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig.					

Tabelle 4-117: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Morbidität, Tabelle 2 von 2 (Meta-Analyse der Studie PN012 und der Studie PN003)

Studie: PN003 und PN012 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe			
	Anzahl der Abszesse	Art des Eingriffs	Peritonitis	Vorherige Antibiotika-Therapie
Morbiditätsendpunkte				
Klinisches Ansprechen ^b	0,908	0,808	0,167	0,981
Mikrobiologisches Ansprechen pro Patient ^c	0,548	0,274	0,113	0,337
Superinfektion ^c	n.c.	n.c.	n.c.	0,280
Neue Infektion ^c	n.c.	0,851	n.c.	n.c.
a: Datenschnitt: 19. May 2011 (PN012), 27. November 2013 (PN003)				
b: Anzahl an Patienten: ITT-Population				
c: Anzahl an Patienten: MITT (PN003) / mMITT (PN012) Population				
APACHE: Acute Physiological Assessment and Chronic Health Evaluation; ITT: Intention to Treat; MITT: Mikrobiologische Intention to Treat Population; mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention-to-Treat Population; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig.				

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

Tabelle 4-118: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie UE, Tabelle 1 von 2 (Meta-Analyse der Studie PN012 und der Studie PN003)

Studie: PN003 und PN012 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe				
	Geschlecht	Alter (Jahre)	APACHE II Score	Region	Ort der Infektion
Unerwünschte Ereignisse					
Unerwünschte Ereignisse	0,403	0,309	0,461	0,459	0,781
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,939	0,831	0,702	0,264	0,709
Schwere unerwünschte Ereignisse	0,917	0,455	0,663	0,403	0,911
Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen	n.c.	0,550	0,535	0,545	0,477
a: Datenschnitt: 19. May 2011 (PN012), 27. November 2013 (PN003) APACHE: Acute Physiological Assessment and Chronic Health Evaluation; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig.					

Tabelle 4-119: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie UE, Tabelle 2 von 2 (Meta-Analyse der Studie PN012 und der Studie PN003)

Studie: PN003 und PN012 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe			
	Anzahl der Abszesse	Art des Eingriffs	Peritonitis	Vorherige Antibiotika-Therapie
Unerwünschte Ereignisse				
Unerwünschte Ereignisse	0,440	0,261	0,204	0,583
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,153	0,240	0,304	0,971
Schwere unerwünschte Ereignisse	0,812	0,263	0,734	0,925
Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen	n.c.	0,730	0,388	0,601
a: Datenschnitt: 19. May 2011 (PN012), 27. November 2013 (PN003) APACHE: Acute Physiological Assessment and Chronic Health Evaluation; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig.				

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol im Vergleich zu Meropenem bei erwachsenen Patienten mit komplizierten IAI anhand der Phase-II-Studie PN012 und der Phase-III-Studie PN003 untersucht. In der Studie PN012 war das primäre Ziel die nicht-konfirmatorische Bewertung von Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol im Vergleich zu Meropenem im Hinblick auf das klinische Ansprechen für die mMITT- und ME-Population zur TOC-Visite. In der Studie PN003 war das primäre Ziel die Nichtunterlegenheit von Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol im Vergleich zu Meropenem im Hinblick auf das klinische Ansprechen für die MITT- und ME-Population zur TOC-Visite zu zeigen. Im Rahmen einer Meta-Analyse auf Basis patientenindividueller Daten wurden die Auswertungen der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst:

Tabelle 4-120: Übersicht der Ergebnisse aus der Meta-Analyse der Studien PN012 und PN003 die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden

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

Gesamtmortalität

In der Meta-Analyse waren insgesamt 11 Patienten (4,6 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und 6 Patienten (2,7 %) im Meropenem-Arm verstorben. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Ceftolozan/Tazobactam zu Meropenem von 1,70 (95 %-KI: [0,62; 4,63]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,302$).

Es lag kein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien PN012 und PN003 hinsichtlich des Behandlungseffekts auf das Gesamtüberleben vor ($p = 0,398$).

Klinisches Ansprechen

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

Es lag kein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien PN012 und PN003 hinsichtlich des Behandlungseffekts auf das klinische Ansprechen vor ($p = 0,355$).

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

- Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (mMITT-Population) und PN003 (MITT-Population) (RR: 0,88; 95 %-KI: [0,81; 0,97]; $p = 0,007$)
- Klinisches Ansprechen zur TOC-Visite aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (CE-Population) und PN003 (CE-Population) (RR: 0,99; 95 %-KI: [0,93; 1,05]; $p = 0,711$)
- Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (ITT-Population) und PN003 (ITT-Population) (RR: 0,91; 95 %-KI: [0,84; 0,99]; $p = 0,035$)
- Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (mMITT-Population) und PN003 (MITT-Population) (RR: 0,89; 95 %-KI: [0,81; 0,97]; $p = 0,010$)
- Klinisches Ansprechen zur LFU-Visite aus der Meta-Analyse der Studien PN012 (CE-Population) und PN003 (CE-Population) (Peto-OR: 0,63; 95 %-KI: [0,06; 6,59]; $p = 0,698$)

Die signifikanten Unterschiede in den Ergebnissen zum klinischen Ansprechen sind durch den Anteil von Patienten mit einem nicht determinierbaren Ergebnis in der Studie PN003 bedingt. Der Anteil an Patienten an der TOC-Visite mit einem nicht determinierbaren Ergebnis - und damit per definitionem mit klinischem Misserfolg – lag in der Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Gruppe im Vergleich zur Meropenem-Gruppe deutlich höher. Da die MITT-Population bei der LFU-Visite eine Untergruppe der MITT-Population bei der TOC-Visite ist, zeigen sich ähnliche Ergebnisse auch bei der LFU-Visite (49).

Mikrobiologisches Ansprechen

Im Rahmen der Meta-Analyse der Studie PN012 (mMITT-Population) und der Studie PN003 (MITT-Population) zeigte sich beim mikrobiologischen Ansprechen zur TOC-Visite kein

statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol im Vergleich zu Meropenem (RR: 0,93; 95 %-KI: [0,86; 1,01]; $p = 0,069$).

Es lag kein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien PN012 und PN003 hinsichtlich des Behandlungseffekts auf das mikrobiologische Ansprechen vor ($p = 0,910$).

Die durchgeführte Nebenanalyse auf Basis der ME-Population war hierbei konsistent zu den Erkenntnissen der Hauptanalyse (RR: 1,01; 95 %-KI: [0,96; 1,07]; $p = 0,614$).

Superinfektion

Für den Endpunkt Superinfektion zeigte sich im Rahmen der Meta-Analyse der Studie PN012 (mMITT-Population) und der Studie PN003 (MITT-Population) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol und Meropenem (RR: 0,86; 95 %-KI: [0,29; 2,50]; $p = 0,778$).

Es lag kein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien PN012 und PN003 hinsichtlich des Behandlungseffekts auf Superinfektionen vor ($p = 0,883$).

Neue Infektion

Für den Endpunkt Neue Infektion zeigte sich im Rahmen der Meta-Analyse der Studie PN012 (mMITT-Population) und der Studie PN003 (MITT-Population) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol (Peto-OR: 5,36; 95 %-KI: [1,70; 16,94]; $p = 0,004$). Bei Betrachtung der Einzelergebnisse der Studien, zeigt sich, dass der signifikante Unterschied durch die Studie PN003 bedingt ist. Neue Infektionen waren im Rahmen der Studie PN003 innerhalb der MITT Population bei 10 Patienten (5,8 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und bei einem Patienten (0,6 %) im Meropenem-Arm aufgetreten (RR: 5,38; 95 %-KI: [1,62; 17,93]; $p = 0,006$). Eine genauere Betrachtung der Ergebnisse zeigt, dass es sich bei der Mehrheit dieser neuen Infektionen um Infektionen mit Enterokokken und Staphylokokken handelt. Im Gegensatz zu Meropenem, welches eine breite Wirksamkeit im Bereich grampositiver und gramnegativer Erreger aufweist, ist eine Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam aufgrund der natürlichen Resistenz von Enterokokken gegenüber Cephalosporinen und der begrenzten Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam in Staphylokokken in diesen Erregern nicht zu erwarten (49).

Es lag kein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien PN012 und PN003 hinsichtlich des Behandlungseffekts auf Superinfektionen vor ($p = 0,496$).

Nebenwirkungen

Bei der Betrachtung der Nebenwirkungen ergibt sich im Rahmen der Meta-Analyse für UE gesamt, SUE und Therapieabbrüche wegen eines UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol und Meropenem. Für Schwere UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol:

- UE gesamt: (RR: 0,97; 95 %-KI: [0,79; 1,19]; $p = 0,799$)

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

Schwere UE waren im Rahmen der Studie PN003 innerhalb der Safety Population bei 23 Patienten (10,8 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und bei 10 Patienten (4,8 %) im Meropenem-Arm aufgetreten (RR: 2,24; 95 %-KI: [1,14; 4,37]; p = 0,019). Eine genauere Betrachtung dieser UE auf PT-Ebene zeigt, dass nur drei der UE im Ceftolozan/Tazobactam + Meropenem-Arm und keines der UE im Meropenem therapieassoziiert waren. Keines dieser UE wurde als schwerwiegend eingestuft und die Patienten erholten sich von diesen Ereignissen. Des Weiteren stellen alle diese therapieassoziierten schweren UE bekannte, in der Fachinformation von Ceftolozan/Tazobactam genannte, Nebenwirkungen dar (50).

Es lag kein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien PN012 und PN003 hinsichtlich des Behandlungseffekts auf UE (p = 0,832), SUE (p = 0,348), schwere UE (p = 0,864) und Therapieabbruch wegen eines UE vor (p = 0,650).

Für die Sensitivitätsanalyse, der UE ohne die Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können, zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie bei der Hauptanalyse.

Zusätzlich erfolgte für UE gesamt, SUE, Schwere UE und Therapieabbrüche wegen eines UE eine Aufschlüsselung nach SOC und ausgewählten PT. Hierbei ergaben sich folgende statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol:

- UE gesamt: SOC Herzerkrankungen
RR: 2,53; 95 %-KI: [1,01; 6,34]; p = 0,047)
- UE gesamt: SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege
RR: 3,88; 95 %-KI: [1,35; 11,17]; p = 0,012)
- Schwere UE: SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakt
Peto-OR: 7,06; 95 %-KI: [1,58; 31,42]; p = 0,010)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-121: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-122: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-123: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-124: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-125: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.2.1.3.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-126: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-127: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-128: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers - weitere Untersuchungen

Tabelle 4-129: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme ^a
Seifert, 2018 (51)	nein	ja	abgeschlossen	Dauer der Proben-sammlung: 09/2014 - 04/2015	Ceftolozan/Tazobactam Amikacin Amoxicillin/Clavulansäure Cefepim Ceftazidim Ceftolozan Ceftriaxon Ciprofloxacin Colistin Doripenem Ertapenem Fosfomycin Levofloxacin Meropenem Piperacillin/Tazobactam Tobramycin

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme ^a
Kresken, 2019 (52)	nein	ja	abgeschlossen	Dauer der Proben-sammlung: 01/2016 – 04/2017	Ceftolozan/Tazobactam Amikacin Amoxicillin/Clavulansäure Cefepim Ceftazidim Ceftolozan Ceftriaxon Ciprofloxacin Colistin Ertapenem Fosfomycin Imipenem/Cilastatin Levofloxacin Meropenem Piperacillin/Tazobactam Tigecyclin Tobramycin
a: Untersuchte Antibiotika in vitro					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-129 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

In Tabelle 4-129 sind nur die Studien aufgeführt, die für die Beantwortung der zusätzlichen Fragestellung relevant sind. Hierzu zählen Studien die gezielt zur Untersuchung der in-vitro-Aktivität in Deutschland durchgeführt wurden. Für die Beurteilung der Resistenzsituation in Deutschland ist eine breite geografische Verteilung der Zentren in Deutschland von hoher Relevanz. Tabelle 4-129 umfasst folglich nur Studien, die deutsche Isolate von mehreren Zentren und in ausreichendem Umfang berichten. Weitere Untersuchungen zur Beantwortung der allgemeinen Fragestellung, also alle Studien im Anwendungsgebiet die nicht in Abschnitt 4.3.1.1.1 aufgeführt sind, werden nicht berücksichtigt. Der Stand der Information ist der 21.01.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-129 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-130: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Bei der Studie von Seifert, 2018 handelt es sich um einen historischen Vorläufer der im Dossier dargestellten Studie mit Daten aus dem Zeitraum September 2014 bis April 2015 (51). In dieser Studie wurden an zehn Zentren in Deutschland insgesamt 1.299 klinische Isolate untersucht. Die aktuellere Studie von Kresken, 2019 beruht auf Daten aus dem Zeitraum zwischen Januar 2016 und April 2017 (52). Hierbei wurde sowohl die Anzahl der Zentren ($n = 20$), als auch die Anzahl der Isolate ($n = 2.571$) erhöht, um neben einer aktuelleren auch eine breitere Datenbasis zu berücksichtigen. Aufgrund der sich über die Jahre verändernden Resistenzsituation in Deutschland wird für die Beantwortung der Fragestellung auf die aktuellsten Daten zurückgegriffen, um die lokale Resistenzsituation im deutschen Versorgungskontext bestmöglich abzubilden.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 02.01.2020 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (CENTRAL und

CDSR) auf der OVID-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ceftolozan/Tazobactam ergab insgesamt 1287 Treffer (Abbildung 21). Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 346) wurden die verbleibenden 941 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-14) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden 792 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 149 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Alle diese Publikationen wurden anhand des Volltextes als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die Studie Seifert, 2018 wurde als relevant für die vorliegende Fragestellung eingestuft, wurde jedoch ausgeschlossen, da mit der Studie von Kresken, 2019 umfangreichere und aktuellere Daten vorliegen (siehe oben). Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-A im Unterabschnitt 4-A4 angegeben. Die ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C im Unterabschnitt 4-C4 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

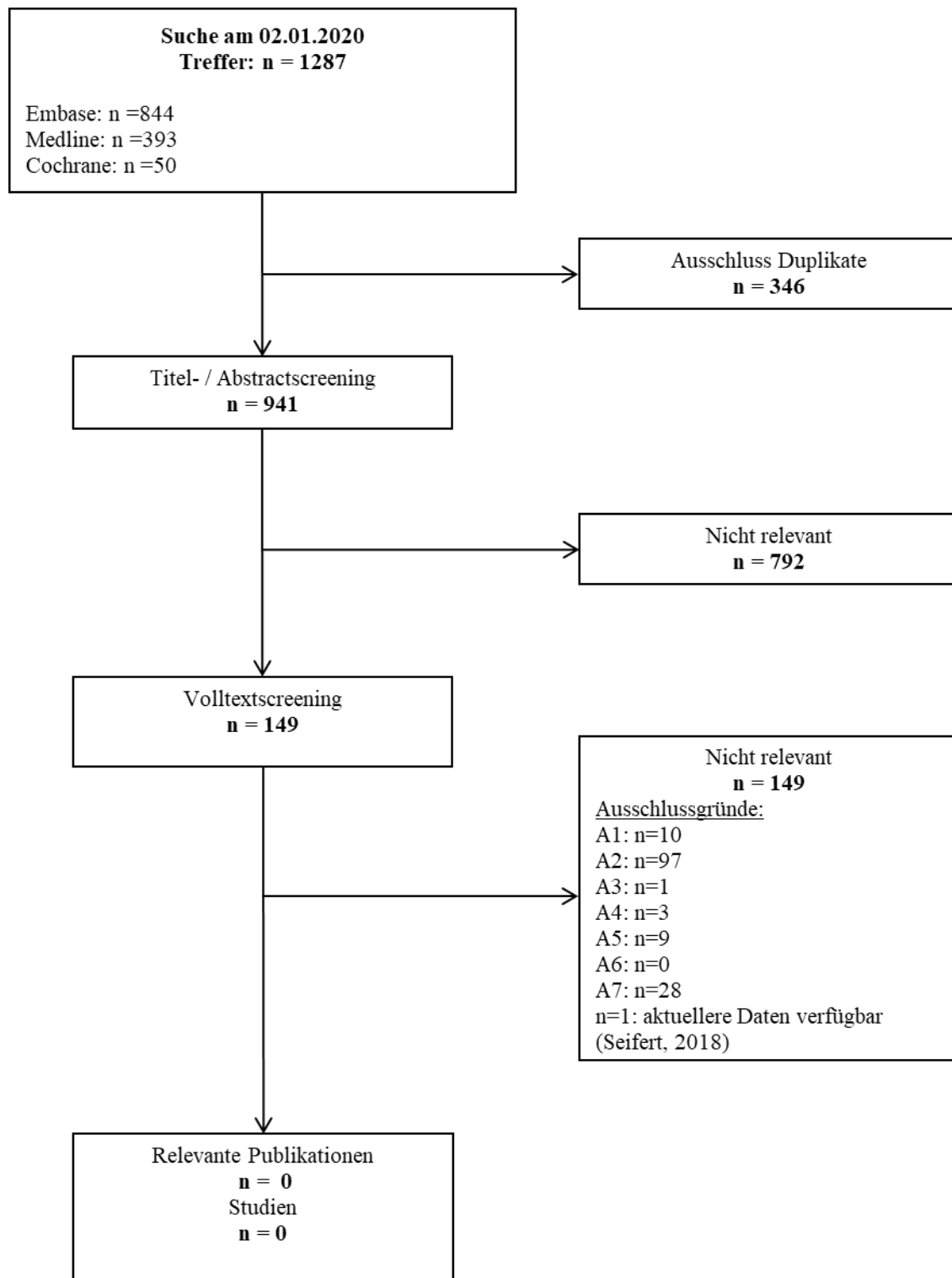


Abbildung 21: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-129) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Die Suche erfolgte am 02.01.2020 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschlusskriterien in Tabelle 4-6 in Abschnitt 4.2.2 auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde keine relevante Studie identifiziert. Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-B im Unterabschnitt 4-B4 angegeben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D im Unterabschnitt 4-D4 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Tabelle 4-131: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-131 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-131 ist der 02.01.2020.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool - weitere Untersuchungen

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

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

Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine in-vitro-Studie identifiziert, die sich für die Beantwortung der zusätzlichen Fragestellung eignet (52).

Tabelle 4-132: Studienpool – weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
In-vitro-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
Kresken, 2019	nein	ja	ja	ja ^d (52)	nein	nein
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mitanzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Es handelt sich hierbei um eine Investigator Initiated Study zur Untersuchung der in-vitro-Wirksamkeit. Ein Studienbericht gemäß ICH E3 liegt folglich nicht vor. ICH E3: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use Topic E 3 (Structure and Content of Clinical Study Reports)						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-133: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Kresken, 2019	In-vitro-Untersuchung mit klinischen Isolaten	Gramnegative klinische Isolate aus hospitalisierten Patienten	Prüfintervention: Ceftolozan/Tazobactam Vergleichsintervention: Erregerabhängig (siehe Tabelle 4-134)	20 Zentren in Deutschland 01/2016 – 04/2017	Messung der MHK und Bestimmung der Suszeptibilität
MHK: Minimale Hemmkonzentration					

Tabelle 4-134: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen

Studie	Ceftolozan/Tazobactam	zVT ^a	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungsscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Kresken, 2019	Ceftolozan/Tazobactam	Pseudomonas aeruginosa: Cefepim Ciprofloxacin Imipenem/Cilastatin (Wirkstoffkombination) Levofloxacin Meropenem Piperacillin/Tazobactam Enterobacterales: Ertapenem Fosfomycin Imipenem/Cilastatin Meropenem Tigecyclin	Zur Bestimmung der MHK wurden im Testansatz Konzentrationsspannen der jeweiligen Antibiotika untersucht. Für Tazobactam betrug die Konzentration konstant 4 mg/l.
a: Diese Tabelle stellt nur die im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten zVT dar. Daneben wurden noch weitere Antibiotika getestet, die in anderen Anwendungsgebieten von Ceftolozan/Tazobactam relevant sind (52). Neben den hier genannten Antibiotika kommt zudem Ceftazidim/Avibactam im vorliegenden Anwendungsgebiet als zVT infrage. Ceftazidim/Avibactam stand jedoch für die Studie nicht zur Verfügung. MHK: Minimale Hemmkonzentration; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie			

Tabelle 4-135: Charakterisierung der Studienpopulation nach Zentrum – weitere Untersuchungen

Zentrum	Anzahl an Isolaten, n (%)
Aachen	130 (5,1)
Augsburg	130 (5,1)
Berlin	130 (5,1)
Bochum	129 (5,0)
Bonn	130 (5,1)
Chemnitz	130 (5,1)
Dresden	109 (4,2)
Gießen	130 (5,1)
Göttingen	130 (5,1)
Hamburg	130 (5,1)
Heidelberg	130 (5,1)
Homburg/Saar	130 (5,1)
Kassel	130 (5,1)
Köln	130 (5,1)
Leipzig	130 (5,1)
Lübeck	129 (5,0)
München	130 (5,1)
Regensburg	130 (5,1)
Stuttgart	124 (4,8)
Würzburg	130 (5,1)
Gesamt	2.571 (100)
Quelle: 52	

Tabelle 4-136: Charakterisierung der Studienpopulation nach Station – weitere Untersuchungen

Station	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> n (%)	Enterobacterales n (%)	Gesamt n (%)
Intensivstation	337 (34,2)	496 (31,3)	833 (32,4)
Intermediate Care Station	47 (4,8)	74 (4,7)	121 (4,7)
Normalstation	592 (60,1)	995 (62,7)	1.587 (61,7)
Unbekannt	9 (0,9)	21 (1,3)	30 (1,2)
Gesamt	985 (100)	1.586 (100)	2.571 (100)
Quelle: 52			

Tabelle 4-137: Charakterisierung der Studienpopulation nach Erreger – weitere Untersuchungen

Erreger	Anzahl getesteter Isolate, n (%)
Pseudomonas aeruginosa	985 (38,3)
Enterobacterales	
Escherichia coli	403 (15,7)
Klebsiella pneumonia	422 (16,4)
Klebsiella oxytoca	169 (6,6)
Proteus mirabilis	114 (4,4)
Proteus vulgaris	26 (1,0)
Serratia marcescens	101 (3,9)
Morganella morganii	44 (1,7)
Klebsiella aerogenes	50 (1,9)
Enterobacter cloacae	128 (5,0)
Citrobacter freundii	41 (1,6)
Citrobacter koseri	51 (2,0)
Seltene Enterobacterales Spezies	37 (1,4)
Gesamt	2.571 (100)
Quelle: 52	

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

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

Beschreibung der in-vitro-Studie

An der Untersuchung waren 20 über Deutschland verteilte Zentren beteiligt. Es nahmen medizinische Labore von Normalstationen, Intensivstationen und Intermediate Care Stationen an der Untersuchung teil. Die klinischen Isolate wurden im Rahmen des Routinebetriebs im Zeitraum von Januar 2016 bis April 2017 gesammelt. Jedes Labor wurde gebeten, 130 Isolate hospitalisierter Patienten mit Blutbahninfektionen, Infektionen der unteren Atemwege, IAI oder HWI zur Verfügung zu stellen, wobei die Anteile der jeweiligen Erreger vorgegeben waren, um zu gewährleisten, dass auch seltene Erreger im Rahmen der Studie untersucht werden können. Die Isolate mussten aus dem Blut, einer Atemwegsprobe (wie bronchoalveoläre Lavage [BAL], Sputum oder Bronchialsekret), einer intraabdominalen Probe (wie Peritonealflüssigkeit oder einer während eines chirurgischen Eingriffs entnommenen Probe) oder einer Urinprobe gewonnen werden. Die Speziesidentifizierung erfolgte zunächst am Zentrum unter den jeweiligen Standardlaborbedingungen.

Dokumentiert wurden das Isolierungsdatum, die Art des Untersuchungsmaterials sowie Genus und Spezies der isolierten Erreger. Patientenbezogene Daten umfassten Alter und Geschlecht, Erkrankung, Fachabteilung und Art der Klinik. Alle patientenbezogenen Daten wurden in pseudonymisierter Form erfasst. Die Isolate wurden bis zum Ende des Sammlungszeitraums an der Klinik aufbewahrt. Die Speziesidentifizierung sowie die Ermittlung der Erregersensibilität erfolgte zentral unter standardisierten Bedingungen in einem Referenzlabor (Antiinfectives Intelligence GmbH, Rheinbach, Deutschland) im Jahr 2019.

Für die Beurteilung der Sensibilität der Isolate wurden Ceftolozan/Tazobactam sowie die für das vorliegende Anwendungsgebiet infrage kommenden Vergleichstherapien (siehe Tabelle 4-134) getestet.

Die Empfindlichkeitsmessung erfolgte über die Mikrodilutionsmethode mit Mueller-Hinton-Bouillon gemäß ISO 20776-1 in kommerziellen Mikrotiterplatten. Als Kontrollkulturen dienten *E. coli* American Type Culture Collection (ATCC®) 25922 und *P. aeruginosa* ATCC® 27853. Die Einstufung der gemessenen MHK in sensibel, sensibel bei erhöhter Exposition oder resistent gegenüber einem Antibiotikum erfolgte anhand der für die aktive Substanz geltenden EUCAST Grenzwerte Version 10.0 (siehe Tabelle 4-138).

Tabelle 4-138: EUCAST Grenzwerte (Version 10.0)

Antibiotikum	Spezies	MHK (mg/l)		
		S	I	R
Cefepim	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 0,001	> 0,001–≤ 8	> 8
Ciprofloxacin	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 0,001	> 0,001–≤ 0,5	> 0,5
Ertapenem	Enterobacterales	≤ 0,5	-	> 0,5
Fosfomycin	Enterobacterales	≤ 32	-	> 32
Imipenem/Cilastatin	Enterobacterales (ohne <i>Morganella morganii</i> , <i>Proteus</i> spp.)	≤ 2	> 2–≤ 4	> 4
Imipenem/Cilastatin	<i>Morganella morganii</i> , <i>Proteus</i> spp.	≤ 0,125	> 2–≤ 4	> 4
Imipenem/Cilastatin	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 0,001	> 0,001–≤ 4	> 4
Levofloxacin	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 0,001	> 0,001–≤ 1	> 1
Meropenem	Enterobacterales, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 2	> 2–≤ 8	> 8
Piperacillin/Tazobactam ^a	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 0,001	> 0,001–≤ 16	> 16
Tigecyclin ^b	<i>Escherichia coli</i> , <i>Citrobacter koseri</i>	≤ 0,5	-	> 0,5
a: Testkonzentration betrug für Tazobactam konstant 4 mg/l. b: Für Tigecyclin liegen für einige Enterobacterales Erreger aufgrund einer natürlichen Resistenz gegenüber diesem Antibiotikum keine EUCAST Grenzwerte vor (53). In der mit diesem Dossier eingereichten Fachinformation für Ceftolozan/Tazobactam werden abweichende Grenzwerte für das Vorliegen einer Resistenz angegeben. Die Angaben in der Fachinformation werden derzeit überarbeitet und an die aktuellen Grenzwerte der EUCAST, die am 01.01.2020 veröffentlicht wurden, angepasst. EUCAST: European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing; I: Sensibel bei erhöhter Exposition; MHK: minimale Hemmkonzentration; R: Resistent; S: Sensibel Quelle: 14				

Von 17 der 20 teilnehmenden Labore wurden jeweils 130 Isolate gesammelt. Die verbleibenden drei Zentren stellten 129, 124 bzw. 109 Isolate zur Verfügung (siehe Tabelle 4-135). Insgesamt wurden 2.571 Bakterienstämme in die Untersuchung eingeschlossen. Von diesen waren 985 (38,3 %) *P. aeruginosa* Stämme, bei den verbleibenden Spezies handelte es sich um Spezies der Ordnung Enterobacterales (siehe Tabelle 4-137).

Der Anteil an Isolaten von Patienten mit im Krankenhaus erworbenen bzw. ambulanten Infektionen war mit 28 % bzw. 27 % in etwa gleich verteilt (für etwa 45 % der Isolate lagen keine Informationen über die Infektionsquelle vor). Der Großteil der Isolate stammte von Patienten auf der Normalstation (61,7 %), gefolgt von Patienten auf der Intensivstation (32,4 %) (siehe Tabelle 4-136). Die Isolate stammten am häufigsten aus Abteilungen der Inneren Medizin (33,8 % der Isolate) und Chirurgie (23,1 % der Isolate). Weitere Fachabteilungen waren Hämatologie/Onkologie, Innere Medizin, Neurologie, Pneumologie, Chirurgie und Urologie und weitere (jeweils unter 10 % der Isolate).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Hinsichtlich der Verbreitung resistenter Erreger zeigen sich erhebliche geografische Unterschiede. Die Unterschiede im Resistenzspektrum finden sich nicht nur im weltweiten oder europäischen Vergleich, sondern auch auf nationaler und regionaler Ebene. Die im vorliegenden Dossier dargestellte in-vitro-Untersuchung wurde an 20 Zentren in zehn Bundesländern Deutschlands durchgeführt. Aufgrund der breiten geografischen Verteilung der teilnehmenden Zentren sowie der verschiedenen teilnehmenden Fachgebiete der die Labore versorgenden Krankenhäuser kann davon ausgegangen werden, dass die hier dargestellte Studie ein repräsentatives Abbild der Resistenzsituation in Deutschland darstellt. Trotz der steigenden Prävalenz von multiresistenten gramnegativen Erregern (MRGN) in den Jahren 2001-2005 in Deutschland, sind die Resistenzraten gegenüber den verschiedenen Antibiotika in jüngerer Zeit stabil geblieben. Der Anteil von Isolaten mit dem ESBL-Phänotyp betrug im Jahr 2016 bei *E. coli* 20,4 % (2010: 17,4 %; 2013: 14,9 %), der Anteil von *P. aeruginosa* Isolaten mit Resistenz oder Sensibilität bei erhöhter Exposition gegenüber Meropenem 18,4 % (2010: 19,9 %; 2013: 18,1 %) (54, 55).

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-139: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Kresken, 2019	-	nein	-	-	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der in-vitro-Untersuchung handelt es sich um ein direkt vergleichendes, verbundenes Experiment, das so angelegt ist, dass der Unterschied zwischen den Interventionsgruppen nur auf die geprüfte Intervention zurückgeführt werden kann. Grundsätzlich kann hier daher nicht von hoch verzerrten Ergebnissen ausgegangen werden. Unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Bewertung von Antibiotika und der Durchführung der Untersuchung unter

anerkannten Standards an einem Referenzlabor, lässt die Studie aussagekräftige Nachweise zum Zusatznutzen des Arzneimittels zu.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Suszeptibilität – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-140: Operationalisierung der Suszeptibilität

Studie	Operationalisierung
Kresken, 2019	Für die in-vitro-Untersuchung wurden klinische Isolate von hospitalisierten Patienten mit Blutstrominfektionen, Infektionen der unteren Atemwege, IAI oder HWI gesammelt. Als Ursprung der Isolate wurden Blut, Atemwegsproben (z. B. BAL, Sputum oder Bronchialsekret), intraabdominale Proben (z. B. Peritonealflüssigkeit oder eine während eines chirurgischen Eingriffs entnommene Probe) oder Urinproben verwendet. Wiederholte Isolierungen desselben Bakterienstammes von einem Patienten wurden nicht berücksichtigt. Insgesamt durften nicht mehr als 30 % der Isolate desselben Ursprungs sein. Zudem durften nicht alle Isolate aus demselben Infektionsherd stammen. Sputumproben durften nicht mehr als 50 % aller aus den Atemwegen gewonnenen Isolate ausmachen. Die klinischen Isolate wurden an ein Referenzlabor zur Überprüfung der Speziesidentifikation (über Massenspektrometrie) und zur Testung der Suszeptibilität gesendet. Die MHK wurden am Referenzlabor mittels Mikrodilution gemäß ISO 20776-1 bestimmt. Die Einstufung der gemessenen MHK in S, I oder R gegenüber einem Antibiotikum erfolgte anhand der für die aktive Substanz geltenden EUCAST Grenzwerte Version 10.0 (siehe Tabelle 4-138). Die EUCAST Kategorien können wie folgt interpretiert werden: • S: Erreger ist sensibel gegenüber dem Test-Antibiotikum bei normaler Exposition. Ein Therapieerfolg bei Verwendung der Standarddosis in der üblichen Darreichungsform ist anzunehmen. • I: Erreger ist sensibel gegenüber dem Test-Antibiotikum bei erhöhter Exposition. Ein Therapieerfolg ist bei Erhöhung der Dosierung/geänderter Verabreichungsform oder durch Konzentrierung am Infektionsort zu erwarten. • R: Erreger ist resistent gegen das Test-Antibiotikum. Auch bei erhöhter Exposition ist kein Therapieerfolg zu erwarten.
BAL: Bronchoalveoläre Lavage; EUCAST: European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing; HWI: Harnwegsinfektion; I: Sensibel bei erhöhter Exposition; IAI: Intraabdominelle Infektion; ISO: Internationale Organisation für Normung; MHK: Minimale Hemmkonzentration; R: Resistent; S: Sensibel	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-141: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Suszeptibilität – Weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Kresken, 2019	niedrig	nein	nein	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität sind, neben klinischen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit beim Menschen, Bestandteil der Anforderungen der Zulassungsbehörden an neue Antibiotika. Die Erregersensibilität wurde über die Messung der MHK nach standardisierten Verfahren an einem Referenzlabor bestimmt. Die Einstufung der gemessenen MHK in S, I oder R gegenüber einem Antibiotikum erfolgte anhand der für die aktive Substanz geltenden international gültigen aktuellen EUCAST Grenzwerte (Version 10.0). Aufgrund der standardisierten Erfassung des Endpunkts ist von einem geringen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine antibiotische Therapie erfolgt grundsätzlich erregerspezifisch. Die Darstellung der in-vitro-Wirksamkeit erfolgt daher getrennt nach Erreger unabhängig von der Herkunft der Isolate aus einem bestimmten Infektionsort. Für die Beurteilung der in-vitro-Aktivität von Ceftolozan/Tazobactam werden nur diejenigen Erreger berücksichtigt, gegen die die klinische Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam erwiesen ist bzw. vermutet werden kann (siehe auch Abschnitt 4.2.1) und bei denen im vorliegenden Anwendungsgebiet der Einsatz von Ceftolozan/Tazobactam durch die Leitlinien empfohlen wird (siehe Modul 3B, Abschnitt 3.2.). Ceftolozan wurde gezielt für die Therapie von Infektionen durch multiresistente *P. aeruginosa* entwickelt. Die Kombination mit Tazobactam ermöglicht weiterhin einen Einsatz von Ceftolozan/Tazobactam bei Infektionen durch 3MRGN Enterobacterales, die häufig Bildner von ESBL-Enzymen sind. In dieser Patientenpopulation besteht ein sehr hoher therapeutischer Bedarf. Aufgrund der Einordnung von Ceftolozan/Tazobactam durch die WHO als Reserveantibiotikum innerhalb der AWaRe-Gruppen, sollte Ceftolozan/Tazobactam auch nur in bestimmten begrenzten Therapiesituationen eingesetzt werden. In Deutschland stellen vor allem 3MRGN, 4MRGN, Carbapenem-resistente *P. aeruginosa* sowie ESBL-bildende Enterobacterales ein Problem dar. Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der

Empfindlichkeitsmessung für die einzelnen Erreger deskriptiv dargestellt; im Anschluss folgen die Ergebnisse zusammengefasst nach Gruppen von MRE, deren Bekämpfung in Deutschland die höchste Priorität zukommt.

Ergebnisse pro Erreger

Pseudomonas aeruginosa

Tabelle 4-142: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (P. aeruginosa)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 985)	Ceftolozan/Tazobactam	96,4	-	3,6
	Cefepim	-	85,6	14,4
	Ciprofloxacin	-	73,1	26,9
	Imipenem/Cilastatin	-	76,1	23,9
	Levofloxacin	-	67,6	32,4
	Meropenem	73,1	14,5	12,4
	Piperacillin/Tazobactam	-	84,6	15,4
I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel				

Insgesamt wurden 985 P. aeruginosa Isolate untersucht. Die Resistenzrate gegenüber Ceftolozan/Tazobactam war mit 3,6 % im Vergleich zu allen im vorliegenden Anwendungsgebiet untersuchten Antibiotika am niedrigsten. Gegenüber Ciprofloxacin, Cefepim, Meropenem, Imipenem/Cilastatin, Levofloxacin und Piperacillin/Tazobactam lagen die Resistenzraten bei über 10 % (siehe Tabelle 4-142).

Tabelle 4-143: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (Meropenem-resistente P. aeruginosa)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 122)	Ceftolozan/Tazobactam	77,0	-	23,0
	Cefepim	-	40,2	59,8
	Ciprofloxacin	-	28,7	71,3
	Imipenem/Cilastatin	-	9,8	90,2
	Levofloxacin	-	67,6	32,4
	Piperacillin/Tazobactam	-	45,1	54,9
I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel				

Auch bei Betrachtung der Resistenzraten Meropenem-resistenter P. aeruginosa Isolate (n = 122) wurde gegenüber Ceftolozan/Tazobactam die niedrigste Resistenzrate unter allen untersuchten Antibiotika beobachtet. Gegenüber Levofloxacin lag die Resistenzrate bei 32,4 %. Gegenüber allen anderen Antibiotika mit Relevanz für das Anwendungsgebiet lag die Resistenzrate bei über 50 % (siehe Tabelle 4-143).

Tabelle 4-144: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (3MRGN P. aeruginosa)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 108)	Ceftolozan/Tazobactam	98,1	-	1,9
	Cefepim	-	63,9	36,1
	Ciprofloxacin	-	22,2	77,8
	Imipenem/Cilastatin	-	20,4	79,6
	Levofloxacin	-	17,6	82,4
	Meropenem	18,5	38,0	43,5
	Piperacillin/Tazobactam	-	60,2	39,8
I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel				

Bei Betrachtung der Resistenzraten der 3MRGN P. aeruginosa Isolate (n = 108) waren die Unterschiede zwischen den Therapien besonders deutlich. Gegenüber Ceftolozan/Tazobactam lag die Resistenzrate bei 1,9 %, wobei die Resistenzraten bei allen anderen untersuchten Antibiotika bei über 36,1 % lagen (siehe Tabelle 4-144).

Tabelle 4-145: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (4MRGN P. aeruginosa)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 72)	Ceftolozan/Tazobactam	56,9	-	43,1
	Cefepim	-	9,7	90,3
	Ciprofloxacin	-	0,0	100,0
	Imipenem/Cilastatin	-	1,4	98,6
	Levofloxacin	-	0,0	100,0
	Meropenem	0,0	27,8	72,2
	Piperacillin/Tazobactam	-	11,1	88,9
I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel				

Auch bei Betrachtung der Resistenzraten der 4MRGN P. aeruginosa Isolate (n = 72) wurde gegenüber Ceftolozan/Tazobactam die niedrigste Resistenzrate unter allen untersuchten Antibiotika beobachtet. Gegenüber Ceftolozan/Tazobactam waren 43,1 % der 4MRGN P. aeruginosa Isolate resistent, wohingegen die Resistenzraten gegenüber Ciprofloxacin, Cefepim, Meropenem, Imipenem/Cilastatin, Levofloxacin und Piperacillin/Tazobactam bei über 70 % lagen (siehe Tabelle 4-145).

Enterobacterales***Enterobacterales (Gesamt)***

Tabelle 4-146: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (Enterobacterales gesamt)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 1.586)	Ceftolozan/Tazobactam	95,5	-	4,5
	Ertapenem	99,2	-	0,8
	Fosfomycin	83,9	-	16,1
	Imipenem/Cilastatin	98,7	0,9	0,4
	Meropenem	99,4	0,1	0,5
Für Tigecyclin liegen für einige Enterobacterales Erreger aufgrund einer natürlichen Resistenz gegenüber diesem Antibiotikum keine EUCAST Grenzwerte vor, weswegen keine Kategorisierung in I, R und S möglich ist. EUCAST: European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing; I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel				

Insgesamt wurden 1.586 Enterobacterales Isolate untersucht. Die Resistenzrate gegenüber Ceftolozan/Tazobactam lag bei 4,5 %. Die höchste Resistenzrate wurde mit 16,1 % gegenüber Fosfomycin beobachtet. Gegenüber den Carbapenemen lagen die Resistenzraten bei unter 1 % (siehe Tabelle 4-149).

Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen drei der vier Antibiotikagruppen - Enterobacterales

Tabelle 4-147: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (3MRGN Enterobacterales)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 88)	Ceftolozan/Tazobactam	84,1	-	15,9
	Ertapenem	96,6	-	3,4
	Fosfomycin	81,8	-	18,2
	Imipenem/Cilastatin	97,7	2,3	0,0
	Meropenem	98,9	1,1	0,0
	Tigecyclin	79,5	-	20,5
I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel				

Bei Betrachtung der Resistenzraten der 3MRGN Enterobacterales Isolate (n = 88) lag die Resistenzrate gegenüber Ceftolozan/Tazobactam bei 15,9 %. Höhere Resistenzraten wurden gegenüber Fosfomycin und Tigecyclin beobachtet. Die niedrigsten Resistenzraten wurden gegenüber den Carbapenemen beobachtet (siehe Tabelle 4-147).

Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen vier der vier Antibiotikagruppen – Enterobacterales

Tabelle 4-148: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (4MRGN Enterobacterales)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 7)	Ceftolozan/Tazobactam	0,0	-	100,0
	Ertapenem	0,0	0,0	100,0
	Fosfomycin	42,9	-	57,1
	Imipenem/Cilastatin	14,3	14,3	71,4
	Meropenem	0,0	0,0	100,0
	Tigecyclin	71,4	-	28,6
I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel				

Es wurden sieben 4MRGN Enterobacterales Isolate untersucht. Alle vier Isolate waren resistent gegenüber Ceftolozan/Tazobactam, Ertapenem und Meropenem. Am niedrigsten war die Resistenzrate gegenüber Tigecyclin (siehe Tabelle 4-148).

Escherichia coli

Tabelle 4-149: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (E. coli)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 403)	Ceftolozan/Tazobactam	100,0	-	0,0
	Ertapenem	100,0	-	0,0
	Fosfomycin	98,0	-	2,0
	Meropenem	100,0	0,0	0,0
	Imipenem/Cilastatin	100,0	0,0	0,0
	Tigecyclin	99,8	-	0,2
I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel				

Insgesamt wurden 403 E. coli Isolate untersucht. Die Resistenzraten gegenüber Fosfomycin und Tigecyclin lagen bei 2,0 % bzw. 0,2 %. Gegenüber Ceftolozan/Tazobactam und allen anderen relevanten Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet lagen die Resistenzraten bei 0,0 % (siehe Tabelle 4-149).

Tabelle 4-150: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (E. coli mit ESBL-Phänotyp)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 67)	Ceftolozan/Tazobactam	100,0	-	0,0
	Ertapenem	100,0	-	0,0
	Fosfomycin	97,0	-	3,0
	Meropenem	100,0	0,0	0,0
	Imipenem/Cilastatin	100,0	0,0	0,0
	Tigecyclin	98,5	-	1,5
I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel				

Bei Betrachtung der E. coli Isolate mit ESBL-Phänotyp (n = 67) zeigte sich ein vergleichbares Bild. Die Resistenzraten gegenüber Fosfomycin und Tigecyclin lagen bei 3,0 % bzw. 1,5 %. Gegenüber Ceftolozan/Tazobactam und den anderen relevanten Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet lagen die Resistenzraten bei 0,0 % (siehe Tabelle 4-150).

Klebsiella pneumoniae

Tabelle 4-151: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (K. pneumoniae)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 422)	Ceftolozan/Tazobactam	96,9	-	3,1
	Ertapenem	98,1	-	1,9
	Fosfomycin	80,3	-	19,7
	Imipenem/Cilastatin	98,8	0,2	0,9
	Meropenem	98,3	0,2	1,4
Für Tigecyclin liegen für diesen Erreger aufgrund einer natürlichen Resistenz gegenüber diesem Antibiotikum keine EUCAST Grenzwerte vor, weswegen keine Kategorisierung in I, R und S möglich ist. EUCAST: European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing; I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel				

Insgesamt wurden 422 K. pneumoniae Isolate untersucht. Gegenüber Ceftolozan/Tazobactam lag die Resistenzrate bei 3,1 %. Gegenüber den Carbapenemen waren die Resistenzraten niedriger. Die Resistenzrate gegenüber Fosfomycin war mit 19,7 % am höchsten (siehe Tabelle 4-151).

Tabelle 4-152: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (*K. pneumoniae* mit ESBL-Phänotyp)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 61)	Ceftolozan/Tazobactam	88,5	-	11,5
	Ertapenem	96,7	-	3,3
	Fosfomycin	78,7	-	21,3
	Imipenem/Cilastatin	100,0	0,0	0,0
	Meropenem	98,4	1,6	0,0
Für Tigecyclin liegen für diesen Erreger aufgrund einer natürlichen Resistenz gegenüber diesem Antibiotikum keine EUCAST Grenzwerte vor, weswegen keine Kategorisierung in I, R und S möglich ist. EUCAST: European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing; I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel				

Auch bei Betrachtung der Resistenzraten von *K. pneumoniae* Isolaten mit ESBL-Phänotyp (n = 61), zeigten sich gegenüber den Carbapenemen die niedrigsten Resistenzraten (siehe Tabelle 4-152).

Klebsiella oxytoca

Tabelle 4-153: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (*K. oxytoca*)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 169)	Ceftolozan/Tazobactam	99,4	-	0,6
	Ertapenem	100,0	-	0,0
	Fosfomycin	88,2	-	11,8
	Imipenem/Cilastatin	100,0	0,0	0,0
	Meropenem	100,0	0,0	0,0
Für Tigecyclin liegen für diesen Erreger aufgrund einer natürlichen Resistenz gegenüber diesem Antibiotikum keine EUCAST Grenzwerte vor, weswegen keine Kategorisierung in I, R und S möglich ist. EUCAST: European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing; I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel				

Insgesamt wurden 169 *K. oxytoca* Isolate untersucht. Mit Ausnahme von Fosfomycin, mit Resistenzraten von 11,8 %, lagen die Resistenzraten gegenüber allen im Anwendungsgebiet relevanten Antibiotika bei unter 1 % (siehe Tabelle 4-153).

Tabelle 4-154: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (K. oxytoca mit ESBL-Phänotyp)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 5)	Ceftolozan/Tazobactam	100,0	-	0,0
	Ertapenem	100,0	-	0,0
	Fosfomycin	80,0	-	20,0
	Imipenem/Cilastatin	100,0	0,0	0,0
	Meropenem	100,0	0,0	0,0
Für Tigecyclin liegen für diesen Erreger aufgrund einer natürlichen Resistenz gegenüber diesem Antibiotikum keine EUCAST Grenzwerte vor, weswegen keine Kategorisierung in I, R und S möglich ist. EUCAST: European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing; I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel				

Mit Ausnahme von Fosfomycin lagen die Resistenzraten gegenüber aller im Anwendungsgebiet relevanten Antibiotika bei 0,0 % (siehe Tabelle 4-154).

Proteus mirabilis

Tabelle 4-155: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (P. mirabilis)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 114)	Ceftolozan/Tazobactam	99,1	-	0,9
	Ertapenem	100,0	-	0,0
	Fosfomycin	78,1	-	21,9
	Imipenem/Cilastatin	6,1	93,9	0,0
	Meropenem	100,0	0,0	0,0
Für Tigecyclin liegen für diesen Erreger aufgrund einer natürlichen Resistenz gegenüber diesem Antibiotikum keine EUCAST Grenzwerte vor, weswegen keine Kategorisierung in I, R und S möglich ist. EUCAST: European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing; I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel				

Insgesamt wurden 114 P. mirabilis Isolate untersucht. Gegenüber Fosfomycin lag die Resistenzrate bei 21,9 %, bei allen anderen betrachteten Antibiotika lagen die Resistenzraten bei unter 1 % Prozent (siehe Tabelle 4-155).

Tabelle 4-156: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (P. mirabilis mit ESBL-Phänotyp)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 1)	Ceftolozan/Tazobactam	100,0	-	0,0
	Ertapenem	100,0	-	0,0
	Fosfomycin	100,0	-	0,0
	Imipenem/Cilastatin	0,0	100,0	0,0
	Meropenem	100,0	0,0	0,0
Für Tigecyclin liegen für diesen Erreger aufgrund einer natürlichen Resistenz gegenüber diesem Antibiotikum keine EUCAST Grenzwerte vor, weswegen keine Kategorisierung in I, R und S möglich ist. EUCAST: European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing; I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel				

In nur einem der 114 P. mirabilis Isolate lag ein ESBL-Phänotyp vor. Dieses Isolat war gegenüber keinem der getesteten Antibiotika resistent (siehe Tabelle 4-156).

Proteus vulgaris

Tabelle 4-157: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (P. vulgaris)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 26)	Ceftolozan/Tazobactam	100,0	-	0,0
	Ertapenem	100,0	-	0,0
	Fosfomycin	84,6	-	15,4
	Imipenem/Cilastatin	0,0	100,0	0,0
	Meropenem	100,0	0,0	0,0
Für Tigecyclin liegen für diesen Erreger aufgrund einer natürlichen Resistenz gegenüber diesem Antibiotikum keine EUCAST Grenzwerte vor, weswegen keine Kategorisierung in I, R und S möglich ist. EUCAST: European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing; I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel				

Insgesamt wurden 26 P. vulgaris Isolate untersucht. Gegenüber Fosfomycin lag die Resistenzrate bei 15,4 %, wohingegen in keinem der Isolate gegenüber keinem der anderen betrachteten Antibiotika eine Resistenz vorlag (siehe Tabelle 4-157).

Serratia marcescensTabelle 4-158: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (*S. marcescens*)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 101)	Ceftolozan/Tazobactam	92,1	-	7,9
	Ertapenem	97,0	-	3,0
	Fosfomycin	98,0	-	2,0
	Imipenem/Cilastatin	98,0	0,0	2,0
	Meropenem	98,0	1,0	1,0
Für Tigecyclin liegen für diesen Erreger aufgrund einer natürlichen Resistenz gegenüber diesem Antibiotikum keine EUCAST Grenzwerte vor, weswegen keine Kategorisierung in I, R und S möglich ist. EUCAST: European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing; I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel				

Es wurden insgesamt 101 *S. marcescens* Isolate untersucht. Gegenüber allen untersuchten Antibiotika lagen die Resistenzraten bei unter 10 % (siehe Tabelle 4-158).

Morganella morganiiTabelle 4-159: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (*M. morganii*)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 44)	Ceftolozan/Tazobactam	97,7	-	2,3
	Ertapenem	100,0	-	0,0
	Fosfomycin	4,5	-	95,5
	Imipenem/Cilastatin	0,0	100,0	0,0
	Meropenem	100,0	0,0	0,0
Für Tigecyclin liegen für diesen Erreger aufgrund einer natürlichen Resistenz gegenüber diesem Antibiotikum keine EUCAST Grenzwerte vor, weswegen keine Kategorisierung in I, R und S möglich ist. EUCAST: European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing; I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel				

Insgesamt wurden 44 *M. morganii* Isolate untersucht. Gegenüber Ceftolozan/Tazobactam lag die Resistenzrate bei 2,3 %. Eine höhere Resistenzrate wurde gegenüber Fosfomycin beobachtet (95,5 %). Keines der Isolate war resistent gegenüber den Carbapenemen (siehe Tabelle 4-159).

Klebsiella aerogenes

Tabelle 4-160: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (K. aerogenes)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 50)	Ceftolozan/Tazobactam	80,0	-	20,0
	Ertapenem	100,0	-	0,0
	Fosfomycin	78,0	-	22,0
	Imipenem/Cilastatin	100,0	0,0	0,0
	Meropenem	100,0	0,0	0,0
Für Tigecyclin liegen für diesen Erreger aufgrund einer natürlichen Resistenz gegenüber diesem Antibiotikum keine EUCAST Grenzwerte vor, weswegen keine Kategorisierung in I, R und S möglich ist. EUCAST: European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing; I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel				

Es wurden insgesamt 50 K. aerogenes Isolate untersucht. Die Resistenzrate gegenüber Fosfomycin bzw. Ceftolozan/Tazobactam lag bei 22,0 bzw. 20,0 %. Keines der Isolate war resistent gegenüber den Carbapenemen (siehe Tabelle 4-160).

Enterobacter cloacae

Tabelle 4-161: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (E. cloacae)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 128)	Ceftolozan/Tazobactam	77,3	-	22,7
	Ertapenem	99,2	-	0,8
	Fosfomycin	66,4	-	33,6
	Imipenem/Cilastatin	99,2	0,8	0,0
	Meropenem	99,2	0,0	0,8
Für Tigecyclin liegen für diesen Erreger aufgrund einer natürlichen Resistenz gegenüber diesem Antibiotikum keine EUCAST Grenzwerte vor, weswegen keine Kategorisierung in I, R und S möglich ist. EUCAST: European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing; I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel				

Insgesamt wurden 128 E. cloacae Isolate untersucht. Die Resistenzrate gegenüber Ceftolozan/Tazobactam lag bei 22,7 %. Eine höhere Resistenzrate wurde gegenüber Fosfomycin (33,6 %) beobachtet. Die niedrigsten Resistenzraten wurden gegenüber den Carbapenemen beobachtet (siehe Tabelle 4-161).

Citrobacter freundiiTabelle 4-162: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (*C. freundii*)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 41)	Ceftolozan/Tazobactam	87,8	-	12,2
	Ertapenem	100,0	-	0,0
	Fosfomycin	100,0	-	0,0
	Imipenem/Cilastatin	100,0	0,0	0,0
	Meropenem	100,0	0,0	0,0
Für Tigecyclin liegen für diesen Erreger aufgrund einer natürlichen Resistenz gegenüber diesem Antibiotikum keine EUCAST Grenzwerte vor, weswegen keine Kategorisierung in I, R und S möglich ist. EUCAST: European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing; I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel				

Es wurden insgesamt 41 *C. freundii* Isolate untersucht. Die Resistenzrate gegenüber Ceftolozan/Tazobactam lag bei 12,2 %. Gegenüber den anderen untersuchten Antibiotika war keines der Isolate resistent (siehe Tabelle 4-162).

Citrobacter koseriTabelle 4-163: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität (*C. koseri*)

Population	Antibiotikum	S (%)	I (%)	R (%)
Gesamt (n = 51)	Ceftolozan/Tazobactam	100,0	-	0,0
	Ertapenem	100,0	-	0,0
	Fosfomycin	98,0	-	2,0
	Imipenem/Cilastatin	100,0	0,0	0,0
	Meropenem	100,0	0,0	0,0
	Tigecyclin	100,0	-	0,0
I: Sensibel bei erhöhter Exposition; R: Resistent; S: Sensibel				

Insgesamt wurden 51 *C. koseri* Isolate untersucht. Die Resistenzraten waren generell sehr gering, nur gegenüber Fosfomycin zeigte sich eine Resistenzrate von über 0,0 % (siehe Tabelle 4-163).

Ergebnisse für die Ableitung des Zusatznutzens

Tabelle 4-164 fasst die Ergebnisse zu Erregern zusammen, deren Bekämpfung in Deutschland aufgrund der vorliegenden Resistenzsituation die höchste Priorität zukommt.

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

Tabelle 4-164: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität von Erregern mit höchster Priorität

Erreger	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Cefepim	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Meropenem	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Imipenem/ Cilastatin	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Piperacillin/ Tazobactam	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Levofloxacin	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Ciprofloxacin	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Fosfomycin	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Tigecyclin
	Risikodifferenz ^a [95 %-KI]							
P. aeruginosa gesamt ^b	0,11 [0,08; 0,13]	0,09 [0,06; 0,11]	0,20 [0,17; 0,24]	0,12 [0,09; 0,15]	0,29 [0,25; 0,33]	0,23 [0,20; 0,27]	-	-
P. aeruginosa MER-R ^c	0,37 [0,26; 0,48]	0,77 [0,70; 0,85] ^l	0,67 [0,57; 0,78]	0,32 [0,20; 0,44]	0,66 [0,55; 0,76]	0,48 [0,37; 0,60]	-	-
P. aeruginosa 3MRGN ^d	0,34 [0,21; 0,47]	0,42 [0,29; 0,54]	0,78 [0,67; 0,89]	0,38 [0,25; 0,51]	0,81 [0,71; 0,90]	0,76 [0,65; 0,87]	-	-
P. aeruginosa 4MRGN ^e	0,47 [0,33; 0,61]	0,29 [0,13; 0,45]	0,56 [0,42; 0,69]	0,46 [0,29; 0,63]	0,57 [0,45; 0,68] ^l	0,57 [0,45; 0,68] ^l	-	-
Enterobacterales 3MRGN ^f	0,67 [0,52; 0,82]	-0,16 [-0,24; -0,08]	-0,16 [-0,24; -0,08]	0,06 [-0,02; 0,13]	0,63 [0,49; 0,76]	0,84 [0,76; 0,92] ^l	0,02 [-0,10; 0,14]	-
Enterobacterales 4MRGN ^g	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	-0,29 [-0,65; 0,08] ^l	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	-0,43 [-0,81; -0,05] ^l	-
E. coli ESBL ^h	0,72 [0,61; 0,83] ^l	0,00 [-0,03; 0,03] ^l	0,00 [-0,03; 0,03] ^l	0,09 [0,02; 0,16] ^l	0,76 [0,66; 0,87] ^l	0,76 [0,66; 0,87] ^l	0,03 [-0,02; 0,08] ^l	0,01 [-0,03; 0,06] ^l
K. pneumoniae ESBL ⁱ	0,79 [0,65; 0,92]	-0,11 [-0,20; -0,03]	-0,11 [-0,20; -0,03] ^l	0,08 [-0,01; 0,17]	0,34 [0,18; 0,51]	0,61 [0,44; 0,78]	0,10 [-0,03; 0,23]	-
K. oxytoca ESBL ^j	0,00 [-0,31; 0,31] ^l	0,00 [-0,31; 0,31] ^l	0,00 [-0,31; 0,31] ^l	1,00 [0,69; 1,00] ^l	0,40 [-0,05; 0,85] ^l	0,80 [0,39; 1,00] ^l	0,20 [-0,21; 0,61] ^l	-
P. mirabilis ESBL ^k	-	-	-	-	-	-	-	-
a: Berechnung der RD pro Erreger, mittels GEE unter der Verwendung der Correlation Structure exchangeable für die im Model enthaltenen Antibiotika. Falls für mindestens ein Antibiotikum eine Rate von 0 % oder 100 % vorliegt, wird dieses aus der Berechnung ausgeschlossen. b: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Cefepim, Meropenem, Imipenem/Cilastatin, Piperacillin/Tazobactam, Levofloxacin, Ciprofloxacin c: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Cefepim, Imipenem/Cilastatin, Piperacillin/Tazobactam, Levofloxacin, Ciprofloxacin d: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Cefepim, Meropenem, Imipenem/Cilastatin, Piperacillin/Tazobactam, Levofloxacin, Ciprofloxacin e: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Cefepim, Meropenem, Imipenem/Cilastatin, Piperacillin/Tazobactam f: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Cefepim, Piperacillin/Tazobactam, Levofloxacin, Fosfomycin g: Es wurde keine GEE berechnet h: Es wurde keine GEE berechnet i: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Cefepim, Piperacillin/Tazobactam, Levofloxacin, Ciprofloxacin, Fosfomycin j: Es wurde keine GEE berechnet k: Da nur ein Isolat vorlag, erfolgten keine Berechnungen l: Berechnung der RD, mittels Nullzellenkorrektur falls 0 % oder 100 % für die Rate mindestens eines Antibiotikums vorliegen. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzuaddiert.								

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

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

Bei *P. aeruginosa* gesamt zeigte sich für Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu jedem im Anwendungsbereich relevanten Antibiotikum ein signifikanter Vorteil. Zudem zeigte sich bei der Betrachtung der Meropenem-resistenten, 3MRGN und 4MRGN *P. aeruginosa* Isolaten ein signifikanter Vorteil, welcher noch wesentlich stärker ausgeprägt ist.

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

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

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

Mit der Studie Kresken, 2019 wurde eine umfangreiche Studie vorgelegt, welche zur Beantwortung der Antibiotika-spezifischen Fragestellung herangezogen wurde.

Die Erregersensibilität wurde zentral unter standardisierten Bedingungen über die Messung der MHK gemäß ISO 20776-1 erhoben. Die Einstufung der gemessenen MHK in S, I oder R gegenüber einem Antibiotikum erfolgte über die, für den jeweiligen Erreger validierten, EUCAST Grenzwerte. Aufgrund der standardisierten Erhebung der Erregersensibilität und der Untersuchung deutscher Isolate sind die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Schwere der Erkrankung zur Identifikation verzerrender Aspekte sind für die vorliegende Fragestellung nicht sinnvoll. Die Wirksamkeit eines Antibiotikums ist generell erregerspezifisch und abhängig vom Vorliegen von Resistenzen. Die in der in-vitro-Untersuchung betrachteten Isolate enthalten daher bereits Subpopulationen nach Erregertyp und Resistenzstatus. Auf Subgruppenanalysen nach Zentren wird aufgrund der daraus resultierenden geringen Anzahl an Isolaten verzichtet.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Zur Untersuchung der Antibiotika-spezifischen Fragestellung wurde die Studie von Kresken, 2019 herangezogen (52). In dieser Studie wurden im Rahmen des Routinebetriebs an deutschen Krankenhäusern klinische Isolate gesammelt und in einem Zentrallabor auf die Empfindlichkeit gegenüber Ceftolozan/Tazobactam und die zVT getestet. Nur diejenigen Erreger wurden getestet, gegen die die klinische Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam erwiesen ist bzw. vermutet werden kann. Die Studie wurde an 20 Zentren in über ganz Deutschland verteilten Städten durchgeführt. Die Einstufung der Wirksamkeit der Antibiotika in vitro erfolgte über die Verwendung der international gültigen EUCAST Grenzwerte.

Insgesamt wurden 2.571 Bakterienstämme in die Untersuchung eingeschlossen. Von diesen waren 985 (38,3 %) *P. aeruginosa* Stämme, bei den verbleibenden Spezies handelte es sich um Spezies der Ordnung Enterobacterales.

Aufgrund der Einordnung von Ceftolozan/Tazobactam durch die WHO als Reserveantibiotikum innerhalb der AWaRe-Gruppen, sollte Ceftolozan/Tazobactam auch nur in bestimmten begrenzten Therapiesituationen eingesetzt werden. In Deutschland stellen v. a. 3MRGN, 4MRGN, Carbapenem-resistente *P. aeruginosa* sowie ESBL-bildende Enterobacterales ein Problem dar. Der Bekämpfung dieser Gruppen von MRE kommt in Deutschland die höchste Priorität zu.

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

- Ceftolozan/Tazobactam vs. Cefepim: RD [95 %-KI]: 0,11 [0,08; 0,13]
- Ceftolozan/Tazobactam vs. Meropenem: RD [95 %-KI]: 0,09 [0,06; 0,11]

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

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

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

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

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zur zVT bei erwachsenen Patienten mit komplizierten IAI. Die Bewertung erfolgt einerseits auf Basis von RCT in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE. Nach 5. Kapitel § 5 Abs. 5 S. 1 der VerfO soll bei der Bewertung von Antibiotika die Resistenzsituation berücksichtigt werden. Daher werden neben klinischen Daten auch Daten zur in-vitro-Aktivität zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Auf diese Weise soll der Besonderheit der Antibiotika im Rahmen der Nutzenbewertung Rechnung getragen werden. Für diese beiden Fragestellungen werden jeweils Nachweise unterschiedlicher Evidenzstufe herangezogen.

Die Ermittlung des Zusatznutzens anhand klinischer Daten erfolgt auf Basis der Studien PN012 und PN003. Bei beiden Studien handelt es sich um prospektive, randomisierte, doppelblinde und multizentrische Phase-II/-III-Studien. Untersucht wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol im Vergleich zu Meropenem bei erwachsenen Patienten mit komplizierter IAI. Das primäre Ziel der Studie PN012 war die nicht-konfirmatorische Bewertung von Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol im Vergleich zu Meropenem im Hinblick auf das klinische Ansprechen für die mMITT- und ME-Population zur TOC-Visite. Das primäre Ziel der Studie PN003 war es, die Nichtunterlegenheit von Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol im Vergleich zu Meropenem im Hinblick auf das klinische Ansprechen für die MITT- und ME-Population zur TOC-Visite zu zeigen. Für Patienten mit einer ambulant erworbenen diffusen Peritonitis und/oder Patienten mit einem ESBL-bildenden Erreger und/oder Patienten mit Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie stellt Meropenem innerhalb dieser Patientenpopulation die beste Therapieoption dar. Um die Vorgaben des G-BA zur zVT zu erfüllen, wurde daher diese relevante Teilpopulation aus den klinischen Studien PN003 und PN012 für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Das Ausmaß des Zusatznutzens kann somit für diese Teilpopulation durch direkt vergleichende Evidenz gegenüber Meropenem als für diese Patienten geeignete patientenindividuelle antibiotische Therapie aus den Studien PN003 und PN012 nachgewiesen werden.

Bei der Selektion dieser Teilpopulation wurden Patienten eingeschlossen mit ambulant erworbenen diffusen Peritonitis und/oder Patienten mit einem ESBL-bildenden Erreger und/oder Patienten mit Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie. Diese Faktoren waren jedoch keine Stratifizierungsfaktoren in den Studien PN003 und PN012, zudem war nicht prospektiv eine Auswertung dieser Teilpopulation geplant. Insgesamt kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass es bei der Betrachtung dieser Teilpopulationen zu Selektionseffekten kommt, welche zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

Die Ermittlung des Zusatznutzens anhand in-vitro-Daten erfolgt auf Basis der Studie Kresken, 2019 (52). Für diese Studie wurden im Rahmen des Routinebetriebs in 20 deutschen Zentren klinischen Isolate gesammelt. Die Ermittlung der Erregersensibilität erfolgte zentral unter standardisierten Bedingungen gemäß ISO 20776-1 in einem Referenzlabor. Die Einstufung der Erreger in S, I oder R gegenüber einem Antibiotikum erfolgte anhand der für die aktive Substanz geltenden EUCAST Grenzwerte. Getestet wurden Ceftolozan/Tazobactam sowie die für das vorliegende Anwendungsgebiet infrage kommenden Vergleichstherapien. Die Verfo des G-BA sieht eine Klassifizierung von in-vitro-Studien zu therapeutischen Methoden nicht vor. Die in-vitro-Suszeptibilität wurde über die Messung der MHK nach standardisierten Verfahren an einem Referenzlabor bestimmt. Die Einstufung der gemessenen MHK in S, I oder R gegenüber einem Antibiotikum erfolgte anhand der für die aktive Substanz geltenden international gültigen aktuellen EUCAST Grenzwerte. Aufgrund der Durchführung der Studie unter anerkannten Standards bietet die Studie eine hohe Aussagequalität. Des Weiteren stellt die hier dargestellte Studie wegen der breiten geografischen Verteilung der teilnehmenden Zentren in Deutschland, sowie der verschiedenen teilnehmenden Fachgebiete der die Labore versorgenden Krankenhäuser ein repräsentatives Abbild der Resistenzsituation in Deutschland

dar. Grundlage einer Nutzenbewertung ist der Nachweis von Kausalität, wobei die unverzichtbare Bedingung für den Nachweis von Kausalität ein vergleichendes Experiment darstellt, das so angelegt sein muss, dass ein Unterschied zwischen Interventionsgruppen nur auf die geprüfte Intervention zurückgeführt werden kann (18). Bei der Studie von Kresken handelt es sich um ein direkt vergleichendes, verbundenes Experiment, bei dem die in-vitro-Aktivität des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT innerhalb eines Isolates untersucht wurde. Insgesamt verfügen die in dieser Studie vorgelegten Ergebnisse daher über eine hohe Ergebnissicherheit und eine hohe Aussagekraft, um einen Zusatznutzen von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber der zVT rechtfertigen zu können. Auf Basis der Studie Kresken, 2019 sind daher Hinweise auf einen Zusatznutzen ableitbar.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens begründet sich einerseits auf Basis von RCT in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität,

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

Bei der Entwicklung neuer Antibiotika steht nicht die Überlegenheit eines neuen Wirkstoffes gegenüber den bereits verfügbaren Therapien im Vordergrund, sondern der Nachweis der gleichwertigen Wirksamkeit und Sicherheit. Ceftolozan/Tazobactam wurde daher von der EMA auf Basis von Nichtunterlegenheitsstudien zugelassen. Die relevante Fragestellung zur Ableitung des Zusatznutzens stellt die Wirksamkeit eines Antibiotikums unter Berücksichtigung der aktuellen Resistenzsituation dar. Abbildung 22 zeigt daher das allgemeine Vorgehen bei der Ableitung des Zusatznutzens. So wird für das vorliegende Anwendungsgebiet zunächst geprüft ob anhand der klinischen Daten mindestens eine gleichwertige Wirksamkeit und Sicherheit von Ceftolozan/Tazobactam mit Meropenem gezeigt werden kann. Ist von einer Gleichwertigkeit auszugehen wird das Ausmaß des Zusatznutzens ausschließlich anhand der Antibiotika-spezifischen Fragestellung bestimmt.

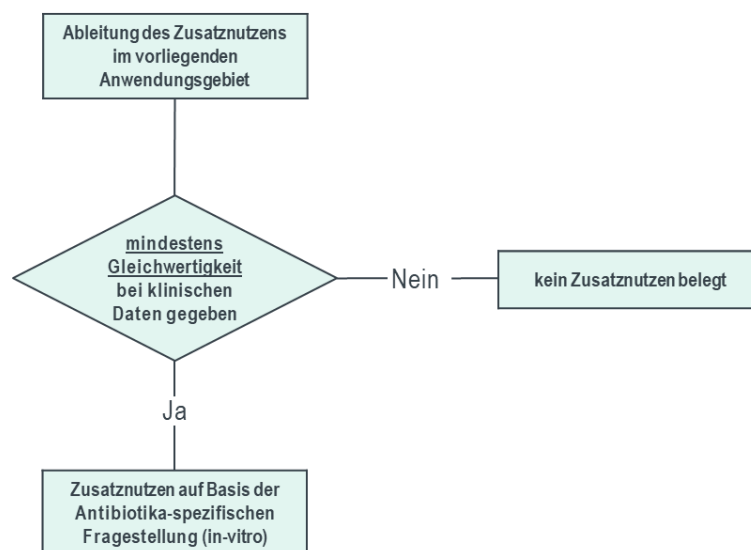


Abbildung 22: Übersicht zur Ableitung des Zusatznutzen

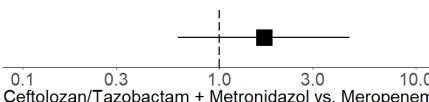
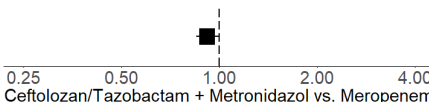
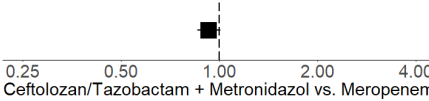
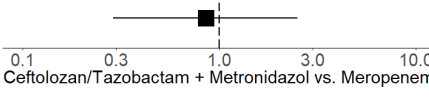
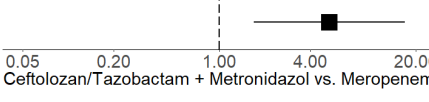
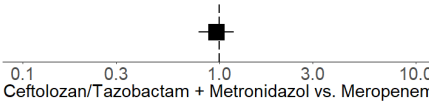
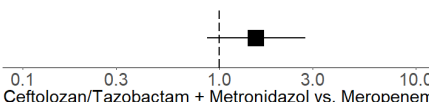
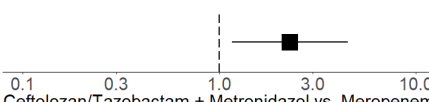
Quelle: 30

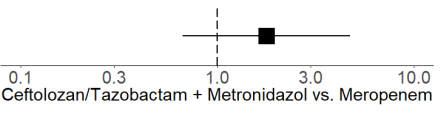
Allgemeine Fragestellung

Um mindestens die Gleichwertigkeit von Ceftolozan/Tazobactam im Vergleich zu Meropenem zu zeigen wird die Meta-Analyse aus den Studien PN012 und PN003 herangezogen. In der Studie PN012 war das primäre Ziel die nicht-konfirmatorische Bewertung von Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol im Vergleich zu Meropenem im Hinblick auf das Klinische Ansprechen für die mMITT- und ME-Population zur TOC-Visite. In der Studie PN003 war das primäre Ziel die Nichtunterlegenheit von Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol im Vergleich zu Meropenem im Hinblick auf das

Klinische Ansprechen für die mMITT- und ME-Population zur TOC-Visite zu zeigen. Im Rahmen einer Meta-Analyse auf Basis patientenindividueller Daten wurden die Auswertungen der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst.

Tabelle 4-165: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol gegenüber Meropenem in Bezug auf die allgemeine Fragestellung (Meta-Analyse)

Endpunkt: Meta-Analyse ^a	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Zusatznutzen		
		Grafische Darstellung (KI-Plot)	Fazit	
Mortalität				
Gesamtmortalität ^b	RR: 1,70 [0,62; 4,63] p = 0,302		Mindestens Gleichwertigkeit gegeben	
Morbidität				
Klinisches Ansprechen zu TOC (Heilung) ^c	RR: 0,92 [0,85; 1,00] p = 0,063			
Mikrobiologisches Ansprechen zu TOC ^d	RR: 0,93 [0,86; 1,01] p = 0,069			
Superinfektion ^d	RR: 0,86 [0,29; 2,50] p = 0,778			
Neue Infektion ^d	Peto-OR: 5,36 [1,70; 16,94] p = 0,004			
Nebenwirkungen				
UE gesamt ^{b, e}	RR: 0,97 [0,79; 1,19] p = 0,799			
Schwerwiegende UE ^b	RR: 1,54 [0,87; 2,75] p = 0,139			
Schwere UE ^b	RR: 2,29 [1,16; 4,52] p = 0,017			

Endpunkt: Meta-Analyse ^a	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Zusatznutzen	
		Grafische Darstellung (KI-Plot)	Fazit
Therapieabbruch wegen UE ^b	RR: 1,79 [0,67; 4,75] p = 0,242		
a: Datenschnitt: 19. Mai 2011 (PN012), 27. November 2013 (PN003) b: Anzahl der Patienten: Safety Population (PN003) / Modified Intent-to-Treat Population (MITT, PN012) c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population (ITT) d: Anzahl der Patienten: Modifizierte Intention to Treat Population (MITT, PN003) / modifizierte, Mikrobiologische Intention-to-Treat Population (mMITT, PN012) e: Endpunkt nicht patientenrelevant, Darstellung erfolgt ausschließlich ergänzend. Wie das IQWiG in vorrangigen Nutzenbewertungen anmerkte sind in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse enthalten, welche nicht patientenrelevant sind (56, 57) IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen ; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MITT: Modifizierte Intention to Treat Population; mMITT: modifizierte, Mikrobiologische Intention-to-Treat Population; Peto-OR: Peto-Odds Ratio; RR: Relatives Risiko;; TOC: Test-of-cure visit; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Über alle betrachteten Endpunkte hinweg wurde keine Heterogenität zwischen den beiden Studien beobachtet.

Mortalität

Zum Zeitpunkt LFU ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol und Meropenem in der Meta-Analyse der beiden Studien (RR: 1,70; 95 %-KI: [0,62; 4,63]; p = 0,302).

Morbidität

In der Meta-Analyse der beiden Studien PN012 und PN003 ergab sich bezüglich des Endpunkts Klinisches Ansprechen zum Zeitpunkt TOC (ITT-Population) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol und Meropenem (ITT-Population: RR: 0,92; 95 %-KI: [0,85; 1,00]; p = 0,063).

Beim Endpunkt Mikrobiologisches Ansprechen zeigte sich zur TOC-Visite kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol und Meropenem (mMITT/MITT-Population: RR: 0,93; 95 %-KI: [0,86; 1,01]; p = 0,069).

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

Für den Endpunkt Neue Infektion zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol (Peto-OR: 5,36;

95 %-KI: [1,70; 16,94]; $p = 0,004$). Bei Betrachtung der Einzelergebnisse der Studien, zeigt sich, dass der signifikante Unterschied durch die Studie PN003 bedingt ist. Neue Infektionen waren im Rahmen der Studie PN003 innerhalb der MITT Population bei 10 Patienten (5,8 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und bei einem Patienten (0,6 %) im Meropenem-Arm aufgetreten (RR: 5,38; 95 %-KI: [1,62; 17,93]; $p = 0,006$). Eine genauere Betrachtung der Ergebnisse zeigt, dass es sich bei der Mehrheit dieser neuen Infektionen um Infektionen mit Enterokokken und Staphylokokken handelt. Im Gegensatz zu Meropenem, welches eine breite Wirksamkeit im Bereich grampositiver und gramnegativer Erreger aufweist, ist eine Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam aufgrund der natürlichen Resistenz von Enterokokken gegenüber Cephalosporinen und der begrenzten Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam in Staphylokokken in diesen Erregern nicht zu erwarten (49).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

Bei der Betrachtung der Nebenwirkungen ergibt sich im Rahmen der Meta-Analyse für UE (Unerwünschte Ereignisse), SUE (Schwere unerwünschte Ereignisse) und Therapieabbrüche wegen eines UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol und Meropenem. Für schwere UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol:

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

Bei Betrachtung der Einzelergebnisse der Studien, zeigt sich, dass der signifikante Unterschied bezüglich der schweren UE durch die Studie PN003 bedingt ist. Schwere UE waren im Rahmen der Studie PN003 innerhalb der Safety-Population bei 23 Patienten (10,8 %) im Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol-Arm und bei 10 Patienten (4,8 %) im Meropenem-Arm aufgetreten (RR: 2,24; 95 %-KI: [1,14; 4,37]; $p = 0,019$). Eine genauere Betrachtung dieser UE auf PT-Ebene zeigt, dass nur drei der UE im Ceftolozan/Tazobactam + Meropenem-Arm und keines der UE im Meropenem therapieassoziiert waren. Keines dieser UE wurde als schwerwiegend eingestuft und die Patienten erholten sich von diesen Ereignissen. Des Weiteren stellen alle diese therapieassoziierten schweren UE bekannte, in der Fachinformation von Ceftolozan/Tazobactam genannte, Nebenwirkungen dar (50).

Bereits auf Endpunktebene ist durch die Selektion der Teilpopulation (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2) von einer erhöhten Verzerrung auszugehen, welche durch die Betrachtung auf SOC und PT Ebene unter Umständen verstärkt wird. Die Ergebnisse der SOC und PT lassen

daher keine eindeutigen Rückschlüsse zu und werden nicht für die Aussage zum Zusatznutzen herangezogen.

Antibiotika-spezifische Fragestellung

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

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

Tabelle 4-166: Ergebnisse zur in-vitro-Suszeptibilität

Erreger	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Cefepim	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Meropenem	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Imipenem/ Cilastatin	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Piperacillin/ Tazobactam	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Levofloxacin	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Ciprofloxacin	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Fosfomycin	Ceftolozan/ Tazobactam vs. Tigecyclin
	Risikodifferenz ^a [95 %-KI]							
P. aeruginosa gesamt ^b	0,11 [0,08; 0,13]	0,09 [0,06; 0,11]	0,20 [0,17; 0,24]	0,12 [0,09; 0,15]	0,29 [0,25; 0,33]	0,23 [0,20; 0,27]	-	-
P. aeruginosa MER-R ^c	0,37 [0,26; 0,48]	0,77 [0,70; 0,85] ^l	0,67 [0,57; 0,78]	0,32 [0,20; 0,44]	0,66 [0,55; 0,76]	0,48 [0,37; 0,60]	-	-
P. aeruginosa 3MRGN ^d	0,34 [0,21; 0,47]	0,42 [0,29; 0,54]	0,78 [0,67; 0,89]	0,38 [0,25; 0,51]	0,81 [0,71; 0,90]	0,76 [0,65; 0,87]	-	-
P. aeruginosa 4MRGN ^e	0,47 [0,33; 0,61]	0,29 [0,13; 0,45]	0,56 [0,42; 0,69]	0,46 [0,29; 0,63]	0,57 [0,45; 0,68] ^l	0,57 [0,45; 0,68] ^l	-	-
Enterobacterales 3MRGN ^f	0,67 [0,52; 0,82]	-0,16 [-0,24; -0,08]	-0,16 [-0,24; -0,08]	0,06 [-0,02; 0,13]	0,63 [0,49; 0,76]	0,84 [0,76; 0,92] ^l	0,02 [-0,10; 0,14]	-
Enterobacterales 4MRGN ^g	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	-0,29 [-0,65; 0,08] ^l	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	0,00 [-0,24; 0,24] ^l	-0,43 [-0,81; -0,05] ^l	-
E. coli ESBL ^h	0,72 [0,61; 0,83] ^l	0,00 [-0,03; 0,03] ^l	0,00 [-0,03; 0,03] ^l	0,09 [0,02; 0,16] ^l	0,76 [0,66; 0,87] ^l	0,76 [0,66; 0,87] ^l	0,03 [-0,02; 0,08] ^l	0,01 [-0,03; 0,06] ^l
K. pneumoniae ESBL ⁱ	0,79 [0,65; 0,92]	-0,11 [-0,20; -0,03]	-0,11 [-0,20; -0,03] ^l	0,08 [-0,01; 0,17]	0,34 [0,18; 0,51]	0,61 [0,44; 0,78]	0,10 [-0,03; 0,23]	-
K. oxytoca ESBL ^j	0,00 [-0,31; 0,31] ^l	0,00 [-0,31; 0,31] ^l	0,00 [-0,31; 0,31] ^l	1,00 [0,69; 1,00] ^l	0,40 [-0,05; 0,85] ^l	0,80 [0,39; 1,00] ^l	0,20 [-0,21; 0,61] ^l	-
P. mirabilis ESBL ^k	-	-	-	-	-	-	-	-
a: Berechnung der RD pro Erreger, mittels GEE unter der Verwendung der Correlation Structure exchangeable für die im Model enthaltenen Antibiotika. Falls für mindestens ein Antibiotikum eine Rate von 0 % oder 100 % vorliegt, wird dieses aus der Berechnung ausgeschlossen. b: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Cefepim, Meropenem, Imipenem/Cilastatin, Piperacillin/Tazobactam, Levofloxacin, Ciprofloxacin c: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Cefepim, Imipenem/Cilastatin, Piperacillin/Tazobactam, Levofloxacin, Ciprofloxacin d: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Cefepim, Meropenem, Imipenem/Cilastatin, Piperacillin/Tazobactam, Levofloxacin, Ciprofloxacin e: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Cefepim, Meropenem, Imipenem/Cilastatin, Piperacillin/Tazobactam f: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Cefepim, Piperacillin/Tazobactam, Levofloxacin, Fosfomycin g: Es wurde keine GEE berechnet h: Es wurde keine GEE berechnet i: Das GEE für den Erreger beinhaltet folgende Antibiotika: Ceftolozan/Tazobactam, Cefepim, Piperacillin/Tazobactam, Levofloxacin, Ciprofloxacin, Fosfomycin j: Es wurde keine GEE berechnet k: Da nur ein Isolat vorlag, erfolgten keine Berechnungen l: Berechnung der RD, mittels Nullzellenkorrektur falls 0 % oder 100 % für die Rate mindestens eines Antibiotikums vorliegen. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzuaddiert.								

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

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

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

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

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

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

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

Zusammenfassend überwiegen sowohl bei *P. aeruginosa* als auch bei ESBL-bildenden bzw. multiresistenten Enterobacterales die Vorteile gegenüber den Nachteilen deutlich. Folglich kann für den Endpunkt Suszeptibilität aufgrund der bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens innerhalb der Antibiotika-spezifischen Fragestellung für Ceftolozan/Tazobactam gegenüber der zVT ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Gesamtschau zur Ableitung des Zusatznutzens

Durch den vermehrten Einsatz von Carbapenemen kam es in den letzten Jahren zu einer Zunahme Carbapenem-resistenter Bakterien. Auch die Resistenz gegen Fluorchinolone nahm ebenso wie die ESBL-Bildung bei Enterobacterales über die letzten zwanzig Jahre zu. Da bei

Isolaten mit ESBL-Phänotyp regelmäßig ebenfalls eine Resistenz gegenüber Fluorchinolonen vorliegt (3MRGN), kommen zur Therapie von Infektionen mit diesen Erregern meist nur noch Carbapeneme in Betracht.

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

Bei Betrachtung der klinischen Ergebnisse (Allgemeine Fragestellung) zeigt sich, dass Ceftolozan/Tazobactam eine mit Meropenem mindestens gleichwertige Therapieoption darstellt.

Somit ergibt sich der Zusatznutzen von Ceftolozan/Tazobactam aus dem Vorteil der Therapie unter Berücksichtigung der aktuellen Resistenzsituation in Deutschland (Antibiotika-spezifische Fragestellung). In den für den deutschen Versorgungskontext maßgeblich relevanten resistenten Erregern zeigten sich für jedes Anwendungsgebiet deutliche Vorteile von Ceftolozan/Tazobactam gegenüber allen relevanten zVT.

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-167: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt eine RCT mit Ceftolozan/Tazobactam vor. Gemäß 5. Kapitel § 5 Abs. 5 der VerfO soll bei der Bewertung von Antibiotika die Resistenzsituation innerhalb des deutschen Versorgungskontexts berücksichtigt werden (17). Der G-BA hat hierzu in einem Beratungsgespräch erläutert, dass dies im Rahmen einer separaten Fragestellung erfolgen solle (1). Für die Beantwortung dieser Fragestellung wurden für das vorliegende Dossier in-vitro-Daten herangezogen.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁴, Molenberghs 2010¹⁵). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁶) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁷) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

¹⁴ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁵ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁶ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁷ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie PN012

- Studienbericht (29)
- Studienregistereinträge (39, 40)
- Publikation (37)

Studie PN003

- Studienbericht (28)
- Studienregistereinträge (41–46)
- Publikation (38)

Kresken, 2019

- Datensatz (52)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V, Beratungsanforderung 2019-B-134. 2019 [Data on file].
2. MSD SHARP & DOHME GmbH 2019. Fachinformation Zerbaxa® 1 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand August 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de abgerufen am: 17.01.2020.
3. Bodmann K-F, Grabein B, Kresken M, Derendorf H, Stahlmann R, Ott SR et al. 2019. S2k-Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei erwachsenen Patienten - Update 2018: 2. aktualisierte Version, erstellt am 25. Juli 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-006l_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08.pdf abgerufen am: 09.01.2020.
4. Sartelli M, Catena F, Abu-Zidan FM, Ansaloni L, Biffl WL, Boermeester MA et al. 2017. Management of intra-abdominal infections: Recommendations by the WSES 2016 consensus conference. WJES; 12(22):1–31.
5. Bodmann K-F 2010. Komplizierte intraabdominelle Infektionen: Erreger, Resistenzen: Empfehlungen der Infektliga zur Antibiotikatherapie. Der Chirurg; 81(1):38–49.
6. Kresken M 2006. PEG-Resistenzstudie 2004: Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum. Verfügbar unter: https://www.p-e-g.org/files/content/Service/Resistenzdaten/PEG-Resistenzstudie_2004.pdf abgerufen am: 10.12.2019.
7. Kresken M 2009. PEG-Resistenzstudie 2007: Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum. Verfügbar unter: https://www.p-e-g.org/files/content/Service/Resistenzdaten/PEG-Resistenzstudie_2007.pdf abgerufen am: 07.01.2020.
8. Kresken M 2013. PEG-Resistenzstudie 2010: Abschlussbericht – Teilprojekt H [Epidemiologie und Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem Hospitalbereich gegenüber Antibiotika]. Verfügbar unter: https://www.p-e-g.org/files/content/Service/Resistenzdaten/PEG-Resistenzstudie_2010_H.pdf abgerufen am: 10.12.2019.
9. Remschmidt C, Schneider S, Meyer E, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P, Schwab F 2017. Surveillance der Antibiotika-Anwendung und Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (SARI). Dtsch Arztebl; 114(50):858–65.

10. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2019. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe - Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2018. Verfügbar unter: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf> abgerufen am: 19.11.2019.
11. Adeolu M, Alnajar S, Naushad S, S Gupta R 2016. Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales': proposal for Enterobacterales ord. nov. divided into the families Enterobacteriaceae, Erwiniaceae fam. nov., Pectobacteriaceae fam. nov., Yersiniaceae fam. nov., Hafniaceae fam. nov., Morganellaceae fam. nov., and Budviciaceae fam. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*; 66(12):5575–99.
12. Mischnik A, Kaase M, Lübbert C, Seifert H, Kern WV 2015. Carbapenem-Resistenz bei Enterobakterien, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii*. *DMW*; 140(03):172–6.
13. World Health Organization (WHO) 2019. The 2019 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. Verfügbar unter: https://www.who.int/medicines/news/2019/WHO_releases2019AWaRe_classification_antibiotics/en/ abgerufen am: 10.11.2019.
14. European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 2020. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 10.0. Verfügbar unter: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/ abgerufen am: 20.01.2020.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-233 Ceftolozan/Tazobactam zur Behandlung von nosokomialen Pneumonien. 15.02.2019 [Data on file].
16. Wong SS-L, Wilczynski NL, Haynes RB 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*; 94(4):451–5.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 18. Juli 2019, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 18.11.2019 B2, in Kraft getreten am 19. November 2019. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/> abgerufen am: 17.01.2020.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. Allgemeine Methoden: Version 5.0 vom 10.07.2017. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html> abgerufen am: 18.12.2019.
19. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ et al. 2010. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and

- children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. CID; 50(2):133–64.
20. Weigelt JA 2007. Empiric treatment options in the management of complicated intra-abdominal infections. Cleve Clin J Med; 74(Suppl 4):S29–37.
 21. Thalhammer F, Grisold, A, Hörmann C, Krafft P, Krause R et al. 2011. Consensus Statement Intraabdominelle Infektionen. ÖÄZ; 2011(Supplementum):1–8.
 22. Stallmach A, Hagel S, Bruns T, Pletz M, Eckmann C 2013. Kalkulierte Antibiotikatherapie bei intraabdominellen Infektionen - Fallbeispiele und evidenzbasierte Therapieempfehlungen. Z Gastroenterol; 51(9):1069–81.
 23. Sartelli M, Abu-Zidan FM, Catena F, Griffiths EA, Di Saverio S, Coimbra R et al. 2015. Global validation of the WSES Sepsis Severity Score for patients with complicated intra-abdominal infections: a prospective multicentre study (WISS Study). WJES; 10(61):1–8.
 24. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER) 2018. Complicated Intra-Abdominal Infections: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/84691/download> abgerufen am: 21.01.2020.
 25. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, Rotstein OD, Duane TM, Evans HL et al. 2015. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. N Engl J Med; 372(21):1996–2005.
 26. European Medicines Agency (EMA) 2011. Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-revision-2_en.pdf abgerufen am: 17.01.2020.
 27. European Medicines Agency (EMA) 2019. Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections, Rev. 3: Draft. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-revision-3_en.pdf abgerufen am: 18.08.2019.
 28. Cubist Pharmaceuticals I. Clinical Study Report. A Multicentre, Double-Blind, Randomised, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Intravenous Ceftolozane/Tazobactam with that of Meropenem in Complicated Intraabdominal Infections. 23.06.2014 [Data on file] abgerufen am: 21.01.2020.
 29. Cubist Pharmaceuticals I. Clinical Study Report. A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Phase 2 Study to Compare the Safety and Efficacy of Intravenous CXA-

- 101/tazobactam and Metronidazole with that of Meropenem in Complicated Intraabdominal Infections. 18.08.2011 [Data on file] abgerufen am: 21.01.2020.
30. MSD SHARP & DOHME GmbH. Abbildungen Modul 4B. 2020 [Data on file].
31. The R Core Team 2019. A Language and Environment for Statistical Computing: Reference Index. Version 3.6.2 (2019-12-12). Verfügbar unter: <http://www.r-project.org/index.html> abgerufen am: 05.02.2020.
32. Ristl R 2019. mmmgee: Simultaneous Inference for Multiple Linear Contrasts in GEE Models. R package version 1.20. Verfügbar unter: <https://CRAN.R-project.org/package=mmmgee> abgerufen am: 05.02.2020.
33. Bender R, Lange S, Ziegler A 2007. Multiples Testen: Artikel Nr. 12 der Statistik-Serie in der DMW. DMW; 132 Suppl 1:e26-9.
34. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (MDS) 2004. G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. Verfügbar unter: https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf abgerufen am: 18.12.2019.
35. European Medicines Agency (EMA) 2014. Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials: Draft. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf abgerufen am: 21.01.2020.
36. European Medicines Agency (EMA) 2019. Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf abgerufen am: 20.12.2019.
37. Lucasti C, Hershberger E, Miller BW, Yankeliev S, Steenbergen JN, Friedland I et al. 2014. Multicenter, double-blind, randomized, phase II trial to assess the safety and efficacy of ceftolozane-tazobactam plus metronidazole compared with meropenem in adult patients with complicated intra-abdominal infections. Antimicrob Agents Chemother; 58(9):5350–7.
38. Solomkin JS, Hershberger E, Miller BW, Popejoy MW, Friedland I, Steenbergen JN et al. 2015. Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole for Complicated Intra-abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ASPECT-cIAI). CID; 60(10):1462–71.
39. ClinicalTrials.gov 2018. Safety and Efficacy Study to Compare IV CXA 101/Tazobactam and Metronidazole With Meropenem in Complicated Intraabdominal Infections: NCT01147640 / 7625A-012 CXA-IAI-10-01. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01147640> abgerufen am: 19.12.2019.

40. WHO ICTRP 2017. Safety and Efficacy Study to Compare IV CXA 101/Tazobactam and Metronidazole With Meropenem in Complicated Intraabdominal Infections: NCT01147640. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01147640> abgerufen am: 19.12.2019.
41. ClinicalTrials.gov 2018. Study Comparing the Safety and Efficacy of Intravenous CXA-201 and Intravenous Meropenem in Complicated Intraabdominal Infections: NCT01445678 / 7625A-004 CXA-cIAI-10-09 CXA-cIAI-10-08. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01445678> abgerufen am: 19.12.2019.
42. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 2012. A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF INTRAVENOUS CXA-201 WITH THAT OF MEROPENEM IN COMPLICATED INTRAABDOMINAL INFECTIONS: 2011-002120-41 / CXA-cIAI-10-09. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002120-41 abgerufen am: 19.12.2019.
43. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 2012. A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF INTRAVENOUS CXA-201 WITH THAT OF MEROPENEM IN COMPLICATED INTRAABDOMINAL INFECTIONS: 2011-002119-27 / CXA-cIAI-10-08. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002119-27 abgerufen am: 19.12.2019.
44. WHO ICTRP 2017. Study Comparing the Safety and Efficacy of Intravenous CXA-201 and Intravenous Meropenem in Complicated Intraabdominal Infections: NCT01445678. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01445678> abgerufen am: 19.12.2019.
45. WHO ICTRP 2015. Safety and Efficacy of Intravenous CXA-201 and Intravenous Meropenem in Complicated Intraabdominal Infections: NCT01445665. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01445665> abgerufen am: 28.01.2020.
46. PharmNet.Bund 2011. A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF INTRAVENOUS CXA-201 WITH THAT OF MEROPENEM IN COMPLICATED INTRAABDOMINAL INFECTIONS: 2011-002120-41 / CXA-cIAI-10-09. Verfügbar unter: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html> abgerufen am: 19.12.2019.
47. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR et al. 2017. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. Surg Infect (Larchmt); 18(1):1–76.

48. Robert Koch-Institut (RKI) 2019. RKI Antiinfektiva - Report für das Jahr 2017/2018.: Datenstand 21.08.2019. Verfügbar unter: <https://avs.rki.de/> abgerufen am: 07.05.2019.
49. Merck & Co. Zusatzinformationen klinisches Ansprechen und Neue Infektion. MITT. PN003. 2020 [Data on file].
50. Merck & Co. Zusatzinformationen Schwere UE. PN003. 2020 [Data on file].
51. Seifert H, Körber-Irrgang B, Kresken M, Göbel U, Swidsinski S, Rath PM et al. 2018. In-vitro activity of ceftolozane/tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacteriaceae isolates recovered from hospitalized patients in Germany. Int J Antimicrob Agents; 51(2):227–34.
52. Kresken M. Ergebnistabellen in vitro Daten. 2019 [Data on file].
53. Pfizer Pharma PFE GmbH 2018. Fachinformation Tygacil® 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Juli 2018. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de abgerufen am: 31.01.2020.
54. Kresken M 2018. Ergebnisse der PEG Resistenzstudie 2016 - Resistenzsituation im stationären Versorgungsbereich [Bad Honnef-Symposium 2018]: Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG). Verfügbar unter: http://www.peg-symposien.org/tl_files/symposien/symposium_2018/bad_honnef_symposium_2018/gallery/Kresken.pdf abgerufen am: 04.02.2020.
55. Maechler F, Geffers C, Schwab F, Peña Diaz L-A, Behnke M, Gastmeier P 2017. Entwicklung der Resistenzsituation in Deutschland. Med Klin Intensivmed Notfmed; 112(3):186–91.
56. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. [A17-46] Pembrolizumab (Urothelkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte-301/arzneimittelbewertung/2017/a17-46-pembrolizumab-urothelkarzinom-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v.7955.html> abgerufen am: 18.12.2019.
57. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2018. [A18-41] Pertuzumab (Mammakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2018/a18-41-pertuzumab-mammakarzinom-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v.10102.html> abgerufen am: 18.12.2019.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁸] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁸ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.12.2019	
Zeitsegment	1946 bis 20.12.2019	
Suchfilter	Filter für randomisierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	abdominal infection*.af.	2.732
2	exp Intraabdominal Infections/	64.785
3	("intraabdominal infection*" or "intra-abdominal infection*").af.	3.166
4	exp Appendicitis/ or exp Diverticulitis/ or exp Cholecystitis/ or exp Cholangitis/ or exp Pancreatitis/ or exp Typhlitis/ or exp Peritonitis/	121.287
5	(Appendicitis or diverticulitis or Cholecystitis or Cholangitis or Pancreatitis or Typhlitis or Peritonitis).af.	165.482
6	("intraabdominal abscess" or "intra-abdominal abscess" or "intraperitoneal abscess" or "intra-peritoneal abscess" or "retroperitoneal abscess" or "parenchymal abscess").af.	2.424
7	("complicated intra-abdominal infection*" or "complicated intraabdominal infection*").af.	450
8	(CIAI or CIAIs or complicated IAI*).af.	445
9	((hospital or hospital* or healthcare or health care) adj2 (acquire* or associate*) adj5 (intra-abdominal infection* or intraabdominal infection*)).af.	47
10	((hospital or hospital* or healthcare or health care) adj2 (acquire* or associate*) adj5 (complicated intra-abdominal infection* or complicated intraabdominal infection*)).af.	21
11	((community or communit*) adj2 (acquire* or associate*) adj5 (intra-abdominal infection* or intraabdominal infection*)).af.	86
12	((community or communit*) adj2 (acquire* or associate*) adj5 (complicated intra-abdominal infection* or complicated intraabdominal infection*)).af.	25
13	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	184.014
14	(zerbaxa or cxa-201 or cxa 201 or cxa201 or MK-7625* or MK 7625* or MK7625* or 1613740-46-7 or 1613740 46 7 or "1613740467").af.	17

15	(ceftolozan* or cxa-101 or cxa 101 or cxa101 or fr-264205 or fr 264205 or fr264205 or 689293-68-3 or 689293 68 3 or "689293683").af.	414
16	exp tazobactam/ or (tazobactam* or YTR-830H or YTR 830H or YTR830H or 89786-04-9 or "89786 04 9" or "89786049").af.	4.978
17	15 and 16	391
18	14 or 17	391
19	placebo.af.	223.880
20	"random*".tw.	1.094.555
21	"double-blind*".tw.	147.619
22	19 or 20 or 21	1.198.815
23	13 and 18 and 22	11
24	remove duplicates from 23	11

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.12.2019	
Zeitsegment	1974 bis 20.12.2019	
Suchfilter	Filter für randomisierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp abdominal infection/ or abdominal infection*.af.	27.229
2	("intraabdominal infection*" or "intra-abdominal infection*").af.	3.811
3	exp appendicitis/ or exp diverticulitis/ or exp cholecystitis/ or exp cholangitis/ or exp pancreatitis/ or exp typhlitis/ or exp peritonitis/	209.696
4	(appendicitis or diverticulitis or cholecystitis or cholangitis or pancreatitis or typhlitis or peritonitis).af.	237.240
5	("intraabdominal abscess" or "intra-abdominal abscess" or "intraperitoneal abscess" or "intra-peritoneal abscess" or "retroperitoneal abscess" or "parenchymal abscess").af.	4.097
6	("complicated intra-abdominal infection*" or "complicated intraabdominal infection*").af.	656
7	(CIAI or CIAIs or complicated IAI*).af.	559
8	((hospital or hospital* or healthcare or health care) adj2 (acquire* or associate*) adj5 (intra-abdominal infection* or intraabdominal infection*)).af.	64
9	((hospital or hospital* or healthcare or health care) adj2 (acquire* or associate*) adj5 (complicated intra-abdominal infection* or complicated intraabdominal infection*)).af.	28
10	((community or communit*) adj2 (acquire* or associate*) adj5 (intra-abdominal infection* or intraabdominal infection*)).af.	109
11	((community or communit*) adj2 (acquire* or associate*) adj5 (complicated intra-abdominal infection* or complicated intraabdominal infection*)).af.	31
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	253.431
13	exp ceftolozane plus tazobactam/ or (zerbaxa or cxa-201 or cxa 201 or cxa201 or MK-7625* or MK 7625* or MK7625* or 1613740-46-7 or 1613740 46 7 or "1613740467").af.	669

14	exp ceftolozane/ or (ceftolozan* or cxa-101 or cxa 101 or cxa101 or fr-264205 or fr 264205 or fr264205 or 689293-68-3 or 689293 68 3 or "689293683").af.	888
15	exp tazobactam/ or (tazobactam* or YTR-830H or YTR 830H or YTR830H or 89786-04-9 or "89786 04 9" or "89786049").af.	30.917
16	14 and 15	831
17	13 or 16	836
18	placebo.af.	444.698
19	"random*".tw.	1.483.741
20	"double-blind*".tw.	204.676
21	18 or 19 or 20	1.735.295
22	12 and 17 and 21	21
23	remove duplicates from 22	21

Datenbankname	EBM Reviews - CENTRAL	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.12.2019	
Zeitsegment	1991 bis November 2019	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	abdominal infection*.af.	639
2	exp Intraabdominal Infections/	1.136
3	("intraabdominal infection*" or "intra-abdominal infection*").af.	474
4	exp Appendicitis/ or exp Diverticulitis/ or exp Cholecystitis/ or exp Cholangitis/ or exp Pancreatitis/ or exp Peritonitis/	2.678
5	(Appendicitis or diverticulitis or Cholecystitis or Cholangitis or Pancreatitis or Typhlitis or Peritonitis).af.	10.548
6	("intraabdominal abscess" or "intra-abdominal abscess" or "intraperitoneal abscess" or "intra-peritoneal abscess" or "retroperitoneal abscess" or "parenchymal abscess").af.	272
7	("complicated intra-abdominal infection*" or "complicated intraabdominal infection*").af.	168
8	(CIAI or CIAIs or complicated IAI*).af.	116
9	((hospital or hospital* or healthcare or health care) adj2 (acquire* or associate*) adj5 (intra-abdominal infection* or intraabdominal infection*)).af.	5
10	((hospital or hospital* or healthcare or health care) adj2 (acquire* or associate*) adj5 (complicated intra-abdominal infection* or complicated intraabdominal infection*)).af.	4
11	((community or communit*) adj2 (acquire* or associate*) adj5 (intra-abdominal infection* or intraabdominal infection*)).af.	20
12	((community or communit*) adj2 (acquire* or associate*) adj5 (complicated intra-abdominal infection* or complicated intraabdominal infection*)).af.	10
13	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	11.227
14	(zerbaxa or cxa-201 or cxa 201 or cxa201 or MK-7625* or MK 7625* or MK7625* or 1613740-46-7 or 1613740 46 7 or "1613740467").af.	15
15	(ceftolozan* or cxa-101 or cxa 101 or cxa101 or fr-264205 or fr 264205 or fr264205 or 689293-68-3 or 689293 68 3 or "689293683").af.	49

16	(tazobactam* or YTR-830H or YTR 830H or YTR830H or 89786-04-9 or "89786 04 9" or "89786049").af.	668
17	15 and 16	46
18	14 or 17	50
19	13 and 18	20
20	remove duplicates from 19	18

Datenbankname	EBM Reviews - CDSR	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.12.2019	
Zeitsegment	2005 bis 19.12.2019	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	abdominal infection*.af.	42
2	("intraabdominal infection*" or "intra-abdominal infection*").af.	36
3	(Appendicitis or diverticulitis or Cholecystitis or Cholangitis or Pancreatitis or Typhlitis or Peritonitis).af.	530
4	("intraabdominal abscess" or "intra-abdominal abscess" or "intraperitoneal abscess" or "intra-peritoneal abscess" or "retroperitoneal abscess" or "parenchymal abscess").af.	47
5	("complicated intra-abdominal infection*" or "complicated intraabdominal infection*").af.	10
6	(CIAI or CIAIs or complicated IAI*).af.	2
7	((hospital or hospital* or healthcare or health care) adj2 (acquire* or associate*) adj5 (intraabdominal infection* or intraabdominal infection*)).af.	0
8	((hospital or hospital* or healthcare or health care) adj2 (acquire* or associate*) adj5 (complicated intra-abdominal infection* or complicated intraabdominal infection*)).af.	0
9	((community or communit*) adj2 (acquire* or associate*) adj5 (intra-abdominal infection* or intraabdominal infection*)).af.	2
10	((community or communit*) adj2 (acquire* or associate*) adj5 (complicated intra-abdominal infection* or complicated intraabdominal infection*)).af.	0
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	558
12	(zerbaxa or cxa-201 or cxa 201 or cxa201 or MK-7625* or MK 7625* or MK7625* or 1613740-46-7 or 1613740 46 7 or "1613740467").af.	0
13	(ceftolozan* or cxa-101 or cxa 101 or cxa101 or fr-264205 or fr 264205 or fr264205 or 689293-68-3 or 689293 68 3 or "689293683").af.	3
14	(tazobactam* or YTR-830H or YTR 830H or YTR830H or 89786-04-9 or "89786 04 9" or "89786049").af.	39
15	13 and 14	0

16	12 or 15	0
17	11 and 16	0

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.01.2020	
Zeitsegment	1946 bis 31.12.2019 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(zerbaxa or cxa-201 or cxa 201 or cxa201 or MK-7625* or MK 7625* or MK7625* or 1613740-46-7 or 1613740 46 7 or "1613740467").af.	17
2	(ceftolozan* or cxa-101 or cxa 101 or cxa101 or fr-264205 or fr 264205 or fr264205 or 689293-68-3 or 689293 68 3 or "689293683").af.	416
3	exp tazobactam/ or (tazobactam* or YTR-830H or YTR 830H or YTR830H or 89786-04-9 or "89786 04 9" or "89786049").af.	4988
4	2 and 3	393
5	1 or 4	393

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.01.2020	
Zeitsegment	1947 bis 31.12.2019 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp ceftolozane plus tazobactam/ or (zerbaxa or cxa-201 or cxa 201 or cxa201 or MK-7625* or MK 7625* or MK7625* or 1613740-46-7 or 1613740 46 7 or "1613740467").af.	676
2	exp ceftolozane/ or (ceftolozan* or cxa-101 or cxa 101 or cxa101 or fr-264205 or fr 264205 or fr264205 or 689293-68-3 or 689293 68 3 or "689293683").af.	896
3	exp tazobactam/ or (tazobactam* or YTR 830H or YTR830H or YTR-830H or 89786-04-9 or "89786 04 9" or "89786049").af.	31011
4	2 and 3	839
5	1 or 4	844

Datenbankname	EBM Reviews - CENTRAL	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.01.2020	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(zerbaxa or cxa-201 or cxa 201 or cxa201 or MK-7625* or MK 7625* or MK7625* or 1613740-46-7 or 1613740 46 7 or "1613740467").af.	15
2	(ceftolozan* or cxa-101 or cxa 101 or cxa101 or fr-264205 or fr 264205 or fr264205 or 689293-68-3 or 689293 68 3 or "689293683").af.	49
3	(tazobactam* or YTR-830H or YTR 830H or YTR830H or 89786-04-9 or "89786 04 9" or "89786049").af.	668
4	2 and 3	46
5	1 or 4	50

Datenbankname	EBM Reviews - CDSR	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.01.2020	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(zerbaxa or cxa-201 or cxa 201 or cxa201 or MK-7625* or MK 7625* or MK7625* or 1613740-46-7 or 1613740 46 7 or "1613740467").af.	0
2	(ceftolozan* or cxa-101 or cxa 101 or cxa101 or fr-264205 or fr 264205 or fr264205 or 689293-68-3 or 689293 68 3 or "689293683").af.	3
3	(tazobactam* or YTR-830H or YTR 830H or YTR830H or 89786-04-9 or "89786 04 9" or "89786049").af.	40
4	2 and 3	0
5	1 or 4	0

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov (CT.gov)
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	19.12.2019
Suchstrategie^a	Zerbaxa OR CXA-201 OR FR-264205 OR MK-6725A OR Ceftolozane AND Tazobactam OR CXA-101 AND Tazobactam
Treffer	27
a: Weitere Synonyme für Zerbaxa, Ceftolozan und Tazobactam wurden getestet, lieferten aber keine zusätzlichen Treffer	

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	19.12.2019
Suchstrategie^a	"Zerbaxa" OR "CXA-201" OR "MK-7625A" OR "FR-264205" OR ("Ceftolozane" AND "Tazobactam") OR ("CXA-101" AND "Tazobactam")
Treffer	11
a: Weitere Synonyme für Zerbaxa, Ceftolozan und Tazobactam wurden getestet, lieferten aber keine zusätzlichen Treffer	

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	19.12.2019
Suchstrategie^a	Zerbaxa OR CXA-201 OR FR-264205 OR MK-7625A OR Ceftolozane AND Tazobactam OR CXA-101 AND Tazobactam
Treffer	37
a: Weitere Synonyme für Zerbaxa, Ceftolozan und Tazobactam wurden getestet, lieferten aber keine zusätzlichen Treffer	

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	19.12.2019
Suchstrategie^a	Zerbaxa? [Product name/code] ODER ceftolozan? [Active substance] ODER tazobactam? [Active substance] ODER cxa? [Textfelder] ODER mk-7625a? [Textfelder] ODER mk7625a? [Textfelder] ODER mk 7625a? [Textfelder] ODER fr-264205? [Textfelder] ODER fr264205? [Textfelder]
Treffer	12
a: Weitere Synonyme für Zerbaxa, Ceftolozan und Tazobactam wurden getestet, lieferten aber keine zusätzlichen Treffer	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	02.01.2020
Suchstrategie^a	Zerbaxa OR CXA-201 OR MK-6725A OR (Ceftolozane AND Tazobactam)
Treffer	26
a: Weitere Synonyme und alternative Schreibweisen ohne Bindestrich (z. B. CXA201) oder mit Leerzeichen (z. B. CXA 201) wurden ebenfalls getestet, lieferten jedoch keine zusätzlichen Treffer	

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.01.2020
Suchstrategie^a	Zerbaxa OR CXA-201 OR MK-6725A OR (Ceftolozane AND Tazobactam)
Treffer	11
a: Weitere Synonyme und alternative Schreibweisen ohne Bindestrich (z. B. CXA201) oder mit Leerzeichen (z. B. CXA 201) wurden ebenfalls getestet, lieferten jedoch keine zusätzlichen Treffer	

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	02.01.2020
Suchstrategie^a	Zerbaxa OR CXA-201 OR MK-7625A OR Ceftolozane AND Tazobactam OR CXA-101 AND Tazobactam
Treffer	80 records for 39 trials
a: Weitere Synonyme und alternative Schreibweisen ohne Bindestrich (z. B. CXA201) oder mit Leerzeichen (z. B. CXA 201) wurden ebenfalls getestet, lieferten jedoch keine zusätzlichen Treffer	

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	02.01.2020
Suchstrategie^a	?Zerbaxa? [Product name/code] OR ?CXA-201? [Product name/code] OR ?Ceftolozan? [Active substance] OR ?CXA-101? [Active Substance]
Treffer	5
a: Weitere Synonyme und alternative Schreibweisen ohne Bindestrich (z. B. CXA201) oder mit Leerzeichen (z. B. CXA 201) wurden ebenfalls getestet, lieferten jedoch keine zusätzlichen Treffer. Ebenso die Suche der Begriffe in [Textfelder].	

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1	Cheng I.-L.; Chen Y.-H.; Lai C.-C.; Tang H.-J. (2019): The use of ceftolozane-tazobactam in the treatment of complicated intra-abdominal infections and urinary tract infections-A meta-analysis of randomized controlled trials. In: Int. J. Antimicrob. Agents. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2019.11.015.	A7
2	Chen M.; Zhang M.; Huang P.; Lin Q.; Sun C.; Zeng H.; Deng Y. (2018): Novel beta-lactam/beta-lactamase inhibitors versus alternative antibiotics for the treatment of complicated intra-abdominal infection and complicated urinary tract infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. In: Expert Rev. Anti-Infect. Ther. 16 (2), S. 111–120. DOI: 10.1080/14787210.2018.1429912.	A7
3	Mikamo H.; Yuasa A.; Wada K.; Crawford B.; Sugimoto N. (2016): Optimal treatment for complicated intra-abdominal infections in the era of antibiotic resistance: A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of combined therapy with metronidazole. In: Open Forum Infect. Dis. 3 (3), ofw143. DOI: 10.1093/ofid/ofw143.	A7
4	EUCTR2011-002120-41-LT (2012): A trial to test a new antibiotic given by vein to be used for complicated intraabdominal infections. A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Phase 3 Study To Compare The Efficacy And Safety Of Intravenous Cxa-201 With That Of Meropenem In Complicated Intraabdominal Infections. In: http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002120-41-LT .	A7
5	CTRI/2012/12/003191 (2012): Study Comparing the Safety and Efficacy of Intravenous CXA-201 and Intravenous Meropenem in Complicated Intraabdominal Infections. A??Multicenter, Double-Blind, Randomized, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Intravenous CXA 201 with that of Meropenem in Complicated Intraabdominal	A7

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
	Infections.a?? In: http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/12/003191 .	
6	EUCTR2011-002119-27-ES (2011): A trial to test a new antibiotic given by vein to be used for Complicated Intra-abdominal infections. A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Phase 3 Study To Compare The Efficacy And Safety Of Intravenous Cxa-201 With That Of Meropenem In Complicated Intraabdominal Infections. In: http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002119-27-ES .	A7
7	Miller B, Popejoy MW, Hershberger E, Steenbergen JN, Alverdy J (2016): Characteristics and Outcomes of Complicated Intra-abdominal Infections Involving Pseudomonas aeruginosa from a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Ceftolozane-Tazobactam Study. In: Antimicrob. Agents Chemother. 60 (7), S. 4387.	A7
8	Popejoy MW, Paterson DL, Cloutier D, Huntington JA, Miller B, Bliss CA, Steenbergen JN, Hershberger E, Umeh O, Kaye KS (2017): Efficacy of ceftolozane/tazobactam against urinary tract and intra-abdominal infections caused by ESBL-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: a pooled analysis of Phase 3 clinical trials. In: J. Antimicrob. Chemother. 72 (1), S. 268.	A7
9	Kullar R, Wagenlehner FM, Popejoy MW, Long J, Yu B, Goldstein EJ (2017): Does moderate renal impairment affect clinical outcomes in complicated intra-abdominal and complicated urinary tract infections? Analysis of two randomized controlled trials with ceftolozane/tazobactam. In: J. Antimicrob. Chemother. 72 (3), S. 900.	A7

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1	Adamkova, V.. 2019. Role novych antibiotik u nitrobrishnich infekci v ere multirezistentnich bakterii, The role of new antibiotics in intra-abdominal infections in the era of multi-resistant bacteria. Rozhledy v chirurgii : mesicnik Ceskoslovenske chirurgicke spolecnosti, 98(4): 145-151	A7
2	Anonymous. 2015. Ceftolozane/tazobactam (zerbaxa) - A new intravenous antibiotic. Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 57(1463): 29-36	A7
3	Arca-Suarez, J.; Fraile-Ribot, P.; Vazquez-Ucha, J. C.; Cabot, G.; Martinez-Guitian, M.; Lence, E.; Gonzalez-Bello, C.; Beceiro, A.; Rodriguez-Iglesias, M.; Galan-Sanchez, F.; Bou, G.Oliver, A.. 2019. Challenging antimicrobial susceptibility and evolution of resistance (oxa-681) during treatment of a long-term nosocomial infection caused by a pseudomonas aeruginosa ST175 Clone. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 63 (10) (no pagination)(e01110-19)	A7
4	Armstrong, E. S.; Farrell, D. J.; Palchak, M.Steenbergen, J. N.. 2016. In Vitro activity of ceftolozane-tazobactam against anaerobic organisms identified during the ASPECT-cIAI study. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 60(1): 666-668	A2
5	Armstrong, E. S.; Mikulca, J. A.; Cloutier, D. J.; Bliss, C. A.Steenbergen, J. N.. 2016. Outcomes of high-dose levofloxacin therapy remain bound to the levofloxacin minimum inhibitory concentration in complicated urinary tract infections. BMC Infectious Diseases, 16 (1) (no pagination)(710)	A2
6	Avery, L. M.; Sutherland, C. A.Nicolau, D. P.. 2019. In vitro investigation of synergy among fosfomycin and parenteral antimicrobials against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 95(2): 216-220	A2
7	Avery, L. M.; Sutherland, C. A.Nicolau, D. P.. 2019. Prevalence of in vitro synergistic antibiotic interaction between fosfomycin and nonsusceptible antimicrobials in carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa. Journal of Medical Microbiology, 68(6): 893-897	A2
8	Avery, L. M.; Sutherland, C. A.Nicolau, D. P.. 2019. Prevalence of in vitro synergistic antibiotic interaction between fosfomycin and nonsusceptible antimicrobials in carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa. Journal of medical microbiology, 68(6): 893-897	A2
9	Bailey, A. L.; Armstrong, T.; Dwivedi, H. P.; Denys, G. A.; Hindler, J.; Campeau, S.; Traczewski, M.; Humphries, R.Burnham, C. A.. 2018. Multicenter Evaluation of the Etest Gradient Diffusion Method for Ceftolozane-Tazobactam	A2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
	Susceptibility Testing of Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa. Journal of Clinical Microbiology, 56(9): 09	
10	Barlow, G.. 2018. Clinical challenges in antimicrobial resistance. Nature Microbiology, 3(3): 258-260	A7
11	Barnes, M. D.; Taracila, M. A.; Rutter, J. D.; Bethel, C. R.; Galdadas, I.; Hujer, A. M.; Caselli, E.; Prati, F.; Dekker, J. P.; Papp-Wallace, K. M.; Haider, S. Bonomo, R. A.. 2018. Deciphering the evolution of cephalosporin resistance to ceftolozane-tazobactam in pseudomonas aeruginosa. mBio, 9 (6) (no pagination)(e02085-18)	A1
12	Bass, A.; Echols, R.; Portsmouth, S. Howell, A.. 2018. Heterogeneity of recent phase 3 CUTI clinical trials with new antibiotics. Open Forum Infectious Diseases, 5 (Supplement 1): S472	A5
13	Berrazeg, M.; Jeannot, K.; Ntsogo Enguene, V. Y.; Broutin, I.; Loeffert, S.; Fournier, D. Plesiat, P.. 2015. Mutations in beta-lactamase AmpC increase resistance of Pseudomonas aeruginosa isolates to antipseudomonal cephalosporins. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 59(10): 6248-6255	A2
14	Boulant, T.; Jousset, A. B.; Bonnin, R. A.; Barrail-Tran, A.; Borgel, A.; Oueslati, S.; Naas, T. Dortet, L.. 2019. A 2.5-Year Within-Patient Evolution of Pseudomonas aeruginosa Isolates with in Vivo Acquisition of Ceftolozane-Tazobactam and Ceftazidime-Avibactam Resistance upon Treatment. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 63 (12) (no pagination)(e01637-19)	A7
15	Bour, M.; Fournier, D.; Jove, T.; Pouzol, A.; Miltgen, G.; Janvier, F.; Jeannot, K. Plesiat, P.. 2019. Acquisition of class C beta-lactamase PAC-1 by ST664 strains of Pseudomonas aeruginosa. Antimicrobial agents and chemotherapy., 16	A2
16	Bouhom, H.; Fournier, D.; Bouiller, K.; Hocquet, D. Bertrand, X.. 2018. Which non-carbapenem antibiotics are active against extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae?. International Journal of Antimicrobial Agents, 52(1): 100-103	A2
17	Britt, N. S.; Ritchie, D. J.; Kollef, M. H.; Burnham, C. A. D.; Durkin, M. J.; Hampton, N. B. Micek, S. T.. 2018. Importance of site of infection and antibiotic selection in the treatment of carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa Sepsis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 62 (4) (no pagination)(e02400-17)	A2
18	Brookman, R. K.; Harrington, A.; Hindler, J. A.; Traczewski, M.; Campeau, S.; DesJarlais, S.; Beasley, D.; Hastey, C. J. Roe-Carpenter, D.. 2018. Multicenter evaluation of ceftolozane/tazobactam MIC results for enterobacteriaceae and pseudomonas aeruginosa using microscan dried gram negative MIC Panels. Clinical Chemistry, 64 (Supplement 1): S45-S46	A4

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
19	Buehrle, D. J.; Shields, R. K.; Chen, L.; Hao, B.; Press, E. G.; Alkrouk, A.; Potoski, B. A.; Kreiswirth, B. N.; Clancy, C. J.; Nguyen, M. H.. 2016. Evaluation of the in vitro activity of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam against meropenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolates. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 60(5): 3227-3231	A2
20	Caballero, V. R.; Abuhussain, S. A.; Kuti, J. L.; Nicolau, D. P.. 2018. Efficacy of human-simulated exposures of ceftolozane-tazobactam alone and in combination with amikacin or colistin against multidrug-resistant <i>pseudomonas aeruginosa</i> in an in vitro pharmacodynamic model. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 62 (5) (no pagination)(e02384)	A2
21	Cabot, G.; Florit-Mendoza, L.; Sanchez-Diener, I.; Zamorano, L.; Oliver, A.. 2018. Deciphering beta-lactamase-independent beta-lactam resistance evolution trajectories in <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> , 73(12): 3322-3331	A1
22	Cafilisch, K. M.; Schmidt-Malan, S. M.; Mandrekar, J. N.; Karau, M. J.; Nicklas, J. P.; Williams, L. B.; Patel, R.. 2018. Antibacterial activity of reduced iron clay against pathogenic bacteria associated with wound infections. <i>International Journal of Antimicrobial Agents</i> , 52(5): 692-696	A3
23	Caston, J. J.; De La Torre, A.; Ruiz-Camps, I.; Sorli, M. L.; Torres, V.; Torre-Cisneros, J.. 2017. Salvage therapy with ceftolozane-tazobactam for multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infections. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 61 (3) (no pagination)(e02136)	A2
24	Connor, K. A.. 2016. Newer Intravenous Antibiotics in the Intensive Care Unit: Ceftaroline, Ceftolozane-Tazobactam, and Ceftazidime-Avibactam. <i>AACN advanced critical care</i> , 27(4): 353-357	A7
25	Dassner, A. M.; Sutherland, C.; Giroto, J.; Nicolau, D. P.. 2017. In vitro Activity of Ceftolozane/Tazobactam Alone or with an Aminoglycoside Against Multi-Drug-Resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> from Pediatric Cystic Fibrosis Patients. <i>Infectious Diseases and Therapy</i> , 6(1): 129-136	A2
26	De Socio, G. V.; Di Donato, F.; Paggi, R.; Gabrielli, C.; Belati, A.; Rizza, G.; Savoia, M.; Repetto, A.; Cenci, E.; Mencacci, A.. 2018. Laboratory automation reduces time to report of positive blood cultures and improves management of patients with bloodstream infection. <i>European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i> , 37(12): 2313-2322	A2
27	Dibirov, M. D.; Khachatryan, N. N.; Isaev, A. I.; Karsotyan, G. S.; Alimova, E. E.; Kostyuk, E. A.. [New possibilities in antibacterial treatment of intra-abdominal infections caused by multiresistant microflora]. <i>Khirurgiya</i> , (12): 74-83	A2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
28	Dietl, B.; Sanchez, I.; Arcenillas, P.; Cuchi, E.; Gomez, L.; Gonzalez de Molina, F. J.; Boix-Palop, L.; Nicolas, J. Calbo, E.. 2018. Ceftolozane/tazobactam in the treatment of osteomyelitis and skin and soft-tissue infections due to extensively drug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : clinical and microbiological outcomes. <i>International Journal of Antimicrobial Agents</i> , 51(3): 498-502	A2
29	Dirat, M.; Mizab, D.; Renaudin, P. Villiet, M.. 2018. Assessment of good use of new cephalosporins in a university hospital centre. <i>International Journal of Clinical Pharmacy</i> , 40 (1): 291-292	A5
30	Dobias, J.; Denervaud-Tendon, V.; Poirel, L. Nordmann, P.. 2017. Activity of the novel siderophore cephalosporin cefiderocol against multidrug-resistant Gram-negative pathogens. <i>European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i> , 36(12): 2319-2327	A2
31	Dolce, D.; Ravenni, N.; Campana, S.; Camera, E.; Braggion, C. Taccetti, G.. 2019. Ceftazidime-Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: New antimicrobials against multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in Cystic Fibrosis. <i>Italian Journal of Pediatrics</i> . Conference: 24th Congress of the Italian Society of Cystic Fibrosis and the 14th National Congress of Cystic Fibrosis Italian Society. Italy., 45(Supplement 1)	A2
32	Duncan, L. R.; Sader, H. S.; Flamm, R. K. Castanheira, M.. 2016. Ceftolozane/tazobactam activity tested against bacterial bloodstream isolates from multiple infection sources. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> . Conference: ID Week, 3(Supplement 1)	A2
33	Elabor, A.; Molnar, E.; King, M. Gallagher, J.. 2018. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of multidrug-resistant <i>pseudomonas aeruginosa</i> infections in immunocompromised patients: A multi-center study. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , 5 (Supplement 1): S709-S710	A5
34	Emeraud, C.; Escaut, L.; Boucly, A.; Fortineau, N.; Bonnin, R. A.; Naas, T. Dortet, L.. 2019. Aztreonam plus clavulanate, tazobactam, or avibactam for treatment of infections caused by metallo-lactamase-producing gram-negative bacteria. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 63 (5) (no pagination)(e00010-19)	A2
35	Escola-Verge, L.; Pigrau, C.; Los-Arcos, I.; Arevalo, A.; Vinado, B.; Company, D.; Larrosa, N.; Nuvials, X.; Ferrer, R.; Len, O. Almirante, B.. 2018. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of XDR <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infections. <i>Infection</i> , 46(4): 461-468	A2
36	Evans, S.; Tran, T. T. T.; Hujer, A.; Hill, C.; Hujer, K. M.; Mediavilla, J. R.; Manca, C.; Domitrovic, T. N.; Kreiswirth, B. N.; Patel, R.; Jacobs, M. R.; Perez, F.; Chen, L.; Sampath, R.; Hall, T.; Marzan, C.; Fowler, V.; Chambers, H. Bonomo, R. A..	A2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
	2016. Choosing ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam as empiric therapies against pseudomonas aeruginosa (PA) using rapid molecular diagnostics (RMDS): Primers iv. Open Forum Infectious Diseases. Conference: ID Week, 3(Supplement 1)	
37	Evans, S. R.; Tran, T. T. T.; Hujer, A. M.; Hill, C. B.; Hujer, K. M.; Mediavilla, J. R.; Manca, C.; Domitrovic, T. N.; Perez, F.; Farmer, M.; Pitzer, K. M.; Wilson, B. M.; Kreiswirth, B. N.; Patel, R.; Jacobs, M. R.; Chen, L.; Fowler, V. G.; Chambers, H. F. Bonomo, R. A.. 2019. Rapid Molecular Diagnostics to Inform Empiric Use of Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam Against Pseudomonas aeruginosa: PRIMERS IV. Clinical Infectious Diseases, 68(11): 1823-1830	A2
38	Farrell, D. J.; Sader, H. S.; Flamm, R. K. Jones, R. N.. 2014. Ceftolozane/tazobactam activity tested against Gram-negative bacterial isolates from hospitalised patients with pneumonia in US and European medical centres (2012). International Journal of Antimicrobial Agents, 43(6): 533-539	A2
39	Fernandez-Cruz, A.; Alba, N.; Semiglia-Chong, M. A.; Padilla, B.; Rodriguez-Macias, G.; Kwon, M.; Cercenado, E.; Chamorro-de-Vega, E.; Machado, M.; Perez-Lago, L.; de Viedma, D. G.; Martin, J. L. D. Munoz, P.. 2019. A case-control study of real-life experience with ceftolozane-tazobactam in patients with hematologic malignancy and pseudomonas aeruginosa infection. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 63 (2) (no pagination)(e02340-18)	A2
40	Finklea, J. D.; Hollaway, R.; Lowe, K.; Lee, F.; Le, J. Jain, R.. 2018. Ceftolozane/tazobactam sensitivity patterns in Pseudomonas aeruginosa isolates recovered from sputum of cystic fibrosis patients. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 92(1): 75-77	A2
41	Forrester, J. B.; Steed, L. L.; Santevecchi, B. A.; Flume, P.; Palmer-Long, G. E. Bosso, J. A.. 2018. In vitro activity of ceftolozane/tazobactam vs nonfermenting, gram- negative cystic fibrosis isolates. Open Forum Infectious Diseases, 5 (7) (no pagination)(ofy158)	A2
42	Fraile-Ribot, P.; Zamorano, L.; Orellana, R.; Barrio-Tofino, E. D.; Sanchez-Diener, I.; Cortes-Lara, S.; Lopez-Causape, C.; Cabot, G.; Bou, G.; Martinez-Martinez, L. Oliver, A.. 2019. Activity of imipenem/relebactam against a large collection of Pseudomonas aeruginosa clinical isolates and isogenic beta-lactam resistant mutants. Antimicrobial agents and chemotherapy., 18	A7
43	Fraile-Ribot, P. A.; Mulet, X.; Cabot, G.; Del Barrio-Tofino, E.; Juan, C.; Perez, J. L. Oliver, A.. 2017. In vivo emergence of resistance to novel cephalosporin-beta-lactamase inhibitor combinations through the duplication of amino acid D149 from OXA-2 beta-lactamase (OXA-539) in sequence type 235	A2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
	pseudomonas aeruginosa. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 61 (9) (no pagination)(e01117-17)	
44	Franssens, B. T.; Fluit, A. C. Rentenaar, R. J.. 2019. Reproducibility between two readout methods of a commercial broth microdilution assay for Pseudomonas aeruginosa isolates from patients with Cystic Fibrosis. Infectious Diseases, 51(1): 50-55	A2
45	Frattari, A.; Savini, V.; Polilli, E.; Cibelli, D.; Talamazzi, S.; Bosco, D.; Consorte, A.; Fazii, P. Parruti, G.. 2018. Ceftolozane-tazobactam and Fosfomycin for rescue treatment of otogenous meningitis caused by XDR Pseudomonas aeruginosa: Case report and review of the literature. IDCases, 14 (no pagination)(e00451)	A7
46	Gentile, I.; Buonomo, A. R.; Maraolo, A. E.; Scotto, R.; De Zottis, F.; Di Renzo, G. Borgia, G.. 2017. Successful treatment of post-surgical osteomyelitis caused by XDR pseudomonas aeruginosa with ceftolozane/tazobactam monotherapy. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 72(9): 2678-2679	A7
47	Gherardi, G.; Linardos, G.; Pompilio, A.; Fiscarelli, E. Di Bonaventura, G.. 2019. Evaluation of in vitro activity of ceftolozane-tazobactam compared to other antimicrobial agents against Pseudomonas aeruginosa isolates from cystic fibrosis patients. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 94(3): 297-303	A2
48	Gomez-Junyent, J.; Benavent, E.; Sierra, Y.; El Haj, C.; Soldevila, L.; Torrejon, B.; Rigo-Bonnin, R.; Tubau, F.; Ariza, J. Murillo, O.. 2019. Efficacy of ceftolozane/tazobactam, alone and in combination with colistin, against multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa in an in vitro biofilm pharmacodynamic model. International Journal of Antimicrobial Agents, 53(5): 612-619	A1
49	Gramegna, A.; Millar, B. C.; Blasi, F.; Elborn, J. S.; Downey, D. G. Moore, J. E.. 2018. In vitro antimicrobial activity of ceftolozane/tazobactam against Pseudomonas aeruginosa and other non-fermenting Gram-negative bacteria in adults with cystic fibrosis. Journal of Global Antimicrobial Resistance, 14: 224-227	A2
50	Grohs, P.; Taieb, G.; Morand, P.; Kaibi, I.; Podglajen, I.; Lavollay, M.; Mainardi, J. L. Compain, F.. 2017. In vitro activity of ceftolozane-tazobactam against multidrug-resistant nonfermenting Gram-negative bacilli isolated from patients with cystic fibrosis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 61 (4) (no pagination)(e02688)	A2
51	Hackel, M.; Tsuji, M.; Echols, R. Sahm, D.. 2016. In vitro antibacterial activity of S-649266 against gram-negative clinical strains collected in North America and Europe, 2015. Open Forum Infectious Diseases. Conference: ID Week, 3(Supplement 1)	A2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
52	Hackel, M. A.; Tsuji, M.; Yamano, Y.; Echols, R.; Karlowsky, J. A.Sahm, D. F.. 2018. In vitro activity of the siderophore cephalosporin, cefiderocol, against carbapenem-nonsusceptible and multidrug-resistant isolates of gram-negative bacilli collected worldwide in 2014 to 2016. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 62 (2) (no pagination)(e01968-17)	A2
53	Haidar, G.; Philips, N. J.; Shields, R. K.; Snyder, D.; Cheng, S.; Potoski, B. A.; Doi, Y.; Hao, B.; Press, E. G.; Cooper, V. S.; Clancy, C. J.Nguyen, M. H.. 2017. Ceftolozane-Tazobactam for the Treatment of Multidrug-Resistant Pseudomonas aeruginosa Infections: Clinical Effectiveness and Evolution of Resistance. Clinical Infectious Diseases, 65(1): 110-120	A2
54	Hakki, M.Lewis, J. S.. 2018. Ceftolozane-tazobactam therapy for multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa infections in patients with hematologic malignancies and hematopoietic-cell transplant recipients. Infection, 46(3): 431-434	A2
55	Heinzl, S.. 2015. Complicated urinary tract infections: Ceftolozane/tazobactam is effective in the case of resistant germs. Deutsches Arzteblatt International, 112(42): 1949-1956	A7
56	Hogan, M.; Bridgeman, M. B.; Min, G. H.; Dixit, D.; Bridgeman, P. J.Narayanan, N.. 2018. Effectiveness of empiric aztreonam compared to other beta-lactams for treatment of pseudomonas aeruginosa infections. Infection and Drug Resistance, 11: 1975-1981	A2
57	Hujer, A.; Long, W.; Olsen, R.; Kreiswirth, B. N.; Evans, S. R.; Musser, J.Bonomo, R.. 2018. Predicting beta-lactam resistance using whole genome sequencing (WGS) in Klebsiella pneumoniae: The challenge of beta-lactam inhibitors. Open Forum Infectious Diseases, 5 (Supplement 1): S70	A2
58	Huntington, J. A.; Sakoulas, G.; Umeh, O.; Cloutier, D. J.; Steenbergen, J. N.; Bliss, C.Goldstein, E. J.. . Efficacy of ceftolozane/tazobactam versus levofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections (cUTIs) caused by levofloxacin-resistant pathogens: results from the ASPECT-cUTI trial. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 71(7): 2014-21	A2
59	Huntington, J. A.; Sakoulas, G.; Umeh, O.; Cloutier, D. J.; Steenbergen, J. N.; Bliss, C.Goldstein, E. J. C.. 2016. Efficacy of ceftolozane/tazobactam versus levofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections (cUTIs) caused by levofloxacin-resistant pathogens: Results from the ASPECT-cUTI trial. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 71(7): 2014-2021	A2
60	Iovleva, A.; Perez, F.; Marshall, S. H.; Hujer, A. M.; Jacobs, M. R.; Stiefel, U.; Ray, A.Bonomo, R. A.. 2016. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam in treatment of pulmonary infections by imipenem resistant pseudomonas aeruginosa. Open Forum Infectious Diseases. Conference: ID Week, 3(Supplement 1)	A5

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
61	Jacqueline, C.; Howland, K. Chesnel, L.. 2017. In vitro activity of ceftolozane/tazobactam in combination with other classes of antibacterial agents. Journal of Global Antimicrobial Resistance, 10: 326-329	A2
62	Jog, P.. 2016. Rationale' of antibiotic therapy-Think before you ink !. Indian Pediatrics, 53(9): 775-777	A7
63	Kanazawa, S.; Sato, T.; Kohira, N.; Ito-Horiyama, T.; Tsuji, M. Yamano, Y.. 2017. Susceptibility of imipenem-susceptible but meropenem-resistant bla<inf>IMP-6</inf>-carrying Enterobacteriaceae to various antibacterials, including the siderophore cephalosporin cefiderocol. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 61 (7) (no pagination)(e00576)	A2
64	Karlowsky, J. A.; Hackel, M. A.; Tsuji, M.; Yamano, Y.; Echols, R. Sahm, D. F.. 2019. In Vitro Activity of Cefiderocol, a Siderophore Cephalosporin, Against Gram-Negative Bacilli Isolated by Clinical Laboratories in North America and Europe in 2015-2016: SIDERO-WT-2015. International Journal of Antimicrobial Agents, 53(4): 456-466	A2
65	Katchanov, J.; Asar, L.; Klupp, E. M.; Both, A.; Rothe, C.; Konig, C.; Rohde, H.; Kluge, S. Maurer, F. P.. 2018. Carbapenem-resistant Gram-negative pathogens in a German university medical center: Prevalence, clinical implications and the role of novel beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations. PLoS ONE, 13 (4) (no pagination)(e0195757)	A2
66	Khil, P. P.; Chiang, A. D.; Ho, J.; Youn, J. H.; Lemon, J. K.; Gea-Banacloche, J.; Frank, K. M.; Parta, M.; Bonomo, R. A. Dekkera, J. P.. 2019. Dynamic emergence of mismatch repair deficiency facilitates rapid evolution of ceftazidime-avibactam resistance in pseudomonas aeruginosa acute infection. mBio, 10 (5) (no pagination)(e01822-19)	A7
67	Kollef, M. H.; Novacek, M.; Kivistik, U.; Rea-Neto, A.; Shime, N.; Martin-Loeches, I.; Timsit, J. F.; Wunderink, R. G.; Bruno, C. J.; Huntington, J. A.; Lin, G.; Yu, B.; Butters, J. R. Rhee, E. G.. 2019. Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. The Lancet Infectious Diseases, 19(12): 1299-1311	A2
68	Kullar, R.; Wagenlehner, F. M.; Popejoy, M. W.; Long, J.; Yu, B. Goldstein, E. J.. 2017. Does moderate renal impairment affect clinical outcomes in complicated intra-abdominal and complicated urinary tract infections? Analysis of two randomized controlled trials with ceftolozane/tazobactam. The Journal of antimicrobial chemotherapy, 72(3): 900-905	A2
69	Kuti, J. L.; Pettit, R. S.; Neu, N.; Cies, J. J.; Lapin, C.; Muhlebach, M. S.; Novak, K. J.; Nguyen, S. T.; Saiman, L. Nicolau, D. P.. 2015. Microbiological activity of ceftolozane/tazobactam, ceftazidime, meropenem, and	A2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
	piperacillin/tazobactam against <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolated from children with cystic fibrosis. <i>Diagnostic Microbiology and Infectious Disease</i> , 83(1): 53-55	
70	Lin, L. Y.; Vail, M.; Debabov, D. Critchley, I.. 2017. Comparative in vitro activities of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam against characterized beta-lactamase-producing <i>pseudomonas aeruginosa</i> . <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , 4 (Supplement 1): S367	A2
71	Livermore, D. M.; Meunier, D.; Hopkins, K. L.; Doumith, M.; Hill, R.; Pike, R.; Staves, P. Woodford, N.. 2018. Activity of ceftazidime/avibactam against problem Enterobacteriaceae and <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in the UK, 2015-16. <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> , 73(3): 648-657	A2
72	Lob, S.; Hackel, M.; Badal, R.; Young, K.; Motyl, M. Sahm, D.. 2017. Activity of ceftolozane-tazobactam against global <i>pseudomonas aeruginosa</i> and non-susceptible phenotypes: Smart 2016. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , 4 (Supplement 1): S380	A2
73	Lucasti, C.; Hershberger, E.; Miller, B.; Yankelev, S.; Steenbergen, J.; Friedland, I. Solomkin, J.. 2014. Multicenter, double-blind, randomized, phase II trial to assess the safety and efficacy of ceftolozane-tazobactam plus metronidazole compared with meropenem in adult patients with complicated intra-abdominal infections. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 58(9): 5350-5357	A2
74	MacGowan, A. P.; Noel, A. R.; Tomaselli, S. G.; Nicholls, D. Bowker, K. E.. 2016. Pharmacodynamics of ceftolozane plus tazobactam studied in an In Vitro pharmacokinetic model of infection. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 60(1): 515-521	A1
75	Martin-Cazana, M.; Grau, S.; Epalza, C.; Branas, P.; Flores, M.; Olmedilla, M. Blazquez-Gamero, D.. 2019. Successful ceftolozane-tazobactam rescue therapy in a child with endocarditis caused by multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . <i>Journal of Paediatrics and Child Health</i> , 55(8): 985-987	A7
76	Melchers, M. J. B.; Van Mil, A. C. H. A. M. Mouton, J. W.. 2015. In vitro activity of ceftolozane alone and in combination with tazobactam against extended-spectrum-beta-lactamase-harboring Enterobacteriaceae. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 59(8): 4521-4525	A2
77	Miller, B.; Popejoy, M. W.; Hershberger, E.; Steenbergen, J. N. Alverdy, J.. 2016. Characteristics and outcomes of complicated intra-abdominal infections involving <i>Pseudomonas aeruginosa</i> from a randomized, double-blind, phase 3 ceftolozane-tazobactam study. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 60(7): 4387-4390	A2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
78	Molnar, E.; Heil, E.; Claeys, K.; Hiles, J. Gallagher, J.. 2017. Ceftolozane-tazobactam for the treatment of multi drug-resistant pseudomonas aeruginosa (mdrpa) infections. Open Forum Infectious Diseases, 4 (Supplement 1): S285-S286	A5
79	Monogue, M.Nicolau, D. P.. 2017. In vitro antibacterial activity of ceftolozane/tazobactam (C/T) alone and in combination with other antimicrobial agents against multidrug-resistant (MDR) Pseudomonas aeruginosa (PSA). Open Forum Infectious Diseases, 4 (Supplement 1): S298-S299	A2
80	Monogue, M. L.Nicolau, D. P.. 2018. Antibacterial activity of ceftolozane/tazobactam alone and in combination with other antimicrobial agents against MDR Pseudomonas aeruginosa. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 73(4): 942-952	A2
81	Morrissey, I.; Magnet, S.; Hawser, S.; Shapiro, S.Knechtle, P.. 2019. In vitro activity of cefepime-enmetazobactam against Gram-negative isolates collected from U.S. And European hospitals during 2014-2015. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 63 (7) (no pagination)(e00514-19)	A2
82	Mossad, S. B.. 2018. Management of Infections in Solid Organ Transplant Recipients. Infectious Disease Clinics of North America, 32(3): xiii-xvii	A7
83	Moya, B.; Beceiro, A.; Cabot, G.; Juan, C.; Zamorano, L.; Alberti, S.Oliver, A.. 2012. Pan-beta-lactam resistance development in Pseudomonas aeruginosa clinical strains: Molecular mechanisms, penicillin-binding protein profiles, and binding affinities. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 56(9): 4771-4778	A2
84	Mulet, X.; Garcia, R.; Gaya, M.Oliver, A.. 2019. O-antigen serotyping and MALDI-TOF, potentially useful tools for optimizing semi-empiric antipseudomonal treatments through the early detection of high-risk clones. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 38(3): 541-544	A2
85	Munita, J. M.; Aitken, S. L.; Miller, W. R.; Perez, F.; Rosa, R.; Shimose, L. A.; Lichtenberger, P. N.; Abbo, L. M.; Jain, R.; Nigo, M.; Wanger, A.; Araos, R.; Tran, T. T.; Adachi, J.; Rakita, R.; Shelburne, S.; Bonomo, R. A.Arias, C. A.. 2017. Multicenter Evaluation of Ceftolozane/Tazobactam for Serious Infections Caused by Carbapenem-Resistant Pseudomonas aeruginosa. Clinical Infectious Diseases, 65(1): 158-161	A2
86	Nambiar, P.; Brizendine, K.; Athans, V.Cober, E.. 2017. Clinical experience with novel cephalosporin/beta-lactamase inhibitor combinations in the treatment of multidrug resistant pseudomonas aeruginosa and carbapenem-resistant enterobacteriaceae in solid organ transplant recipients. American Journal of Transplantation, 17 (Supplement 3): 544-545	A2
87	Navarro, D.; Gonzalez Brao, M. M.Mila, M.. 2014. Pipeline on the move. Drugs of the Future, 39(6): 423-427	A7

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
88	Nichol, D.; Rutter, J.; Bryant, C.; Hujer, A. M.; Lek, S.; Adams, M. D.; Jeavons, P.; Anderson, A. R. A.; Bonomo, R. A. Scott, J. G.. 2019. Antibiotic collateral sensitivity is contingent on the repeatability of evolution. <i>Nature Communications</i> , 10 (1) (no pagination)(334)	A1
89	Niederman, M. S.; Martin-Loeches, I. Torres, A.. 2017. The research agenda in VAP/HAP: next steps. <i>Intensive Care Medicine</i> , 43(9): 1389-1391	A7
90	Noel, A. R.; Bowker, K. E.; Attwood, M. MacGowan, A. P.. 2018. Antibacterial effect of ceftolozane/tazobactam in combination with amikacin against aerobic Gram-negative bacilli studied in an in vitro pharmacokinetic model of infection. <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> , 73(9): 2411-2417	A2
91	Nussbaumer-Proll, A. K.; Eberl, S.; Reiter, B.; Stimpfl, T.; Dorn, C. Zeitlinger, M.. 2019. Low pH reduces the activity of ceftolozane/tazobactam in human urine, but confirms current breakpoints for urinary tract infections. <i>The Journal of antimicrobial chemotherapy</i> ., 03	A2
92	Park, S. C.; Wailan, A. M.; Barry, K. E.; Vegesana, K.; Carroll, J.; Mathers, A. J.; Miller, W. R. Munita, J. M.. 2019. Managing all the genotypic knowledge: Approach to a septic patient colonized by different Enterobacteriales with unique carbapenemases. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 63 (8) (no pagination)(e00029-19)	A7
93	Pazzini, C.; Ahmad-Nejad, P. Ghebremedhin, B.. 2019. Ceftolozane/tazobactam susceptibility testing in extended-spectrum betalactamase- and carbapenemase-producing gram-negative bacteria of various clonal lineages. <i>European Journal of Microbiology and Immunology</i> , 9(1): 1-4	A2
94	Pelzl, L. H.; Hoppe-Tichy, T. Karck, M.. 2017. Ceftolozane/tazobactam in long-term therapy: Creatine kinase elevation as possible adverse drug effect. <i>Krankenhauspharmazie</i> , 38(5): 237-239	A7
95	Pfaller, M. A.; Bassetti, M.; Duncan, L. R. Castanheira, M.. 2017. Ceftolozane/tazobactam activity against drug-resistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa causing urinary tract and intraabdominal infections in Europe: Report from an antimicrobial surveillance programme (2012-15). <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> , 72(5): 1386-1395	A5
96	Pogue, J. M.; Kaye, K. S.; Veve, M. P.; Patel, T. S.; Gerlach, A. T.; Davis, S. L.; Puzniak, L. A.; File, T. M.; Olson, S.; Dhar, S.; Bonomo, R. A. Perez, F.. 2019. Ceftolozane/Tazobactam vs Polymyxin or Aminoglycoside-based Regimens for the Treatment of Drug-resistant Pseudomonas Aeruginosa. <i>Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America</i> ., 23	A2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
97	Poirel, L.; De La Rosa, J. M. O.; Kieffer, N.; Dubois, V.; Jayol, A. Nordmanna, P.. 2019. Acquisition of extended-spectrum - lactamase ges-6 leading to resistance to ceftolozane-tazobactam combination in <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> . <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 63 (1) (no pagination)(e01809-18)	A2
98	Popejoy, M. W.; Long, J. Huntington, J. A.. 2017. Analysis of patients with diabetes and complicated intra-abdominal infection or complicated urinary tract infection in phase 3 trials of ceftolozane/tazobactam. <i>BMC Infectious Diseases</i> , 17 (1) (no pagination)(316)	A2
99	Popejoy, M. W.; Paterson, D. L.; Cloutier, D.; Huntington, J. A.; Miller, B.; Bliss, C. A.; Steenbergen, J. N.; Hershberger, E.; Umeh, O. Kaye, K. S.. 2017. Efficacy of ceftolozane/tazobactam against urinary tract and intra-abdominal infections caused by ESBL-producing <i>Escherichia coli</i> and <i>Klebsiella pneumoniae</i> : A pooled analysis of Phase 3 clinical trials. <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> , 72(1): 268-272	A2
100	Pragasam, A. K.; Veeraraghavan, B.; Shankar, B.; Bakthavatchalam, Y.; Mathuram, A.; George, B.; Chacko, B.; Korula, P. Anandan, S.. 2019. Will ceftazidime/avibactam plus aztreonam be effective for NDM and OXA-48-Like producing organisms: Lessons learnt from in vitro study. <i>Indian Journal of Medical Microbiology</i> , 37(1): 34-41	A2
101	Prevel, R.; Boyer, A.; M'Zali, F.; Cockenpot, T.; Lasheras, A.; Dubois, V. Gruson, D.. 2019. Extended spectrum beta-lactamase producing <i>Enterobacterales</i> faecal carriage in a medical intensive care unit: Low rates of cross-transmission and infection. <i>Antimicrobial Resistance and Infection Control</i> , 8 (1) (no pagination)(112)	A2
102	Purohit, S. Hughes, S.. 2019. Reducing cephalosporin-related supply errors. <i>Clinical Pharmacist</i> , 11(5)	A7
103	Rac, H.; Stover, K. R.; Wagner, J. L.; King, S. T.; Warnock, H. D. Barber, K. E.. 2017. Time-Kill Analysis of Ceftolozane/Tazobactam Efficacy Against Mucoïd <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Strains from Cystic Fibrosis Patients. <i>Infectious Diseases and Therapy</i> , 6(4): 507-513	A2
104	Recio, R.; Villa, J.; Viedma, E.; Orellana, M.; Lora-Tamayo, J. Chaves, F.. 2018. Bacteraemia due to extensively drug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> sequence type 235 high-risk clone: Facing the perfect storm. <i>International Journal of Antimicrobial Agents</i> , 52(2): 172-179	A2
105	Reich, P.; Boyle, M.; Sullivan, M.; Hogan, P. G.; Thompson, R.; Muenks, C.; Kennedy, C.; Wallace, M.; Burnham, C. A. D. Fritz, S.. 2017. Familial and environmental impact on colonization with antibiotic-resistant organisms in the neonatal intensive care unit. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , 4 (Supplement 1): S685	A2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
106	Rivard, K. R.; Athans, V.; Lam, S. W.; Gordon, S. M.; Procop, G. W.; Richter, S. S. Neuner, E.. 2017. Impact of antimicrobial stewardship and rapid microarray testing on patients with Gram-negative bacteremia. <i>European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i> , 36(10): 1879-1887	A2
107	Robin, F.; Auzou, M.; Bonnet, R.; Lebreuilly, R.; Isnard, C.; Cattoir, V. Guerin, F.. 2018. In Vitro Activity of Ceftolozane-Tazobactam against <i>Enterobacter cloacae</i> Complex Clinical Isolates with Different beta-Lactam Resistance Phenotypes. <i>Antimicrobial Agents & Chemotherapy</i> , 62(9): 09	A2
108	Robin, F.; Auzou, M.; Bonnet, R.; Lebreuilly, R.; Isnard, C.; Cattoir, V. Guerin, F.. 2018. In vitro activity of ceftolozane-tazobactam against <i>enterobacter cloacae</i> complex clinical isolates with different -lactam resistance phenotypes. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 62 (9) (no pagination)(e00675-18)	A2
109	Rodriguez-Nunez, O.; Ripa, M.; Morata, L.; de la Calle, C.; Cardozo, C.; Feher, C.; Pellice, M.; Valcarcel, A.; Puerta-Alcalde, P.; Marco, F.; Garcia-Vidal, C.; del Rio, A.; Soriano, A. Martinez-Martinez, J. A.. 2018. Evaluation of ceftazidime/avibactam for serious infections due to multidrug-resistant and extensively drug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . <i>Journal of Global Antimicrobial Resistance</i> , 15: 136-139	A2
110	Rolston, K. V. I.; Gerges, B.; Raad, I.; Aitken, S. L.; Reitzel, R. Prince, R.. 2018. In vitro activity of cefiderocol and comparator agents against gram-negative isolates from cancer patients. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , 5 (Supplement 1): S421-S422	A2
111	Rosen, J. D.; Stojadinovic, O.; McBride, J. D.; Rico, R.; Cho-Vega, J. H. Nichols, A. J.. 2019. Bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome (BADAS) in a patient with cystic fibrosis. <i>JAAD Case Reports</i> , 5(1): 37-39	A7
112	Ruiz-Garbajosa, P. Canton, R.. 2017. Epidemiology of antibiotic resistance in <i>pseudomonas aeruginosa</i> . Implications for empiric and definitive therapy. <i>Revista Espanola de Quimioterapia</i> , 30(Supplement 1): 8-12	A7
113	Sacha, G. L.; Neuner, E. A.; Athans, V.; Bass, S. N.; Pallotta, A.; Rivard, K. R.; Bauer, S. R. Brizendine, K. D.. 2017. Retrospective Evaluation of the Use of Ceftolozane/Tazobactam at a Large Academic Medical Center. <i>Infectious Diseases in Clinical Practice</i> , 25(6): 305-309	A2
114	Sader, H.; Flamm, R.; Farrell, D. Jones, R.. 2012. Activity of the novel antimicrobial ceftolozane/tazobactam (CXA-201) tested against contemporary clinical strains from European hospitals. <i>Clinical Microbiology and Infection</i> , 3): 382	A2
115	Sader, H. S.; Farrell, D. J.; Castanheira, M.; Flamm, R. K. Jones, R. N.. 2014. Antimicrobial activity of ceftolozane/tazobactam tested against <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Enterobacteriaceae</i> with various resistance patterns isolated in European hospitals	A5

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
	(2011-12). Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 69(10): 2713-2722	
116	Sader, H. S.; Farrell, D. J.; Flamm, R. K. Jones, R. N.. 2014. Ceftolozane/tazobactam activity tested against aerobic Gram-negative organisms isolated from intra-abdominal and urinary tract infections in European and United States hospitals (2012). Journal of Infection, 69(3): 266-277	A2
117	Sader, H. S.; Flamm, R. K.; Dale, G. E.; Rhomberg, P. R. Castanheira, M.. 2018. Murepavadin activity tested against contemporary (2016-17) clinical isolates of XDR Pseudomonas aeruginosa. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 73(9): 2400-2404	A2
118	Sader, H. S.; Rhomberg, P. R.; Farrell, D. J. Jones, R. N.. 2011. Antimicrobial activity of CXA-101, a novel cephalosporin tested in combination with tazobactam against Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, and Bacteroides fragilis strains having various resistance phenotypes. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 55(5): 2390-2394	A2
119	Sader, H. S.; Rhomberg, P. R. Jones, R. N.. 2014. Post-beta-lactamase-inhibitor effect of tazobactam in combination with ceftolozane on extended-spectrum-beta-lactamase-producing strains. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 58(4): 2434-2437	A1
120	Schaeffer, A. J. Nicolle, L. E.. 2016. Urinary tract infections in older men. New England Journal of Medicine, 374(6): 562-571	A7
121	Schaumburg, F.; Bletz, S.; Mellmann, A.; Becker, K. Idelevich, E. A.. 2017. Susceptibility of MDR Pseudomonas aeruginosa to ceftolozane/tazobactam and comparison of different susceptibility testing methods. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 72(11): 3079-3084	A4
122	Schmidt-Malan, S. M.; Mishra, A. J.; Mushtaq, A.; Brinkman, C. L. Patel, R.. 2018. In Vitro Activity of Imipenem-Relebactam and Ceftolozane-Tazobactam against Resistant Gram-Negative Bacilli. Antimicrobial Agents & Chemotherapy, 62(8): 08	A2
123	Schmidt-Malan, S. M.; Mishra, A. J.; Mushtaq, A.; Brinkman, C. L. Patela, R.. 2018. In vitro activity of imipenem-relebactam and ceftolozane-tazobactam against resistant gram-negative bacilli. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 62 (8) (no pagination)(e00533-18)	A7
124	Schwarz, E. R.; Oikonomou, K. G.; Reynolds, M.; Kim, J.; Balmiki, R. L. Sterling, S. A.. 2017. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, presenting as refractory pseudomonas aeruginosa facial cellulitis. Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports, 5(3)	A7
125	Seifert, H.; Korber-Irrgang, B.; Kresken, M. German Ceftolozane/Tazobactam Study, G.. . In-vitro activity of ceftolozane/tazobactam against Pseudomonas aeruginosa and	Aktuellere Daten verfügbar

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
	Enterobacteriaceae isolates recovered from hospitalized patients in Germany. International Journal of Antimicrobial Agents, 51(2): 227-234	
126	Shields, R. K.; Clancy, C. J.; Pasculle, A. W.; Press, E. G.; Haidar, G.; Hao, B.; Chen, L.; Kreiswirth, B. N. Nguyen, M. H.. 2018. Verification of Ceftazidime-Avibactam and Ceftolozane-Tazobactam Susceptibility Testing Methods against Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa. Journal of clinical microbiology, 56(2)	A2
127	Shortridge, D.; Castanheira, M.; Sader, H. S.; Streit, J. M. Flamm, R. K.. 2017. Susceptibility of ceftolozane/tazobactam against isolates collected from intensive care unit patients in european hospitals (2014-2016). Critical Care. Conference: 37th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. Belgium., 21(1 Supplement 1)	A2
128	Shortridge, D.; Duncan, L. R.; Pfaller, M. A. Flamm, R. K.. 2019. Activity of ceftolozane-tazobactam and comparators when tested against Gram-negative isolates collected from paediatric patients in the USA and Europe between 2012 and 2016 as part of a global surveillance programme. International Journal of Antimicrobial Agents, 53(5): 637-643	A1
129	Shortridge, D.; Pfaller, M. A.; Streit, J. M. Flamm, R. K.. 2019. Antimicrobial Activity of Ceftolozane-Tazobactam Tested against Contemporary (2015-2017) P. aeruginosa Isolates from a Global Surveillance Program. Journal of global antimicrobial resistance., 21	A2
130	Sime, F. B.; Lassig-Smith, M.; Starr, T.; Stuart, J.; Pandey, S.; Parker, S. L.; Wallis, S. C.; Lipman, J. Roberts, J. A.. 2019. Population pharmacokinetics of unbound ceftolozane and tazobactam in critically ill patients without renal dysfunction. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 63 (10) (no pagination)(e01265-19)	A5
131	Snydman, D. R.; Jacobus, N. V. McDermott, L. A.. 2012. Activity of ceftolozane/tazobactam (CXA-201) against 270 recent isolates from the Bacteroides group. Clinical Microbiology and Infection, 3): 382	A1
132	Snydman, D. R.; McDermott, L. A. Jacobus, N. V.. 2014. Activity of ceftolozane-tazobactam against a broad spectrum of recent clinical anaerobic isolates. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 58(2): 1218-1223	A2
133	Solomkin, J.; Hershberger, E.; Miller, B.; Popejoy, M.; Friedland, I.; Steenbergen, J.; Yoon, M.; Collins, S.; Yuan, G.; Barie, P. S. Eckmann, C.. 2015. Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: Results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cIAI). Clinical Infectious Diseases, 60(10): 1462-1471	A2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
134	Solomkin, J.; Popejoy, M.; Miller, B.; Long, J.; Hershberger, E.; Mazuski, J.. 2016. Clinical outcomes of short-course versus long-course treatment with ceftolozane/tazobactam and meropenem for complicated intraabdominal infections. <i>Surgical Infections</i> , 17 (Supplement 1): S16-S17	A5
135	Soon, R. L.; Lenhard, J. R.; Bulman, Z. P.; Holden, P. N.; Kelchlin, P.; Steenbergen, J. N.; Friedrich, L. V.; Forrest, A.; Tsuji, B. T.. 2017. In vitro pharmacodynamic evaluation of ceftolozane/tazobactam against beta-lactamase-producing <i>Escherichia coli</i> in a hollow-fibre infection model. <i>International Journal of Antimicrobial Agents</i> , 49(1): 25-30	A1
136	Sorbera, M.; Chung, E.; Ho, C. W.; Marzella, N.. 2014. Ceftolozane/tazobactam: A new option in the treatment of complicated gram-negative infections. <i>P and T</i> , 39(12): 825-832	A7
137	Sutherland, C. A.; Crandon, J. L.; Nicolau, D. P.. 2015. Defining Extended Spectrum beta-Lactamases: Implications of Minimum Inhibitory Concentration-Based Screening Versus Clavulanate Confirmation Testing. <i>Infectious Diseases and Therapy</i> , 4(4): 513-518	A2
138	Talbot, G. H.. 2010. The antibiotic development pipeline for multidrug-resistant gram-negative bacilli: Current and future landscapes. <i>Infection Control and Hospital Epidemiology</i> , 31(SUPPL. 1): S55-S58	A7
139	Tan, X.; Moenster, R. P.. 2019. Ceftolozane-tazobactam for the treatment of osteomyelitis caused by multidrug-resistant pathogens: a case series. <i>Therapeutic Advances in Drug Safety</i> , 11(no pagination)	A2
140	Titelman, E.; Karlsson, I. M.; Ge, Y.; Giske, C. G.. 2011. In vitro activity of CXA-101 plus tazobactam (CXA-201) against CTX-M-14- and CTX-M-15-producing <i>Escherichia coli</i> and <i>Klebsiella pneumoniae</i> . <i>Diagnostic Microbiology and Infectious Disease</i> , 70(1): 137-141	A2
141	Toro Blanch, C.; Gratacos Santanach, L.; Diez Vallejo, C.; Sacrest Guell, R.. 2019. Hypokalaemia probably associated with ceftolozane/tazobactam treatment: Three case reports. <i>Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica</i> , 37(7): 483-484	A7
142	Ulloa, E. R.; Dillon, N.; Tsunemoto, H.; Pogliano, J.; Sakoulas, G.; Nizet, V.. 2019. Avibactam sensitizes carbapenem-resistant NDM-1-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> to innate immune clearance. <i>Journal of Infectious Diseases</i> , 220(3): 484-493	A1
143	VanScoy, B.; Mendes, R. E.; McCauley, J.; Bhavnani, S. M.; Bulik, C. C.; Okusanya, O. O.; Forrest, A.; Jones, R. N.; Friedrich, L. V.; Steenbergen, J. N.; Ambrose, P. G.. 2013. Pharmacological basis of beta-lactamase inhibitor therapeutics: Tazobactam in combination with ceftolozane. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 57(12): 5924-5930	A4

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
144	Velez Perez, A. L.; Schmidt-Malan, S. M.; Kohner, P. C.; Karau, M. J.; Greenwood-Quaintance, K. E. Patel, R.. 2016. In vitro activity of ceftolozane/tazobactam against clinical isolates of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in the planktonic and biofilm states. <i>Diagnostic Microbiology and Infectious Disease</i> , 85(3): 356-359	A2
145	Wagenlehner, F. M.; Umeh, O.; Steenbergen, J.; Yuan, G. Darouiche, R. O.. 2015. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: A randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). <i>The Lancet</i> , 385(9981): 1949-1956	A2
146	Wi, Y. M.; Greenwood-Quaintance, K. E.; Schuetz, A. N.; Ko, K. S.; Peck, K. R.; Song, J. H. Patel, R.. 2018. Activity of ceftolozane-tazobactam against carbapenem-resistant, non-carbapenemase-producing <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and associated resistance mechanisms. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 62 (1) (no pagination)(e01970)	A2
147	Xipell, M.; Bodro, M.; Marco, F.; Martinez, J. A. Soriano, A.. 2017. Successful treatment of three severe MDR or XDR <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infections with ceftolozane/tazobactam. <i>Future Microbiology</i> , 12(14): 1323-1326	A7
148	Xipell, M.; Paredes, S.; Fresco, L.; Bodro, M.; Marco, F.; Martinez, J. A. Soriano, A.. 2018. Clinical experience with ceftolozane/tazobactam in patients with serious infections due to resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . <i>Journal of Global Antimicrobial Resistance</i> , 13: 165-170	A2
149	Yamano, Y.; Tsuji, M.; Echols, R.; Hackel, M. Sahm, D.. 2018. In vitro activity of cefiderocol against gram-negative clinical isolates from respiratory specimens: Sidero-WT-2014. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> . Conference: American Thoracic Society International Conference, ATS, 197(MeetingAbstracts)	A2

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl (ohne Duplikate)	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	27	25 (Nr 1-25)	2
EU-CTR	2	2 (Nr. 26-27)	0
ICTRP	3	3 (Nr. 28-30)	0
PharmNet.Bund	8	8 (Nr. 31-38)	0
Summe	40	38	2

Nr	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT04196608	In Vitro Activity of Ceftolozane/Tazobactam and Imipenem/Relebactam in Clinical Isolates of Pseudomonas Aeruginosa and Enterobacterales Collected From Hematology and Oncology Patients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04196608	A1
2	NCT03510351	Clinical Outcomes With Ceftolozane-tazobactam for MDR Pseudomonas Infections. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03510351	A6

Nr	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
3	NCT03581370	Comparison of Short Infusion Versus Prolonged Infusion of Ceftolozane-tazobactam Among Patients With Ventilator Associated-pneumonia to Pseudomonas Aeruginosa in Intensive Care Units. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03581370	A3
4	NCT03485950	Comparative Study To Determine The Efficacy, Safety, And Tolerability Of Ceftolozane-Tazobactam. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03485950	A1
5	NCT03309657	Ceftolozane Tazobactam Pharmacokinetics in Infected Critically Ill Patients With an Indwelling External Ventricular Drain. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03309657	A1
6	NCT03830333	Ceftolozane/Tazobactam (MK-7625A) Plus Metronidazole Versus Meropenem for Participants With Complicated Intra-abdominal Infection (MK-7625A-015). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03830333	A7
7	NCT03002506	Pharmacokinetics of Ceftolozane/Tazobactam in Patients With Burns. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03002506	A1
8	NCT02620774	Tissue Penetration of Ceftolozane/Tazobactam in Diabetic Patients With Lower Limb Infections. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02620774	A1
9	NCT02962934	An Observational Pharmacokinetic Study of Ceftolozane-Tazobactam in Intensive Care Unit in Patients With and Without CRRT. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02962934	A1

Nr	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
10	NCT02421120	Population Pharmacokinetics and Safety of Intravenous Ceftolozane/Tazobactam in Adult Cystic Fibrosis Patients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02421120	A2
11	NCT02728089	Study of Ceftolozane/Tazobactam (MK-7625A) in Japanese Participants With Uncomplicated Pyelonephritis and Complicated Urinary Tract Infection (MK-7625A-014). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02728089	A2
12	NCT02387372	Plasma Pharmacokinetics (PK) & Lung Penetration of Ceftolozane/Tazobactam in Participants With Pneumonia (MK-7625A-007). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02387372	A1
13	NCT02739997	Study of Ceftolozane/Tazobactam (MK-7625A) in Combination With Metronidazole in Japanese Participants With Complicated Intra-abdominal Infection (MK-7625A-013). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02739997	A3
14	NCT02070757	Safety and Efficacy Study of Ceftolozane/Tazobactam to Treat Ventilated Nosocomial Pneumonia (MK-7625A-008). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070757	A1
15	NCT03963297	Multicenter Evaluation of the Susceptibility of Enterobacteriaceae and Pseudomonas Aeruginosa to Ceftolozane/Tazobactam Combination. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03963297	A3
16	NCT01853982	Study of Intravenous Ceftolozane/Tazobactam Compared to Piperacillin/Tazobactam in Ventilator-Associated Pneumonia. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum:	A1

Nr	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		19.12.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01853982	
17	NCT02508753	Safety Study Designed to Study the Effects of Two Different Doses of CXA-101/Tazobactam, a Low Dose and a High Dose, on the QT/QTc Intervals in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508753	A1
18	NCT03230838	MK-7625A Versus Meropenem in Pediatric Participants With Complicated Urinary Tract Infection (cUTI) (MK-7625A-034). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03230838	A1
19	NCT02266706	Pharmacokinetic and Safety Study of Ceftolozane/Tazobactam in Pediatric Participants Receiving Antibiotic Therapy for Proven or Suspected Gram-negative Infection or for Peri-operative Prophylaxis (MK-7625A-010). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02266706	A1
20	NCT03217136	MK-7625A Plus Metronidazole Versus Meropenem in Pediatric Participants With Complicated Intra-Abdominal Infection (cIAI) (MK-7625A-035). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03217136	A1
21	NCT01345929	Study Comparing the Safety and Efficacy of Intravenous CXA-201 and Intravenous Levofloxacin in Complicated Urinary Tract Infection, Including Pyelonephritis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01345929	A1
22	NCT00921024	Safety and Efficacy of IV CXA-101 and IV Ceftazidime in Patients With Complicated Urinary Tract Infections. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00921024	A2

Nr	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
23	NCT03941951	Study to Optimize the Use of New Antibiotics. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03941951	A6
24	NCT04033029	Antibiotic Plasma Concentrations During Continuous Renal Replacement Therapy With a High Adsorption Membrane (oXiris(r)). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04033029	A1
25	NCT03636464	Pharmacokinetics of Antibiotics in Patients Undergoing Renal Replacement Therapies. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03636464	A1
EU-CTR			
26	2018-004704-19	A Phase 1, open-label, non-comparative, multicenter clinical study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of ceftolozane/tazobactam (MK-7625A) in pediatric participants with nos.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004704-19	A2
27	2018-000492-32	Effects of antibiotics on microbiota, pulmonary immune response and incidence of ventilator-associated infections. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000492-32	A2
ICTRP			
28	NCT02725216	Pharmacokinetic and Safety Study of Ceftolozane/Tazobactam in Pediatric Participants Receiving Antibiotic Therapy for Proven or Suspected Gram-negative Infection or for Peri-operative Prophylaxis (MK-7625A-010). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02725216	A1

Nr	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
29	KCT0001273	A Prospective, Randomized, Double-Blind, Multicenter, Phase 3 Study To Assess The Safety And Efficacy Of Intravenous Ceftolozane/Tazobactam Compared With Meropenem In Adult Patients With Ventilated Nosocomial Pneumonia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001273	A1
30	PER-063-11	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Phase 3 Study To Compare The Safety And Efficacy Of Intravenous Cxa-201 And Intravenous Levofloxacin In Complicated Urinary Tract Infection, Including Pyelonephritis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-063-11	A1
PharmNet.Bund			
31	2015-002340-14	Randomized, Embedded, Multifactorial, Adaptive Platform trial for Community-Acquired Pneumonia (REMAP-CAP). PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
32	2017-003130-90	A randomized, controlled, evaluator-blinded, multi-center study to evaluate LYS228 pharmacokinetics, clinical response, safety, and tolerability in patients with complicated intra-abdominal infection. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
33	2016-002388-33	Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) von Piperacillin bei Patienten mit Fieber in Neutropenie nach myelosuppressiver zytostatischer Chemotherapie. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

Nr	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
34	2016-000136-17	Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin in patients with severe sepsis or septic shock: a prospective, multicenter, randomised controlled trial. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
35	2006-001599-18	A prospective, randomized, double dummy, double blind, multinational, multicenter trial comparing the safety and efficacy of sequential (intravenous/oral) moxifloxacin 400 mg once daily to intravenous piperacillin/tazobactam 4.0/0.5 g every 8 hours followed by oral amoxicillin/clavulanic acid tablets 875/125 mg every 12 hours for the treatment of subjects with complicated skin and skin structure infections(RELIEF Study). PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
36	2010-021369-66	Investigation of pharmacokinetics of Ciprofloxacin and Piperacillin/Tazobactam in Patients receiving continuous renal replacement therapy. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
37	2009-011466-29	A Multicenter, Double-blind, Randomized, Phase 2 Study to Compare the Safety and Efficacy of Intravenous CXA 101 and Intravenous Ceftazidime in Complicated Urinary Tract Infection, Including Pyelonephritis. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2

Nr	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
38	2005-002128-32	Serum concentrations and concentrations in epithelial lining fluid of antibiotics under continuous infusion. PharmNet.Bund. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT01147640	Safety and Efficacy Study to Compare IV CXA 101/Tazobactam and Metronidazole With Meropenem in Complicated Intraabdominal Infections. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01147640	A2
2	NCT01345929	Study Comparing the Safety and Efficacy of Intravenous CXA-201 and Intravenous Levofloxacin in Complicated Urinary Tract Infection, Including Pyelonephritis. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01345929	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
3	NCT01445678	Study Comparing the Safety and Efficacy of Intravenous CXA-201 and Intravenous Meropenem in Complicated Intraabdominal Infections. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01445678	A2
4	NCT01853982	Study of Intravenous Ceftolozane/Tazobactam Compared to Piperacillin/Tazobactam in Ventilator-Associated Pneumonia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01853982	A2
5	NCT02070757	Safety and Efficacy Study of Ceftolozane/Tazobactam to Treat Ventilated Nosocomial Pneumonia (MK-7625A-008). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070757	A2
6	NCT02266706	Pharmacokinetic and Safety Study of Ceftolozane/Tazobactam in Pediatric Participants Receiving Antibiotic Therapy for Proven or Suspected Gram-negative Infection or for Peri-operative Prophylaxis (MK-7625A-010). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02266706	A2
7	NCT02387372	Plasma Pharmacokinetics (PK) & Lung Penetration of Ceftolozane/Tazobactam in Participants With Pneumonia (MK-7625A-007). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02387372	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
8	NCT02421120	Population Pharmacokinetics and Safety of Intravenous Ceftolozane/Tazobactam in Adult Cystic Fibrosis Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02421120	A2
9	NCT02508753	Safety Study Designed to Study the Effects of Two Different Doses of CXA-101/Tazobactam, a Low Dose and a High Dose, on the QT/QTc Intervals in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508753	A1
10	NCT02620774	Tissue Penetration of Ceftolozane/Tazobactam in Diabetic Patients With Lower Limb Infections. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02620774	A2
11	NCT02728089	Study of Ceftolozane/Tazobactam (MK-7625A) in Japanese Participants With Uncomplicated Pyelonephritis and Complicated Urinary Tract Infection (MK-7625A-014). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02728089	A2
12	NCT02739997	Study of Ceftolozane/Tazobactam (MK-7625A) in Combination With Metronidazole in Japanese Participants With Complicated Intra-abdominal Infection (MK-7625A-013). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02739997	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
13	NCT02962934	An Observational Pharmacokinetic Study of Ceftolozane-Tazobactam in Intensive Care Unit in Patients With and Without CRRT. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02962934	A5
14	NCT03002506	Pharmacokinetics of Ceftolozane/Tazobactam in Patients With Burns. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03002506	A2
15	NCT03217136	MK-7625A Plus Metronidazole Versus Meropenem in Pediatric Participants With Complicated Intra-Abdominal Infection (cIAI) (MK-7625A-035). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03217136	A2
16	NCT03230838	MK-7625A Versus Meropenem in Pediatric Participants With Complicated Urinary Tract Infection (cUTI) (MK-7625A-034). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03230838	A2
17	NCT03309657	Ceftolozane Tazobactam Pharmacokinetics in Infected Critically Ill Patients With an Indwelling External Ventricular Drain. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03309657	A5
18	NCT03485950	Comparative Study To Determine The Efficacy, Safety, And Tolerability Of Ceftolozane-Tazobactam. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03485950	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
19	NCT03510351	Clinical Outcomes With Ceftolozane-tazobactam for MDR Pseudomonas Infections. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03510351	A5
20	NCT03581370	Comparison of Short Infusion Versus Prolonged Infusion of Ceftolozane-tazobactam Among Patients With Ventilator Associated-pneumonia to Pseudomonas Aeruginosa in Intensive Care Units. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03581370	A7
21	NCT03636464	Pharmacokinetics of Antibiotics in Patients Undergoing Renal Replacement Therapies. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03636464	A5
22	NCT03830333	Ceftolozane/Tazobactam (MK-7625A) Plus Metronidazole Versus Meropenem for Participants With Complicated Intra-abdominal Infection (MK-7625A-015). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03830333	A2
23	NCT03941951	Study to Optimize the Use of New Antibiotics. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03941951	A5
24	NCT03963297	Multicenter Evaluation of the Susceptibility of Enterobacteriaceae and Pseudomonas Aeruginosa to Ceftolozane/Tazobactam Combination. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03963297	A7

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
25	NCT04033029	Antibiotic Plasma Concentrations During Continuous Renal Replacement Therapy With a High Adsorption Membrane (oXiris®). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04033029	A5
26	NCT04196608	In Vitro Activity of Ceftolozane/Tazobactam and Imipenem/Relebactam in Clinical Isolates of Pseudomonas Aeruginosa and Enterobacterales Collected From Hematology and Oncology Patients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04196608	A2
EU-CTR			
27	2010-023452-87	A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY TO COMPARE THE SAFETY AND EFFICACY OF INTRAVENOUS CXA 201 AND INTRAVENOUS LEVOFLOXACIN IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION, INCLUDING PYELO.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.11.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023452-87	A2
28	2010-023453-11	A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY TO COMPARE THE SAFETY AND EFFICACY OF INTRAVENOUS CXA 201 AND INTRAVENOUS LEVOFLOXACIN IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION, INCLUDING PYELO.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.11.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023453-11	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
29	2011-002119-27	A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF INTRAVENOUS CXA-201 WITH THAT OF MEROPENEM IN COMPLICATED INTRAABDOMINAL INFECTIONS. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.11.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002119-27	A2
30	2011-002120-41	A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF INTRAVENOUS CXA-201 WITH THAT OF MEROPENEM IN COMPLICATED INTRAABDOMINAL INFECTIONS. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.11.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002120-41	A2
31	2012-002862-11	A Prospective, Randomized, Double-Blind, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Safety and Efficacy of Intravenous Ceftolozane/tazobactam Compared With Meropenem in Adult Patients with Ventilated.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.11.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002862-11	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
32	2014-003485-24	A Phase 1, Non-comparative, Open-label Study to Characterize the Pharmacokinetics of a Single Intravenous Dose of Ceftolozane/tazobactam in Pediatric Patients Receiving Standard of Care Antibiotic EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.11.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003485-24	A2
33	2016-004153-32	A Phase 2, Randomized, Active Comparator-Controlled, Multicenter, Double-Blind Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of Ceftolozane/Tazobactam (MK-7625A) Versus Meropenem in Pediatric Sub.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.11.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004153-32	A2
34	2016-004820-41	A Phase 2, Randomized, Active Comparator-Controlled, Multicenter, Double-Blind Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of Ceftolozane/Tazobactam (MK-7625A) Plus Metronidazole Versus Meropen.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.11.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004820-41	A2
35	2018-000059-42	Comparison of short infusion versus prolonged infusion of ceftolozane-tazobactam among patients with ventilator associated-pneumonia to Pseudomonas aeruginosa in intensive care units. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.11.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000059-42	A7

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
36	2018-000492-32	Effects of antibiotics on microbiota, pulmonary immune response and incidence of ventilator-associated infections. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.11.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000492-32	A5
37	2018-004704-19	A Phase 1, open-label, non-comparative, multicenter clinical study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of ceftolozane/tazobactam (MK-7625A) in pediatric participants with nos.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.11.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004704-19	A2
ICTRP			
38	CTRI/2012/08/002890	Study Comparing the Safety and Efficacy of Intravenous CXA-201 and Intravenous Levofloxacin in Complicated Urinary Tract Infection, Including Pyelonephritis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/08/002890	A2
39	CTRI/2012/12/003191	Study Comparing the Safety and Efficacy of Intravenous CXA-201 and Intravenous Meropenem in Complicated Intraabdominal Infections. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/12/003191	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
40	EUCTR2010-023452-87-DE	A trial to test a new antibiotic given by vein to be used for Complicated Urinary Tract infections by comparing it to a well known antibiotic, levofloxacin. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023452-87-DE	A2
41	EUCTR2010-023453-11-PL	A trial to test a new antibiotic given by vein to be used for Complicated Urinary Tract infections by comparing it to a well known antibiotic, levofloxacin. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023453-11-PL	A2
42	EUCTR2011-002119-27-ES	A trial to test a new antibiotic given by vein to be used for Complicated Intra-abdominal infections. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002119-27-ES	A2
43	EUCTR2012-002862-11-GB	-. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002862-11-GB	A2
44	EUCTR2014-003485-24-Outside-EU/EEA	A Phase 1, Non-comparative, Open-label Study to Characterize the Pharmacokinetics of a Single Intravenous Dose of Ceftolozane/tazobactam in Pediatric Patients Receiving Standard of Care Antibiotic Therapy for Proven or Suspected Gram-negative Infection or for Peri-operative Prophylaxis. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003485-24-Outside-EU/EEA	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
45	EUCTR2016-004153-32-HU	Ceftolozane/tazobactam (MK-7625A) versus Meropenem in Pediatric Complicated Urinary Tract Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004153-32-HU	A2
46	EUCTR2016-004820-41-LT	Ceftolozane/tazobactam (MK-7625A) plus Metronidazole versus Meropenem in pediatric complicated intra-abdominal infection. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004820-41-LT	A2
47	EUCTR2018-000059-42-FR	Comparison of short infusion versus prolonged infusion of ceftolozane-tazobactam among patients with ventilator associated-pneumonia to Pseudomonas aeruginosa in intensive care units. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000059-42-FR	A7
48	EUCTR2018-004704-19-EE	Safety and pharmacokinetics of ceftolozane/tazobactam in pediatric participants with nosocomial pneumonia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004704-19-EE	A2
49	EUCTR2018-004704-19-ES	Safety and pharmacokinetics of ceftolozane/tazobactam in pediatric participants with nosocomial pneumonia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004704-19-ES	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
50	KCT0001273	A PROSPECTIVE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER, PHASE 3 STUDY TO ASSESS THE SAFETY AND EFFICACY OF INTRAVENOUS CEFTOLOZANE/TAZOBACTAM COMPARED WITH MEROPENEM IN ADULT PATIENTS WITH VENTILATED NOSOCOMIAL PNEUMONIA. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001273	A2
51	NCT01147640	Safety and Efficacy Study to Compare IV CXA 101/Tazobactam and Metronidazole With Meropenem in Complicated Intraabdominal Infections. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01147640	A2
52	NCT01445665	Safety and Efficacy of Intravenous CXA-201 and Intravenous Meropenem in Complicated Intraabdominal Infections. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01445665	A2
53	NCT01445678	Study Comparing the Safety and Efficacy of Intravenous CXA-201 and Intravenous Meropenem in Complicated Intraabdominal Infections. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01445678	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
54	NCT01853982	Study of Intravenous Ceftolozane/Tazobactam Compared to Piperacillin/Tazobactam in Ventilator-Associated Pneumonia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01853982	A2
55	NCT02070757	Safety and Efficacy Study of Ceftolozane/Tazobactam to Treat Ventilated Nosocomial Pneumonia (MK-7625A-008). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02070757	A2
56	NCT02266706	Pharmacokinetic and Safety Study of Ceftolozane/Tazobactam in Pediatric Participants Receiving Antibiotic Therapy for Proven or Suspected Gram-negative Infection or for Peri-operative Prophylaxis (MK-7625A-010). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02266706	A2
57	NCT02387372	Plasma Pharmacokinetics (PK) & Lung Penetration of Ceftolozane/Tazobactam in Participants With Pneumonia (MK-7625A-007). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02387372	A2
58	NCT02421120	Population Pharmacokinetics and Safety of Intravenous Ceftolozane/Tazobactam in Adult Cystic Fibrosis Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02421120	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
59	NCT02508753	Safety Study Designed to Study the Effects of Two Different Doses of CXA-101/Tazobactam, a Low Dose and a High Dose, on the QT/QTc Intervals in Healthy Subjects. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02508753	A1
60	NCT02620774	Tissue Penetration of Ceftolozane/Tazobactam in Diabetic Patients With Lower Limb Infections. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02620774	A2
61	NCT02725216	Pharmacokinetic and Safety Study of Ceftolozane/Tazobactam in Pediatric Participants Receiving Antibiotic Therapy for Proven or Suspected Gram-negative Infection or for Peri-operative Prophylaxis (MK-7625A-010). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02725216	A5
62	NCT02728089	Study of Ceftolozane/Tazobactam (MK-7625A) in Japanese Participants With Uncomplicated Pyelonephritis and Complicated Urinary Tract Infection (MK-7625A-014). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02728089	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
63	NCT02739997	Study of Ceftolozane/Tazobactam (MK-7625A) in Combination With Metronidazole in Japanese Participants With Complicated Intra-abdominal Infection (MK-7625A-013). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02739997	A2
64	NCT02962934	An Observational Pharmacokinetic Study of Ceftolozane-Tazobactam in Intensive Care Unit in Patients With and Without CRRT. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02962934	A5
65	NCT03002506	Pharmacokinetics of Ceftolozane/Tazobactam in Patients With Burns. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03002506	A2
66	NCT03217136	MK-7625A Plus Metronidazole Versus Meropenem in Pediatric Participants With Complicated Intra-Abdominal Infection (cIAI) (MK-7625A-035). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03217136	A2
67	NCT03230838	MK-7625A Versus Meropenem in Pediatric Participants With Complicated Urinary Tract Infection (cUTI) (MK-7625A-034). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03230838	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
68	NCT03309657	Ceftolozane Tazobactam Pharmacokinetics in Infected Critically Ill Patients With an Indwelling External Ventricular Drain. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03309657	A5
69	NCT03485950	Comparative Study To Determine The Efficacy, Safety, And Tolerability Of Ceftolozane-Tazobactam. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03485950	A2
70	NCT03510351	Clinical Outcomes With Ceftolozane-tazobactam for MDR Pseudomonas Infections. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03510351	A5
71	NCT03581370	Comparison of Short Infusion Versus Prolonged Infusion of Ceftolozane-tazobactam Among Patients With Ventilator Associated-pneumonia to Pseudomonas Aeruginosa in Intensive Care Units. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03581370	A7
72	NCT03830333	Ceftolozane/Tazobactam (MK-7625A) Plus Metronidazole Versus Meropenem for Participants With Complicated Intra-abdominal Infection (MK-7625A-015). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03830333	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
73	NCT03963297	Multicenter Evaluation of the Susceptibility of Enterobacteriaceae and Pseudomonas Aeruginosa to Ceftolozane/Tazobactam Combination. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03963297	A7
74	NCT04196608	In Vitro Activity of Ceftolozane/Tazobactam and Imipenem/Relebactam in Clinical Isolates of Pseudomonas Aeruginosa and Enterobacterales Collected From Hematology and Oncology Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04196608	A2
75	PER-010-12	A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANZOMICED, PHASE 3 STUDY TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF INTRAVENUS CXA-201 WITH THAT OF MEROPENEM IN COMPLICATED INTRAABDOMINAL INFECTIONS. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-010-12	A2
76	PER-063-11	A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY TO COMPARE THE SAFETY AND EFFICACY OF INTRAVENOUS CXA-201 AND INTRAVENOUS LEVOFLOXACIN IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION, INCLUDING PYELONEPHRITIS. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-063-11	A2
PharmNet.Bund			

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
77	2009-011466-29	A Multicenter, Double-blind, Randomized, Phase 2 Study to Compare the Safety and Efficacy of Intravenous CXA 101 and Intravenous Ceftazidime in Complicated Urinary Tract Infection, Including Pyelonephritis. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5
78	2010-023452-87	A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY TO COMPARE THE SAFETY AND EFFICACY OF INTRAVENOUS CXA 201 AND INTRAVENOUS LEVOFLOXACIN IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION, INCLUDING PYELONEPHRITIS. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
79	2011-002120-41	A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF INTRAVENOUS CXA-201 WITH THAT OF MEROPENEM IN COMPLICATED INTRAABDOMINAL INFECTIONS. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
80	2012-002862-11	A Prospective, Randomized, Double-Blind, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Safety and Efficacy of Intravenous Ceftolozane/tazobactam Compared With Meropenem in Adult Patients with Ventilator-Associated Pneumonia (VAP). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
81	2018-000492-32	Effects of antibiotics on microbiota, pulmonary immune response and incidence of ventilator-associated infections - Einfluss von Antibiotikatherapien auf Mikrobiota, pulmonale Immunantwort und Inzidenz von beatmungsassoziierten Infektionen. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.01.2020]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-168 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-168 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-168 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PN012

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<u>Fragestellung:</u> Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von intravenösem (i. v.) Ceftolozan/Tazobactam (Ceftolozan/Tazobactam) plus i. v. Metronidazol im Vergleich zu i. v. Meropenem bei hospitalisierten erwachsenen Patienten mit komplizierten IAI. <u>Primäres Ziel:</u> Das primäre Ziel der Studie war die Bewertung des klinischen Ansprechens auf Ceftolozan/Tazobactam plus Metronidazol versus Meropenem zur TOC-Visite, sieben bis 14 Tage nach Behandlungsende. <u>Sekundäre Ziele:</u> Sekundäre Studienziele waren die • Bestimmung des mikrobiologischen Ansprechens auf Ceftolozan/Tazobactam plus Metronidazol bzw. Meropenem zur TOC-Visite • Beschreibung des Sicherheitsprofils von Ceftolozan/Tazobactam plus Metronidazol • Bestimmung der Pharmakokinetik von Ceftolozan/Tazobactam
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele Phase-II-Studie. Das Zuteilungsverhältnis zur Behandlung mit Ceftolozan/Tazobactam plus Metronidazol bzw. Meropenem betrug 2:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	-
4	Probanden/Patienten	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	Einschlusskriterien: • Erwachsene Patienten beiderlei Geschlechts (Alter 18-90 Jahre) • Eine der folgenden Diagnosen mit Nachweis einer intraperitonealen Infektion: – Cholezystitis (einschließlich gangränöser Cholezystitis) mit Ruptur, Perforation oder Ausbreitung der Infektion über die Gallenblasenwand hinaus – Divertikelerkrankung mit Perforation oder Abszess – Perforierte Appendizitis oder perityphlitischer Abszess – Akute Magen- oder Duodenalperforation, nur bei Operation > 24 Stunden nach Auftreten der Perforation – Traumatische Darmperforation, nur bei Operation > 12 Stunden nach Auftreten der Perforation – Peritonitis aufgrund einer postoperativen oder von anderen Infektionsherden ausgehenden Eingeweideperforation; Patienten mit entzündlicher oder ischämischer Darmerkrankung sind bei gleichzeitigem Vorhandensein einer Darmperforation geeignet – Intraabdomineller Abszess (einschließlich Leber und Milz) • Bedarf eines operativen Eingriffs (z. B. Laparotomie, Laparoskopie oder perkutane Abszessdrainage) innerhalb von 24 Stunden vor oder nach der Erstdosis • Radiografischer Nachweis einer Darmperforation oder eines intraabdominellen Abszesses bei Studienbeginn vor einem operativen Eingriff • Positive Erregerkultur (aus dem intraabdominellen Bereich) und Bedarf eines operativen Eingriffs bei Patienten, bei denen eine vorherige antibakterielle Behandlung der komplizierten IAI versagte • Willens und fähig, die Studienprozeduren und -auflagen zu befolgen • Willens und fähig, eine schriftliche Einwilligungserklärung abzugeben Ausschlusskriterien: • Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen im gebärfähigen Alter ohne Anwendung einer adäquaten Methode zur Kontrazeption (z. B. Kondom, orale Kontrazeptiva, Intrauterinpessar oder sexuelle Abstinenz) • Diagnose eines/r Bauchdeckenabszesses, Dünndarmverschlusses oder ischämischen Darmerkrankung ohne Perforation; einer traumatischen Darmperforation mit Operation innerhalb von 12 Stunden; eines perforierten Magen-Darm-Geschwürs

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		mit Operation innerhalb von 24 Stunden; eines anderen intraabdominellen Prozesses ohne primäre Ätiologie einer Infektion • Cholezystitis simplex, gangränöse Cholezystitis ohne Ruptur, Appendizitis simplex, akute eitrige Cholangitis, infektiöse nekrotisierende Pankreatitis oder Pankreasabszess • Mit Hilfe der schrittweisen trans-abdominellen Rekonstruktion (staged abdominal repair, STAR) kontrollierte komplizierte IAI oder jede Situation, in der eine Kontrolle des Infektionsherdes unwahrscheinlich war • Vor Randomisierung bekannte IAI oder eine postoperative Infektion, die durch Erreger mit Resistenz gegenüber Meropenem verursacht wurde • Lebenserwartung geringer als die Studiendauer von vier bis fünf Wochen • Jede schnell fortschreitende Erkrankung oder eine unmittelbar lebensbedrohliche Erkrankung (einschließlich akutem Leberversagen, Lungenversagen und septischem Schock) • Bedarf an weiteren systemischen Antibiotika (Ausnahme: Vancomycin oder Linezolid) zusätzlich zur Studienmedikation • Mäßige oder schwere Einschränkung der Nierenfunktion (geschätzte CrCl < 50 ml/min) oder Notwendigkeit einer Peritonealdialyse, Hämodialyse oder Hämofiltration oder eine Oligurie (Urinmenge < 20 ml/h über 24 Stunden) • Bestehende Lebererkrankung, definiert als – Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) über dem Vierfachen der Obergrenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal, ULN) – Gesamtbilirubin über dem Zweifachen des ULN, ohne Zusammenhang mit einer Cholezystitis – Alkaline Phosphatase über dem Vierfachen des ULN (Ausnahme: Patienten mit anamnestisch stabilen Werten zwischen dem Vier- und Fünffachen des ULN) • Akutes Leberversagen oder akute Dekompensation eines chronischen Leberversagens • Hämatokrit < 25 % oder Hämoglobin < 8 g/dl • Neutropenie mit absoluter Neutrophilenzahl < 1.000/mm³ • Thrombozytenzahl < 75.000/mm³ (Ausnahme: Patienten mit anamnestisch stabiler Reduktion auf 50.000/mm³) • Immunschwächekrankheit, einschließlich bekannte Human-Immundefizienz-Virus (HIV)-Infektion oder einem erworbenen Immunschwächensyndrom

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS), Empfänger einer Organtransplantation (einschließlich Knochenmark) und maligne hämatologische Erkrankungen; Immunsuppressiva, einschließlich Gebrauch hochdosierter Kortikosteroide (z. B. ≥ 40 mg Prednison pro Tag über mehr als zwei Wochen) - Anamnestisch bekannte Überempfindlichkeitsreaktionen auf Cephalosporine, Carbapeneme, Penicilline, Beta-Lactamase-Inhibitoren, Metronidazol oder Nitroimidazol-Derivate (Ausnahme: Patienten mit anamnestisch bekanntem leichtem Hautausschlag ohne kausalen Zusammenhang mit früherem Beta-Lactam-Gebrauch) - Jede Verfassung oder Situation, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Patientensicherheit oder die Datenqualität beeinträchtigt hätte - Klinisch signifikant abnormes Elektrokardiogramm (EKG) zu Baseline - Teilnahme an einer klinischen Arzneimittelstudie oder Medizinproduktstudie innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn - Gebrauch systemischer Antibiotika gegen IAI über 24 oder mehr Stunden während der letzten 48 Stunden vor Erstdosis der Studienmedikation (Ausnahme: dokumentiertes Versagen dieser Therapie) - Mehr als eine postoperative Dosis eines aktiven Antibiotika-Regimes außer der Studienmedikation - Vorherige Teilnahme an einer Studie mit Ceftolozan - Vorheriger Gebrauch von Imipenem, Meropenem, Doripenem oder Cefepim gegen die bestehende IAI - Gebrauch von Disulfiram in den letzten 14 Tagen oder aktueller Gebrauch von Probenecid
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 35 Zentren in fünf Ländern durchgeführt: Argentinien (6), Georgien (4), Russland (10), Serbien (4), USA (11).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 einer von zwei Behandlungsgruppen zugeteilt: Gruppe 1 (experimenteller Arm): Ceftolozan/Tazobactam 1.500 mg (1.000 mg Ceftolozan und 500 mg Tazobactam) i. v. q8h plus Metronidazol 500 mg i. v. q8h als einstündige Infusion über 4 bis 7 Tage (maximal 14 Tage) Die Metronidazolgabe lag in der Verantwortung des Prüfarztes. Gruppe 2 (aktiver Komparator): Meropenem 1.000 mg i. v. q8h plus Placebo zu Metronidazol i. v. q8h als einstündige Infusion über 4 bis 7 Tage (maximal 14 Tage) Die Placebo-Infusionen dienten zur Aufrechterhaltung der Verblindung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Wirksamkeitsendpunkt: - Klinische Heilungsrate in der mMITT-Population und der ME-Population zur TOC-Visite Klinische Heilung wurde definiert als vollständiges Abklingen oder signifikante Besserung der Symptomatik der Indexinfektion, die eine weitere antibakterielle Therapie, operative Eingriffe oder Drainageverfahren im Rahmen der Indexinfektion unnötig machte. Die mMITT-Population umschloss alle Patienten der MITT-Population (alle randomisierten, mit Studienmedikation behandelten Patienten), die die Definition einer Minimalerkrankung (alle gynäkologischen oder IAI-Infektionen mit Bedarf an antibiotischer Therapie) erfüllten und mindestens einen intraabdominellen Erreger zu Baseline aufwiesen, unabhängig von der Empfindlichkeit des Erregers gegenüber der Studienmedikation. Die ME-Population umfasste alle prüfplanadhärenten Patienten der CE-Population mit empfindlichen intraabdominellen Erregern gegenüber der Studienmedikation zu Baseline. Sekundärer Hauptwirksamkeitsendpunkt: - Mikrobiologische Ansprechrate in der ME-Population und der erweiterten ME-Population zur TOC-Visite Mikrobiologisches Ansprechen wurde definiert als Eradikation (Fehlen des Baseline-Erregers in einer geeigneten intraabdominellen Probe) oder mutmaßliche Eradikation (Fehlen einer geeigneten intraabdominellen Probe zur TOC-Visite bei einem als klinisch geheilt beurteilten Patienten zur TOC-Visite). Die erweiterte ME-Population umfasste alle Patienten der mMITT-Population, die die Kriterien der CE-Population erfüllten (Ausnahme: Patienten mit Gebrauch systemischer Antibiotika über mindestens 24 Stunden während der letzten 48 Stunden vor Erstdosis der Studienmedikation wurden, unabhängig von Erfolg oder Misserfolg der Vortherapien nicht von der erweiterten ME-Population ausgeschlossen). Gebrauch systemischer Antibiotika gegen IAI über 24 oder mehr Stunden während der letzten 48 Stunden vor Erstdosis der Studienmedikation (Ausnahme: dokumentiertes Versagen dieser Therapie) Weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte: - Klinische Heilungsrate in der CE-Population und der erweiterten ME-Population zur TOC-Visite Die CE-Population schloss alle Patienten der MITT-Population ein, die die protokollspezifische komplizierte IAI-Definition (mit Nachweis einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		intraoperativen Infektion) erfüllt hatten und bei denen ein operativer Eingriff (z. B. Laparotomie, Laparoskopie oder perkutane Abszessdrainage) innerhalb von 24 Stunden vor oder nach der Erstdosis der Studienmedikation als notwendig erachtet wurde. - Klinische Heilungsrate in den mMITT-, ME- und CE-Populationen zum Behandlungsende Sicherheitsendpunkte: - UE und SUE - Vitalparameter - Klinische Laborparameter - Körperliche Untersuchung Die Sicherheitsanalysen erfolgten für die MITT-Population, die alle randomisierten, mit Studienmedikation behandelten Patienten umfasste.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Folgende, nicht im statistischen Analyseplan enthaltene Auswertungen wurden durchgeführt: - Klinisches Ansprechen in den MITT-, mMITT-, ME- und CE-Populationen zum TOC-Besuch bei Patienten, die vor oder nach einem operativen Eingriff aufgenommen wurden - Klinisches Ansprechen in den mMITT-, ME- und CE-Populationen zum TOC-Besuch nach der Anzahl identifizierter Abszesse - Klinisches Ansprechen in den mMITT-, ME- und CE-Populationen bei Nierenversagen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine formale Fallzahlschätzung erfolgte nicht. Zur Sicherstellung einer Auswertungsrate von etwa 80 % bzw. 65 % in den mMITT- und ME-Populationen, wurde eine Fallzahl von 120 Patienten als ausreichend angenommen, um 64 und 52 Patienten in der Ceftolozan/Tazobactam-Gruppe und 32 und 26 Patienten in der Meropenem-Gruppe zu ergeben. Mit einer geschätzten klinischen Ansprechrate in der mMITT-Population von 76 % und in der ME-Population von 83 % für Ceftolozan/Tazobactam plus Metronidazol, wurde das 95 %-KI bei einer Fallzahl von 64 Patienten zwischen 65,5 % und 86,5 % (mMITT-Population) bzw. bei einer Fallzahl von 52 Patienten zwischen 72,8 % und 93,2 % (ME-Population) erwartet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die zufällige Zuteilung der Patienten zu einer der beiden Behandlungsgruppen (Ceftolozan/Tazobactam plus Metronidazol oder Meropenem) basierte auf einem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		computergenerierten Randomisierungsschema.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden nach dem primären Infektionsgebiet (lokalisierte komplizierte Appendizitis versus andere intraabdominelle Infektionsgebiete) stratifiziert und im Verhältnis 2:1 entweder für die Behandlung mit Ceftolozan/Tazobactam plus Metronidazol oder Meropenem randomisiert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Für die Randomisierung stand ein zentrales interaktives Voice/Web Response System (IVRS / IWRS) zur Verfügung. Jedem Patienten wurde ein spezifischer Behandlungscode zugewiesen. Die Zuteilung der Studienmedikation lag in der Verantwortung des Krankenhausapothekers oder seines Stellvertreters. Weder Patienten noch behandelnde Ärzte oder anderes mit der Studiendurchführung betrautes Personal hatten Zugang zu Medikationsnummern oder Behandlungs-codes.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte am letzten Tag der Screeningphase, sobald der Patient die Voraussetzungen zur Studienteilnahme erfüllt hatte.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Inferentielle statistische Analysen erfolgten nicht. Kontinuierliche Variablen wurden mittels Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum zusammengefasst. Häufigkeiten und Prozentwerte wurden für alle kategorialen Daten berichtet. Für die klinischen und mikrobiologischen Ansprechraten wurde ein zweiseitiges 95 %-KI nach der Clopper-Pearson-Methode genutzt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen für das klinische Ansprechen in den mMITT- und ME-Populationen wurden für folgende Kategorien durchgeführt: - Alter (Jahre) (< 65, ≥ 65 bis ≤ 74, ≥ 75) - APACHE II-Score (< 10, ≥ 10)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Nierenfunktion (CrCl, ml/min) (≥ 90 - normale Funktion, 60 – < 90 - leichte Funktionseinschränkung, 30 - < 60 - mäßige Funktionseinschränkung) - Primärdiagnose (lokalisiert, komplizierte Appendizitis, anderes Infektionsgebiet) - Anzahl der Abszesse (keine, 1, mehrere) - Peritonitis (lokalisiert, diffus) - Operativer Eingriff (Laparotomie, Laparoskopie, perkutane Abszessdrainage) Die Differenz bezüglich jedes Subgruppenmerkmals zwischen Ceftolozan/Tazobactam plus Metronidazol und Meropenem wurde im Prozentsatz angegeben.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Abbildung 23 im Anschluss an diese Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Anzahl aller randomisierten Patienten: n = 122 - Ceftolozan/Tazobactam plus Metronidazol: n = 83 - Meropenem: n = 39 b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: n = 121 - Ceftolozan/Tazobactam plus Metronidazol: n = 82 - Meropenem: n = 39 c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: n = 86 - Ceftolozan/Tazobactam plus Metronidazol: n = 61 - Meropenem: n = 25
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Patienten, die die Studienteilnahme vorzeitig beendeten: <u>Ceftolozan/Tazobactam plus Metronidazol: n = 5</u> - SUE: n = 2 - Prüfarztentscheidung: n = 1 - Patientenwunsch: n = 1 - Andere: n = 1 <u>Meropenem: n = 1</u> - Lost-to-Follow-up: n = 1
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: Juni 2010 Studienende: März 2011
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

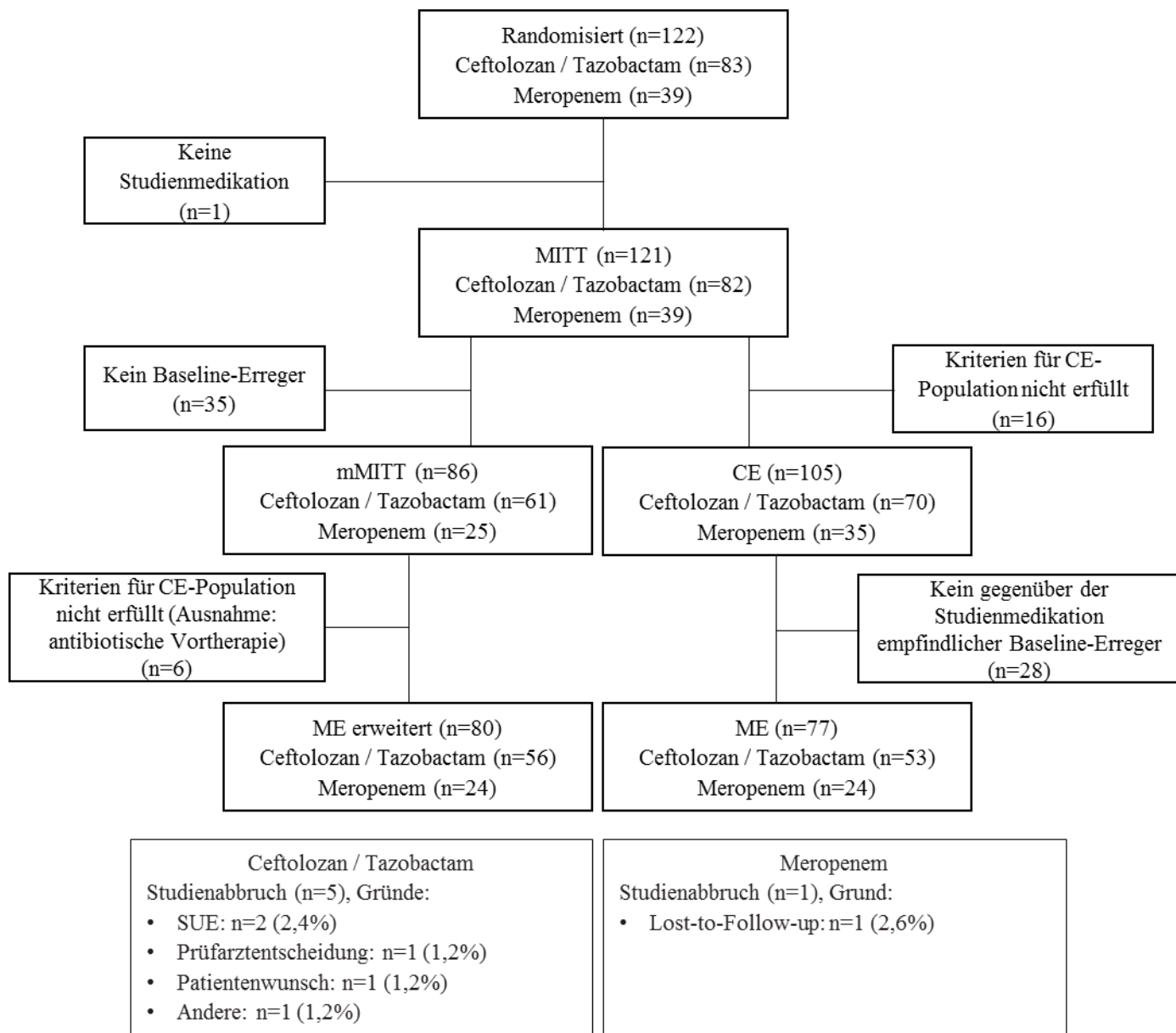


Abbildung 23 (Anhang): Flow Chart der Studie PN012

Tabelle 4-169 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PN003

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<u>Fragestellung:</u> Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von i. v. Ceftolozan/Tazobactam plus i. v. Metronidazol im Vergleich zu i. v. Meropenem bei erwachsenen Patienten mit komplizierten IAI. <u>Primäres Ziel:</u> Das primäre Studienziel war der Nachweis der statistischen Nichtunterlegenheit von Ceftolozan/Tazobactam plus Metronidazol gegenüber Meropenem hinsichtlich des klinischen Heilungserfolgs in der CE-Population zur TOC-Visite. <u>Sekundäre Ziele:</u> Das sekundäre Hauptziel der Studie war der Nachweis der statistischen Nichtunterlegenheit von Ceftolozan/Tazobactam plus Metronidazol gegenüber Meropenem hinsichtlich des klinischen Heilungserfolgs in der ITT-Population zur TOC-Visite. Weitere sekundäre Studienziele waren die • Zusammenfassung des klinischen Ansprechens unter Ceftolozan/Tazobactam plus Metronidazol gegenüber Meropenem in der ME-Population zur TOC-Visite • Zusammenfassung des mikrobiologischen Ansprechens unter Ceftolozan/Tazobactam plus Metronidazol gegenüber Meropenem zur TOC-Visite • Zusammenfassung und Bewertung des mikrobiologischen Ansprechens pro Erreger in der ME-Population • Zusammenfassung und Bewertung des Anteils an Patienten mit Superinfektionen und Neuinfektionen in der MITT-Population • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Ceftolozan/Tazobactam <u>Hypothesen:</u> Die Behandlung mit Ceftolozan/Tazobactam plus Metronidazol ist Meropenem bezüglich der klinischen Heilungsrate zur TOC-Visite 24 - 32 Tage nach Erstdosis der Studienmedikation in den CE- und ITT-Populationen nicht unterlegen. Die Nichtunterlegenheitsgrenze wurde auf 12,5 % festgesetzt.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine internationale, multizentrische, prospektive, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele Phase-III-Studie. Das Zuteilungsverhältnis zu einem der beiden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsarme betrug 1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab drei Protokoll-Amendments nach Studienbeginn. <u>24.04.2012:</u> - Erhöhung der Stichprobenzahl auf etwa 906 Patienten pro Studie zur Steigerung der statistischen Power <u>07.02.2013 (ausschließlich für die USA):</u> - Herabsetzung der klinisch relevanten Nichtunterlegenheitsgrenze von 12,5 % auf 10,0 % (in Übereinstimmung mit der FDA) und Adjustierung der von dieser Änderung betroffenen Parameter zur Berücksichtigung der FDA-Empfehlungen von September 2012 bzgl. der Pooling-Strategie für die beiden Studien CXA-cIAI-10-08 und CXA-cIAI-10-09 <u>10.04.2013 (alle Länder außerhalb der USA):</u> - Beschreibung der gepoolten Datenanalysen der beiden Studien zur Erreichung einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 12,5 %, wie im „Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections“ der EMA von Oktober 2013 für IAI empfohlen - Reduzierung der Patientenzahl auf etwa 500 pro Studie zur Erreichung der für die gepoolten Datenanalysen erforderlichen Stichprobenzahl
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	Einschlusskriterien: - Schriftliche Einwilligungserklärung vor Durchführung studienspezifischer Untersuchungen - Erwachsene Patienten beiderlei Geschlechts (Alter ≥ 18 Jahre) - Frauen, die nicht stillten oder die entweder - nicht im gebärfähigen Alter waren (definiert als mindestens ein Jahr postmenopausal, operativ steril nach beidseitiger Tubenligatur, beidseitiger Ovariectomie oder Hysterektomie) oder - im gebärfähigen Alter waren und eine Barrieremethode zur Kontrazeption (z. B. Diaphragma oder Verhütungsschwamm) zusammen mit einer der folgenden Methoden anwendeten: orale oder parenterale Kontrazeptiva (seit drei Monaten vor Verabreichung der Studienmedikation) oder ein vasektomierter Partner oder sexuelle Abstinenz. Die Patientinnen mussten willens sein, diese Methoden über die gesamte Studiendauer und mindestens 35 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation anzuwenden. - Männer mit Anwendung einer zuverlässigen Methode zur Kontrazeption (Kondom oder andere Barrieremittel) während der Studiendurchführung und für mindestens 35 Tage nach der letzten Verabreichung der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienmedikation • Eine der folgenden Diagnosen (mit Nachweis einer intraperitonealen Infektion): – Cholezystitis (einschließlich gangränöser Cholezystitis) mit Ruptur, Perforation oder Ausbreitung der Infektion über die Gallenblasenwand hinaus – Divertikelerkrankung mit Perforation oder Abszess – Perforierte Appendizitis oder perityphlitischer Abszess – Akute Magen- oder Duodenalperforation, nur bei Operation > 24 Stunden nach Auftreten der Perforation – Traumatische Darmperforation, nur bei Operation > 12 Stunden nach Auftreten der Perforation – Peritonitis aufgrund einer postoperativen oder von anderen Infektionsherden ausgehenden Eingeweideperforation – Patienten mit entzündlicher oder ischämischer Darmerkrankung sind bei gleichzeitigem Vorhandensein einer Darmperforation geeignet – Intraabdomineller Abszess (einschließlich Leber und Milz) • Bedarf eines operativen Eingriffs (z. B. Laparotomie, Laparoskopie oder perkutane Abszessdrainage) innerhalb von 24 Stunden vor oder nach der Erstdosis • Radiografischer Nachweis einer Darmperforation oder eines intraabdominellen Abszesses bei Studienbeginn vor einem operativen Eingriff • Positive Erregerkultur (aus dem intraabdominellen Bereich) und Bedarf eines operativen Eingriffs bei Patienten, bei denen eine vorherige antibakterielle Behandlung der komplizierten IAI versagte (Patientenaufnahme vor Bekanntsein der Erregerkultur, aber Behandlungsabbruch bei negativer Erregerkultur) • Willens und fähig, die Studienprozeduren und -auflagen zu befolgen • Nachweis einer systemischen Infektion mit einem oder mehreren der folgenden Symptome: – Orale Körpertemperatur > 38 °C oder < 35 °C – Erhöhte Leukozytenzahl (> 10.500/mm³) – Bauchschmerzen, Flankenschmerzen oder Schmerzen in einem anderen anatomischen Bereich wie Rücken oder Hüfte, die wahrscheinlich im Zusammenhang mit der komplizierten IAI stehen; oder – Übelkeit und Erbrechen • Entnahme einer intraabdominellen Erregerkultur zu Baseline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausschlusskriterien: • Diagnose eines/r Bauchdeckenabszesses, Dünndarmverschlusses oder ischämischen Darmerkrankung ohne Perforation • Appendizitis simplex, akute eitrige Cholangitis, infektiöse nekrotisierende Pankreatitis, Pankreasabszess oder Beckenentzündungen • Spontane (primäre) bakterielle Peritonitis, im Zusammenhang mit Zirrhose und chronischem Aszites • Mit Hilfe der schrittweisen trans-abdominellen Rekonstruktion (staged abdominal repair, STAR) kontrollierte komplizierte IAI oder jede Situation, in der eine Kontrolle des Infektionsherdes unwahrscheinlich war • Vor Randomisierung bekannte IAI oder eine postoperative Infektion, die durch Erreger mit Resistenz gegenüber Meropenem verursacht wurde • Gebrauch systemischer Antibiotika gegen IAI über mehr als 24 Stunden vor der Erstdosis, es sei denn, die Therapie wurde als nicht erfolgreich dokumentiert • Mehr als eine postoperative Dosis eines aktiven Antibiotika-Regimes außer der Studienmedikation (vor Operation aufgenommene Patienten durften keine anderen Antibiotika als die Studienmedikation erhalten) • Vorheriger Gebrauch von Imipenem, Meropenem, Doripenem oder Cefepim gegen die bestehende IAI • Eine weitere Infektion zum Zeitpunkt der Randomisierung mit Bedarf an systemischer antibakterieller Therapie zusätzlich zur Studienmedikation (Ausnahme: Wirkstoffe mit ausschließlich grampositiver Aktivität, z. B. Daptomycin, Vancomycin, Linezolid) • Schwere Einschränkung der Nierenfunktion (geschätzte CrCl < 30 ml/min) oder Notwendigkeit einer Peritonealdialyse, Hämodialyse oder Hämofiltration oder eine Oligurie (Urinmenge < 20 ml/h über 24 Stunden) • Bestehende Lebererkrankung zu Baseline, definiert als – ALT oder AST über dem Vierfachen der Obergrenze des Normalbereichs (upper limit of normal, ULN) – Gesamtbilirubin über dem Zweifachen des ULN, ohne Zusammenhang mit einer Cholezystitis – Alkaline Phosphatase über dem Vierfachen des ULN (Ausnahme: Patienten mit anamnestisch stabilen Werten zwischen dem Vier- und Fünffachen des ULN) – Akute oder chronische Hepatitis, Zirrhose, akutes Leberversagen, akute Dekompensation eines chronischen Leberversagens • Hämatokrit < 25 % oder Hämoglobin < 8 g/dl

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Neutropenie mit absoluter Neutrophilenzahl < 1.000/mm³ - Thrombozytenzahl < 75.000/mm³ (Ausnahme: Patienten mit anamnestisch stabiler Reduktion auf bis zu 50.000/mm³) - Lebenserwartung geringer als die Studiendauer von 4 bis 5 Wochen - Jede schnell fortschreitende Erkrankung oder eine unmittelbar lebensbedrohliche Erkrankung (einschließlich Lungenversagen und septischem Schock) - Immunschwächekrankheit, einschließlich gesichertem erworbenen Immunschwächesyndrom, maligne hämatologische Erkrankungen, Knochenmarktransplantation oder immunsuppressive Therapie, einschließlich Krebs-Chemotherapie, Medikation zur Prävention von Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantation oder kontinuierlicher Gebrauch von Kortikosteroiden über mehr als zwei Wochen vor Randomisierung entsprechend ≥ 40 mg Prednison pro Tag - Dokumentierte anamnestisch bekannte mäßige oder schwere Überempfindlichkeit oder allergische Reaktion gegenüber / auf Beta-Laktam-Antibiotika (Ausnahme: leichter Ausschlag mit anschließender problemloser Reexposition), einschließlich Cephalosporine, Carbapeneme, Penicilline, Beta-Lactamase-Inhibitoren, Metronidazol oder Nitroimidazol-Derivate - Jede Verfassung oder Situation, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Patientensicherheit oder die Datenqualität beeinträchtigt hätte - Teilnahme an einer klinischen Arzneimittelstudie innerhalb von 30 Tagen vor der geplanten Erstdosis - Vorherige Teilnahme an einer Studie mit Ceftolozan oder Ceftolozan / Tazobactam - Gebrauch von Disulfiram in den letzten 14 Tagen oder aktueller Gebrauch von Probenecid - Schwangere oder stillende Frauen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 128 Zentren in 28 Ländern in Asien, Australien, Europa, Nord- und Südamerika sowie Südafrika durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 einer von zwei Behandlungsgruppen zugeteilt. Jeder randomisierte Patient erhielt alle 8 ± 2 Stunden (q8h) insgesamt sechs i. v. Infusionen pro Tag mit einer jeweils 60 ± 10-minütigen Infusionsdauer, über 4 - 10 Tage (maximal 14 Tage): Gruppe 1 (experimenteller Arm) Ceftolozan/Tazobactam 1.500 mg (1.000 mg Ceftolozan und 500 mg Tazobactam), Metronidazol 500 mg (Metronidazol-Infusion innerhalb von einer Stunde nach der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ceftolozan/Tazobactam-Infusion) Gruppe 2 (aktiver Komparator) Meropenem 1.000 mg, Placebo-Dummy zu Metronidazol (Placebo-Infusion innerhalb von einer Stunde nach der Meropenem-Infusion) Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionseinschränkung (CrCl 30 – 50 ml/min) wurden die Dosierungen von Ceftolozan/Tazobactam auf 750 mg i. v. q8h und von Meropenem auf 1.000 mg i. v. q12h reduziert.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Wirksamkeitsendpunkt: - Klinische Heilungsrate in der CE-Population zur TOC-Visite, 24 bis 32 Tage nach der Erstdosis Klinische Heilung wurde definiert als vollständiges Abklingen oder signifikante Verbesserung der Zeichen und Symptome der Indexinfektion, die eine weitere Antibiotikatherapie, operative Eingriffe oder Drainageverfahren im Rahmen der Indexinfektion unnötig machte. Die CE-Population schloss alle prüfplanadhärenten Patienten der ITT-Population ein, die eine adäquate Menge der Studienmedikation erhalten, die protokollspezifische komplizierte IAI-Definition erfüllt und eine TOC-Visite innerhalb des vorgesehenen Zeitfensters absolviert hatten. Sekundärer Hauptwirksamkeitsendpunkt: - Klinische Heilungsrate in der ITT-Population zur TOC-Visite, 24 bis 32 Tage nach Erstdosis Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten, unabhängig vom Erhalt der (vorgesehenen) Studienmedikation. Weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte: - Klinische Heilungsrate in der MITT-Population zur TOC-Visite, 24 bis 32 Tage nach Erstdosis Die MITT-Population schloss alle randomisierten Patienten mit mindestens einem Erreger zu Baseline ein, unabhängig von der Empfindlichkeit des nachgewiesenen Erregers gegenüber der Studienmedikation. - Klinische Heilungsrate in der ME-Population zur TOC-Visite, 24 bis 32 Tage nach Erstdosis Die ME-Population umfasste alle Patienten der CE-Population mit mindestens einem gegenüber der Studienmedikation empfindlichen Erreger zu Baseline. - Klinische Heilungsrate in der erweiterten ME-Population zur TOC-Visite, 24 bis 32 Tage nach

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Erstdosis Die erweiterte ME-Population umfasste alle Patienten der MITT-Population, die die Kriterien der CE-Population erfüllten. • Mikrobiologische Ansprechrates in den MITT-, ME- und erweiterten ME-Populationen zur TOC-Visite, 24 bis 32 Tage nach Erstdosis Mikrobiologisches Ansprechen wurde definiert als Eradikation, einschließlich mutmaßlicher Eradikation, aller zu Baseline präsenten Erreger. • Mikrobiologische Ansprechrates pro Erreger in den MITT-, ME- und erweiterten ME-Populationen zur TOC-Visite, 24 bis 32 Tage nach Erstdosis • Anzahl der Patienten mit Superinfektionen und Neuinfektionen in der MITT-Population • Klinische Heilungsrate in den CE-, ITT-, ME-, MITT- und erweiterten ME-Populationen zum Behandlungsende und zur LFU-Visite 38 bis 45 Tage nach Erstdosis Sicherheitsendpunkte: • UE • Klinische Laborparameter • Vitalparameter Die Sicherheitspopulation schloss alle Patienten ein, die mindestens eine Infusion der Studienmedikation erhalten hatten.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	• Die Patientenpopulationen für den primären und den sekundären (Haupt-)Wirksamkeitsendpunkt wurden von der ME- zur CE-Population bzw. von der MITT- zur ITT-Population geändert. Dieser Änderung lag das Leitlinienaddendum der EMA zugrunde, das eine Beschränkung der primären Wirksamkeitsauswertung auf Patienten mit einem nachgewiesenen infektionsspezifischen Erreger mit wenigen Ausnahmen für nicht erforderlich befindet. • Zu den Analyse-Population wurde die „erweiterte ME-Population“ hinzugefügt, um Patienten mit einem Erreger zu Baseline, unabhängig von seiner Empfindlichkeit gegenüber der Studienmedikation, die die CE-Kriterien erfüllten, in die Ergebnisdarstellung einzubeziehen. • Das Zeitfenster für die TOC-Visite wurde von 26 bis 30 Tagen auf 24 bis 32 Tage nach der Erstdosis erweitert, um potenziellen Fehlkalkulationen der Studientage und Schwierigkeiten bei der Besuchsplanung zu begegnen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die statistischen Analysen basieren auf den gepoolten Daten der beiden Phase-III-Studien mit identischen Prüfplänen, CXA-cIAI-10-08 und CXA-cIAI-10-09. Die geplante

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Stichprobengröße für die kombinierte Studie wurde auf 988 Patienten (494 pro Behandlungsarm) festgelegt, um eine Anzahl von 370 CE-Patienten pro Behandlungsarm zu erzielen. Mit 370 Patienten pro Arm besaß die Studie eine Power von ungefähr 99 % zum Nachweis der Nichtunterlegenheit von Ceftolozan / Tazobactam plus Metronidazol gegenüber Meropenem bei einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 12,5 % und einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,005 in der CE-Population. Die Berechnungen setzten voraus, dass 75 % der randomisierten Patienten die Kriterien zur Aufnahme in die CE-Population erfüllten und dass die klinische Heilungsrate in beiden Armen 86,6 % betrug.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die zufällige Zuteilung der Patienten zu einer der beiden Behandlungsgruppen basierte auf einem zentralen computergenerierten Randomisierungsschema.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es wurde eine Blockrandomisierung mit Stratifizierung nach Studienzentren und nach dem primären Infektionsgebiet (Dünndarm oder Dickdarm versus andere abdominale Infektionsgebiete) verwendet. Das Zuteilungsverhältnis der Patienten zur Behandlung mit Ceftolozan/Tazobactam plus Metronidazol oder Meropenem betrug 1:1.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Für die Randomisierung stand ein zentrales IVRS/IWRS zur Verfügung. Jedem Patienten wurde eine spezifische Identifikationsnummer zugewiesen. Die Aufbereitung und Zuteilung der Studienmedikation lag in der Verantwortung eines nicht verblindeten Krankenhausapothekers oder seines Stellvertreters. Weder Patienten noch behandelnde Ärzte oder anderes mit der Studiendurchführung betrautes Personal hatten Zugang zu Medikationsnummern oder Behandlungs-codes.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte an Tag 1 der Behandlungsphase, sobald der Patient die Voraussetzungen zur Studienteilnahme erfüllt hatte.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen	a) Ja b) Ja c) Ja

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analyse der Wirksamkeitsparameter: Aufgrund der hohen Anzahl an Studienzentren bei gleichzeitig erwarteter geringer Anzahl an Patienten pro Zentrum wurden die Analysen des primären und des sekundären (Haupt-)Endpunkts adjustiert mit Stratifizierung nach der geografischen Region und dem primären Infektionsgebiet. Die Nichtunterlegenheits-Hypothese wurde mit Hilfe eines zweiseitigen 99 %-KI zum einseitigen Signifikanzniveau von 0,005 getestet. Die Berechnung des zweiseitigen 99 %-KI der Differenz von Ceftolozan/Tazobactam plus Metronidazol minus Meropenem basierte auf stratifizierten Newcombe-KI mit Mindestrisikogewichten. Lag die untere Intervallgrenze des KI über -12,5 % in den CE- und ITT-Populationen, wurde Nichtunterlegenheit beansprucht. Zusätzlich erfolgten nicht stratifizierte Analysen anhand des zweiseitigen 99 %-KI nach der Wilson-Methode für die einzelnen Behandlungsgruppen und für die Differenzen (Ceftolozan/Tazobactam plus Metronidazol minus Meropenem). Für die klinischen Ansprechraten zum TOC sowie zum Behandlungsende und zum LFU wurde zusätzlich für jede Gruppe und Behandlungsdifferenz das 95 %-Wilson-Score-Intervall berechnet. Subgruppenanalysen: Die 99 %-KI der Differenzberechnung zwischen den Behandlungsgruppen basierte auf dem stratifizierten Newcombe-KI für die primäre und sekundäre Hauptanalyse, für alle anderen Subgruppenanalysen kam das 95 %-KI des Wilson-Score-Intervalls zum Einsatz. Analyse der Sicherheitsendpunkte: - Für die Analyse wurden alle Patienten herangezogen, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. - Die Sicherheitsparameter wurden nach Anteil der Patienten mit UE, Kategorien der UE, Änderungen von Labor- und Vitalparametern pro Behandlungsgruppe mit Häufigkeiten und Prozentwerten zusammengefasst. - Ein formales statistisches Testen erfolgte nicht.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen für die klinische Heilung in den CE- und ITT-Populationen wurden für folgende Kategorien durchgeführt: - Primäres Infektionsgebiet (Darm, andere Lokalisation) - Anatomisches Infektionsgebiet (diverse)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• APACHE-II-Score ($< 10, \geq 10$) • Alter (Jahre) ($\geq 18 - < 65, \geq 65 - < 75, \geq 75$) • Region (Osteuropa, Westeuropa, Nordamerika, Südamerika, Rest der Welt) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Baseline-CrCl (ml/min) ($< 50, \geq 50$) • Anzahl der Abszesse (keine, 1, mehrere) • Operativer Eingriff (perkutane Abszessdrainage, Laparoskopie, Laparotomie, andere) • Peritonitis (lokalisiert, diffus) • Vorheriger Antibiotika-Gebrauch (ja, nein) • Infektionsgebiet (Appendix, Nichtappendix)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Abbildung 24 im Anschluss an diese Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Anzahl aller randomisierten Patienten: n = 970 • Ceftolozan/Tazobactam plus Metronidazol: n = 476 • Meropenem: n = 485 b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: n = 957 • Ceftolozan/Tazobactam plus Metronidazol: n = 472 • Meropenem: n = 485 c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: n = 774 • Ceftolozan/Tazobactam plus Metronidazol: n = 375 • Meropenem: n = 399
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Patienten, die die Studienteilnahme vorzeitig beendeten: <u>Ceftolozan/Tazobactam plus Metronidazol</u>: n = 34 (7,0 %) • UE: n = 12 (2,5 %) • Lost-to-Follow-up: n = 8 (1,6 %) • Protokollverletzung: n = 2 (0,4 %) • Prüfarztentscheidung: n = 1 (0,2 %) • Patientenwunsch: n = 10 (2,1 %) • Andere: n = 1 (0,2 %) <u>Meropenem</u>: n = 30 (5,9 %) • UE: n = 8 (1,6 %) • Mangelnde Wirksamkeit: n = 2 (0,4 %) • Lost-to-Follow-up: n = 5 (1,0 %) • Protokollverletzung: n = 4 (0,8 %) • Patientenwunsch: n = 7 (1,4 %) • Fehlende Einwilligungserklärung: n = 2 (0,4 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Andere: n = 2 (0,4 %)
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: Dezember 2011 Studienende: Oktober 2013
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

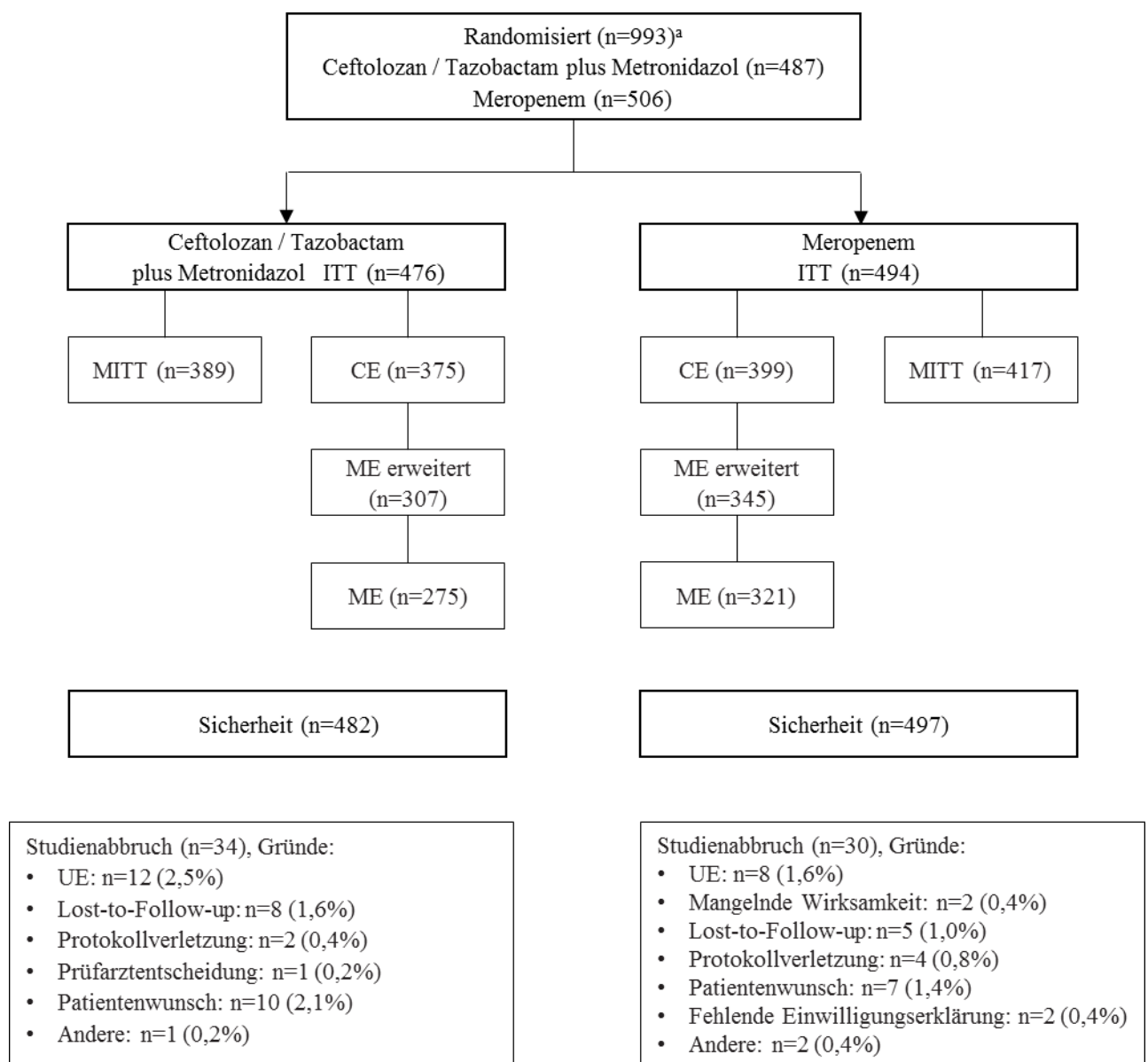


Abbildung 24 (Anhang):Flow Chart der Studie PN003

a: Es wurden 23 Patienten aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Datenintegrität aus der ITT-Population ausgeschlossen.

Tabelle 4-170 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Kresken, 2019

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Titel und Zusammenfassung	
1	Titel Zusammenfassung	Study on the in vitro activity of ceftolozane/tazobactam and other antimicrobials against Pseudomonas aeruginosa and other common gramnegative pathogens recovered from hospitalized patients in Germany Untersuchung der in-vitro-Aktivität von Ceftolozan/Tazobactam und anderen Antibiotika gegenüber Pseudomonas aeruginosa und anderen gramnegativen Erregern in klinischen Isolaten aus deutschen Zentren.
	Einleitung	
2	Hintergrund	Im Krankenhaus erworbene Infektionen werden häufig durch Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa) verursacht, ein Erreger der gegenüber einer Vielzahl an Antibiotika resistent ist. Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®) ist die Kombination aus dem neuen und Pseudomonas-wirksamen Cephalosporin Ceftolozan und dem Beta-Laktamase-Inhibitor (BLI) Tazobactam. Ceftolozan wirkt durch die Hemmung wichtiger bakterieller Penicillin-bindender Proteine (PBP) bakterizid, indem es die Quervernetzung der Zellwandbestandteile und somit die bakterielle Zellwandsynthese beeinträchtigt. Die chemische Struktur von Ceftolozan ähnelt der des hoch Pseudomonas-aktiven Ceftazidims. Durch eine modifizierte Seitenkette mit Pyrazolring wird die Aktivität gegenüber P. aeruginosa jedoch maßgeblich gesteigert. Es resultiert eine Stabilität von Ceftolozan gegenüber häufigen P. aeruginosa-Resistenz-mechanismen, einschließlich dem Verlust der OprD, chromosomaler AmpC und der Überregulation von Effluxpumpen, sodass Ceftolozan auch gegenüber der Mehrzahl multiresistenter P. aeruginosa-Stämme aktiv ist. Durch die Kombination mit dem BLI Tazobactam wird dieses Wirkspektrum erweitert und umfasst auch ESBL produzierende Enterobacterales Spezies. In der vorliegenden Studie wurde die in-vitro-Aktivität von Ceftolozan/Tazobactam und anderen Antibiotika in klinischen Isolaten aus Patienten mit verschiedenen im Krankenhaus erworbenen Infektionen untersucht.
	Methoden	
3	Patienten (z. B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	Für die Auswahl der Erreger wurden folgende Selektionskriterien gewählt: • Jedes Zentrum sollte 130 Isolate zur Verfügung zu stellen • Die Erreger wurden aus hospitalisierten Patienten mit Blutbahninfektionen, Infektionen der unteren Atemwege, Intraabdominelle Infektionen (IAI) oder Harnwegsinfektionen (HWI) isoliert • Die Isolate mussten aus dem Blut, einer Atemwegsprobe (wie BAL, Sputum oder Bronchialsekret), einer intraabdominalen Probe (wie Peritonealflüssigkeit oder einer während eines chirurgischen Eingriffs entnommenen Probe) oder einer Urinprobe gewonnen werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Intervention	Die Bestimmung der in-vitro-Aktivität von Ceftolozan/Tazobactam erfolgte über die Erhebung der minimalen Hemmkonzentration (MHK). Im Testansatz wird im Testansatz eine Spanne an Ceftolozan/Tazobactam-Konzentrationen untersucht. Aufgrund der in der Regel fehlenden antimikrobiellen Wirksamkeit von Beta-Laktamase-Inhibitoren, werden diese im Testansatz konstant eingesetzt. Für den Beta-Lactamase-Inhibitor Tazobactam beträgt die Konzentration konstant 4 mg/l.
5	Ziele	Untersuchung der in-vitro-Aktivität von Ceftolozan/Tazobactam und anderen Antibiotika in klinischen Isolaten aus Patienten mit verschiedenen im Krankenhaus erworbenen Infektionen untersucht in Deutschland.
6	Zielkriterien (z. B. Methoden zur Datengewinnung)	Messung der MHK
7	Fallzahlbestimmung	Keine Angaben.
8	Zuordnungsmethode	Nicht zutreffend.
9	Verblindung	Die Studie war nicht verblindet, da es sich um eine in vitro Studie handelt.
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Erreger
11	Statistische Methoden	Die Ergebnisse der MHK wurden anhand von MHK-Grenzwerten des EUCAST zu den Kategorien sensibel, sensibel bei erhöhter Exposition und resistent zugeordnet.
Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow Chart.
13	Aufnahme / Rekrutierung	Die Probensammlung fand zwischen Januar 2016 und April 2017 statt.
a: TREND Statement (http://www.cdc.gov/trendstatement/)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Nicht zutreffend.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-171 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PN003

Studie: PN003

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	PN003

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die im Rahmen dieser Nutzenbewertung erstellten Analysen wurde eine Teilpopulation aus der Studie PN003 selektiert. Bei der Selektion dieser Teilpopulation wurden Patienten eingeschlossen mit ambulant erworbenen diffusen Peritonitis und/oder Patienten mit einem ESBL-bildenden Erreger und/oder Patienten mit Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie. Diese Faktoren waren jedoch keine Stratifizierungsfaktoren in der Studie PN003, zudem war nicht prospektiv eine Auswertung dieser Teilpopulation geplant. Insgesamt kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass es bei der Betrachtung dieser Teilpopulation zu Selektionseffekten kommt, welche zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für die Studie PN003 auf Studienebene als hoch eingestuft (siehe Punkt 5 - keine sonstigen Aspekte)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Gesamtmortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die im Rahmen dieser Nutzenbewertung erstellten Analysen wurde eine Teilpopulation aus der Studie PN003 selektiert. Bei der Selektion dieser Teilpopulation wurden Patienten eingeschlossen mit ambulant erworbenen diffusen Peritonitis und/oder Patienten mit einem ESBL-bildenden Erreger und/oder Patienten mit Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie. Diese Faktoren waren jedoch keine Stratifizierungsfaktoren in der Studie PN003, zudem war nicht prospektiv eine Auswertung dieser Teilpopulation geplant. Insgesamt kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass es bei der Betrachtung dieser Teilpopulation zu Selektionseffekten kommt, welche zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde als hoch eingestuft (siehe Punkt 4 - keine sonstigen Aspekte)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Klinisches Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die im Rahmen dieser Nutzenbewertung erstellten Analysen wurde eine Teilpopulation aus der Studie PN003 selektiert. Bei der Selektion dieser Teilpopulation wurden Patienten eingeschlossen mit ambulant erworbenen diffusen Peritonitis und/oder Patienten mit einem ESBL-bildenden Erreger und/oder Patienten mit Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie. Diese Faktoren waren jedoch keine Stratifizierungsfaktoren in der Studie PN003, zudem war nicht prospektiv eine Auswertung dieser Teilpopulation geplant. Insgesamt kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass es bei der Betrachtung dieser Teilpopulation zu Selektionseffekten kommt, welche zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde als hoch eingestuft (siehe Punkt 4 - keine sonstigen Aspekte)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Mikrobiologisches Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die im Rahmen dieser Nutzenbewertung erstellten Analysen wurde eine Teilpopulation aus der Studie PN003 selektiert. Bei der Selektion dieser Teilpopulation wurden Patienten eingeschlossen mit ambulant erworbenen diffusen Peritonitis und/oder Patienten mit einem ESBL-bildenden Erreger und/oder Patienten mit Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie. Diese Faktoren waren jedoch keine Stratifizierungsfaktoren in der Studie PN003, zudem war nicht prospektiv eine Auswertung dieser Teilpopulation geplant. Insgesamt kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass es bei der Betrachtung dieser Teilpopulation zu Selektionseffekten kommt, welche zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde als hoch eingestuft (siehe Punkt 4 - keine sonstigen Aspekte)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Superinfektion**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die im Rahmen dieser Nutzenbewertung erstellten Analysen wurde eine Teilpopulation aus der Studie PN003 selektiert. Bei der Selektion dieser Teilpopulation wurden Patienten eingeschlossen mit ambulant erworbenen diffusen Peritonitis und/oder Patienten mit einem ESBL-bildenden Erreger und/oder Patienten mit Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie. Diese Faktoren waren jedoch keine Stratifizierungsfaktoren in der Studie PN003, zudem war nicht prospektiv eine Auswertung dieser Teilpopulation geplant. Insgesamt kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass es bei der Betrachtung dieser Teilpopulation zu Selektionseffekten kommt, welche zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde als hoch eingestuft (siehe Punkt 4 - keine sonstigen Aspekte)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Neue Infektion**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die im Rahmen dieser Nutzenbewertung erstellten Analysen wurde eine Teilpopulation aus der Studie PN003 selektiert. Bei der Selektion dieser Teilpopulation wurden Patienten eingeschlossen mit ambulant erworbenen diffusen Peritonitis und/oder Patienten mit einem ESBL-bildenden Erreger und/oder Patienten mit Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie. Diese Faktoren waren jedoch keine Stratifizierungsfaktoren in der Studie PN003, zudem war nicht prospektiv eine Auswertung dieser Teilpopulation geplant. Insgesamt kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass es bei der Betrachtung dieser Teilpopulation zu Selektionseffekten kommt, welche zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde als hoch eingestuft (siehe Punkt 4 - keine sonstigen Aspekte)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Nebenwirkungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die im Rahmen dieser Nutzenbewertung erstellten Analysen wurde eine Teilpopulation aus der Studie PN003 selektiert. Bei der Selektion dieser Teilpopulation wurden Patienten eingeschlossen mit ambulant erworbenen diffusen Peritonitis und/oder Patienten mit einem ESBL-bildenden Erreger und/oder Patienten mit Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie. Diese Faktoren waren jedoch keine Stratifizierungsfaktoren in der Studie PN003, zudem war nicht prospektiv eine Auswertung dieser Teilpopulation geplant. Insgesamt kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass es bei der Betrachtung dieser Teilpopulation zu Selektionseffekten kommt, welche zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde als hoch eingestuft (siehe Punkt 4 - keine sonstigen Aspekte)

Tabelle 4-172 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PN012

Studie: PN012

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	PN012

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die im Rahmen dieser Nutzenbewertung erstellten Analysen wurde eine Teilpopulation aus der Studie PN012 selektiert. Bei der Selektion dieser Teilpopulation wurden Patienten eingeschlossen mit ambulant erworbenen diffusen Peritonitis und/oder Patienten mit einem ESBL-bildenden Erreger und/oder Patienten mit Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie. Diese Faktoren waren jedoch keine Stratifizierungsfaktoren in der Studie PN012, zudem war nicht prospektiv eine Auswertung dieser Teilpopulation geplant. Insgesamt kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass es bei der Betrachtung dieser Teilpopulation zu Selektionseffekten kommt, welche zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für die Studie PN012 auf Studienebene als hoch eingestuft (siehe Punkt 5 - keine sonstigen Aspekte)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Gesamtmortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die im Rahmen dieser Nutzenbewertung erstellten Analysen wurde eine Teilpopulation aus der Studie PN012 selektiert. Bei der Selektion dieser Teilpopulation wurden Patienten eingeschlossen mit ambulant erworbenen diffusen Peritonitis und/oder Patienten mit einem ESBL-bildenden Erreger und/oder Patienten mit Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie. Diese Faktoren waren jedoch keine Stratifizierungsfaktoren in der Studie PN012, zudem war nicht prospektiv eine Auswertung dieser Teilpopulation geplant. Insgesamt kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass es bei der Betrachtung dieser Teilpopulation zu Selektionseffekten kommt, welche zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde als hoch eingestuft (siehe Punkt 4 - keine sonstigen Aspekte)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Klinisches Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die im Rahmen dieser Nutzenbewertung erstellten Analysen wurde eine Teilpopulation aus der Studie PN012 selektiert. Bei der Selektion dieser Teilpopulation wurden Patienten eingeschlossen mit ambulant erworbenen diffusen Peritonitis und/oder Patienten mit einem ESBL-bildenden Erreger und/oder Patienten mit Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie. Diese Faktoren waren jedoch keine Stratifizierungsfaktoren in der Studie PN012, zudem war nicht prospektiv eine Auswertung dieser Teilpopulation geplant. Insgesamt kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass es bei der Betrachtung dieser Teilpopulation zu Selektionseffekten kommt, welche zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde als hoch eingestuft (siehe Punkt 4 - keine sonstigen Aspekte)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Mikrobiologisches Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die im Rahmen dieser Nutzenbewertung erstellten Analysen wurde eine Teilpopulation aus der Studie PN012 selektiert. Bei der Selektion dieser Teilpopulation wurden Patienten eingeschlossen mit ambulant erworbenen diffusen Peritonitis und/oder Patienten mit einem ESBL-bildenden Erreger und/oder Patienten mit Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie. Diese Faktoren waren jedoch keine Stratifizierungsfaktoren in der Studie PN012, zudem war nicht prospektiv eine Auswertung dieser Teilpopulation geplant. Insgesamt kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass es bei der Betrachtung dieser Teilpopulation zu Selektionseffekten kommt, welche zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde als hoch eingestuft (siehe Punkt 4 - keine sonstigen Aspekte).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Superinfektion**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die im Rahmen dieser Nutzenbewertung erstellten Analysen wurde eine Teilpopulation aus der Studie PN012 selektiert. Bei der Selektion dieser Teilpopulation wurden Patienten eingeschlossen mit ambulant erworbenen diffusen Peritonitis und/oder Patienten mit einem ESBL-bildenden Erreger und/oder Patienten mit Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie. Diese Faktoren waren jedoch keine Stratifizierungsfaktoren in der Studie PN012, zudem war nicht prospektiv eine Auswertung dieser Teilpopulation geplant. Insgesamt kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass es bei der Betrachtung dieser Teilpopulation zu Selektionseffekten kommt, welche zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde als hoch eingestuft (siehe Punkt 4 - keine sonstigen Aspekte).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Neue Infektion**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die im Rahmen dieser Nutzenbewertung erstellten Analysen wurde eine Teilpopulation aus der Studie PN012 selektiert. Bei der Selektion dieser Teilpopulation wurden Patienten eingeschlossen mit ambulant erworbenen diffusen Peritonitis und/oder Patienten mit einem ESBL-bildenden Erreger und/oder Patienten mit Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie. Diese Faktoren waren jedoch keine Stratifizierungsfaktoren in der Studie PN012, zudem war nicht prospektiv eine Auswertung dieser Teilpopulation geplant. Insgesamt kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass es bei der Betrachtung dieser Teilpopulation zu Selektionseffekten kommt, welche zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde als hoch eingestuft (siehe Punkt 4 - keine sonstigen Aspekte).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Nebenwirkungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die im Rahmen dieser Nutzenbewertung erstellten Analysen wurde eine Teilpopulation aus der Studie PN012 selektiert. Bei der Selektion dieser Teilpopulation wurden Patienten eingeschlossen mit ambulant erworbenen diffusen Peritonitis und/oder Patienten mit einem ESBL-bildenden Erreger und/oder Patienten mit Versagen einer vorherigen Antibiotika-Therapie. Diese Faktoren waren jedoch keine Stratifizierungsfaktoren in der Studie PN012, zudem war nicht prospektiv eine Auswertung dieser Teilpopulation geplant. Insgesamt kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass es bei der Betrachtung dieser Teilpopulation zu Selektionseffekten kommt, welche zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde als hoch eingestuft (siehe Punkt 4 - keine sonstigen Aspekte)

Tabelle 4-173 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Kresken, 2019

Studie: Kresken, 2019

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	Kresken, 2019

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Bewertung ist nicht möglich, da es sich um eine in-vitro-Studie ohne Behandlung von Patienten handelt

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Bewertung ist nicht möglich, da es sich um eine in-vitro-Studie ohne Behandlung von Patienten handelt

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der in-vitro-Untersuchung handelt es sich um ein direkt vergleichendes, verbundenes Experiment, das so angelegt ist, dass der Unterschied zwischen den Interventionsgruppen nur auf die geprüfte Intervention zurückgeführt werden kann. Grundsätzlich kann hier daher nicht von hoch verzerrten Ergebnissen

ausgegangen werden. Unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Bewertung von Antibiotika und der Durchführung der Untersuchung unter anerkannten Standards an einem Referenzlabor, lässt die Studie aussagekräftige Nachweise zum Zusatznutzen des Arzneimittels zu.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Suszeptibilität**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

nicht zutreffend

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

nicht zutreffend

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erregersensibilität wurde über die Messung der MHK nach standardisierten Verfahren an einem Referenzlabor bestimmt. Die Einstufung der gemessenen MHK in sensibel, intermediär oder resistent gegenüber einem Antibiotikum erfolgte anhand der für die aktive Substanz geltenden international gültigen aktuellen EUCAST Grenzwerte (Version 10.0). Aufgrund der standardisierten Erfassung des Endpunkts ist von einem geringen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Anhang 4-G: Zusätzliche Inhalte**Studie PN012**

Tabelle 4-174 zeigt eine Übersicht der klinischen Symptome zur TOC-Visite. Jedoch ist anzumerken, dass aus Sicht von MSD die Betrachtung des Endpunkts Klinisches Ansprechen, in welchem der Prüfarzt die Symptomatik als Ganzes in die Bewertung mit einfließen lässt, die adäquatere Darstellung als die Betrachtung von einzelnen Symptomen ist.

Tabelle 4-174: Übersicht der klinischen Symptome zur TOC-Visite aus Studie PN012

Charakteristikum	Studie: PN012 IAI ^a	
	Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol N ^b = 27	Meropenem N ^b = 18
Ausfluss, n^c (%)		
Nein	20 (74,1)	15 (83,3)
Ja	4 (14,8)	2 (11,1)
Unbekannt	3 (11,1)	1 (5,6)
Erythem n^c (%)		
Nein	23 (85,2)	17 (94,4)
Mild	1 (3,7)	0 (0,0)
Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbekannt	3 (11,1)	1 (5,6)
Fluktuation, n^c (%)		
Nein	24 (88,9)	17 (94,4)
Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbekannt	3 (11,1)	1 (5,6)
Verhärtung, n^c (%)		
Nein	23 (85,2)	17 (94,4)
Mild	1 (3,7)	0 (0,0)
Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbekannt	3 (11,1)	1 (5,6)
Spürbar erwärmte Haut, n^c (%)		
Nein	24 (88,9)	17 (94,4)
Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbekannt	3 (11,1)	1 (5,6)
Schwellung, n^c (%)		
Nein	24 (88,9)	16 (88,9)
Mild	0 (0,0)	1 (5,6)
Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbekannt	3 (11,1)	1 (5,6)
Empfindlichkeit, n^c (%)		
Nein	21 (77,8)	14 (77,8)
Mild	2 (7,4)	3 (16,7)
Moderat	1 (3,7)	0 (0,0)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)

Charakteristikum	Studie: PN012 IAI ^a	
	Ceftolozan/ Tazobactam + Metronidazol N ^b = 27	Meropenem N ^b = 18
Unbekannt	3 (11,1)	1 (5,6)
Wundschmerz (oberflächlich), n^c (%)		
Nein	20 (74,1)	14 (77,8)
Mild	4 (14,8)	3 (16,7)
Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbekannt	3 (11,1)	1 (5,6)
a: Datenschnitt: 19. Mai 2011 b: Anzahl an Patienten: ITT-Population c: Anzahl an Patienten pro Kategorie IAI: Intraabdominelle Infektion; ITT: Intention to Treat.		

Studie PN003

Tabelle 4-174 zeigt eine Übersicht der klinischen Symptome zur TOC-Visite. Jedoch ist anzumerken, dass aus Sicht von MSD die Betrachtung des Endpunkts Klinisches Ansprechen, in welchem der Prüfarzt die Symptomatik als Ganzes in die Bewertung mit einfließen lässt, die adäquatere Darstellung als die Betrachtung von einzelnen Symptomen ist.

Tabelle 4-175: Übersicht der klinischen Symptome zur TOC-Visite aus Studie PN003

Charakteristikum	Studie: PN003 ^a	
	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol N ^b = 209	Meropenem N ^b = 203
Abdominalschmerzen, n^b (%)		
Nein	180 (86,1)	184 (90,6)
Mild	6 (2,9)	8 (3,9)
Moderat	3 (1,4)	0 (0,0)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht erfasst	18 (8,6)	11 (5,4)
Unbekannt	2 (1,0)	0 (0,0)
Ascites, n^b (%)		
Nein	189 (90,4)	190 (93,6)
Mild	1 (0,5)	2 (1,0)
Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht erfasst	18 (8,6)	11 (5,4)
Unbekannt	1 (0,5)	0 (0,0)
Ausfluss, n^b (%)		
Nein	172 (82,3)	179 (88,2)
Ja	12 (5,7)	7 (3,4)
Nicht erfasst	24 (11,5)	17 (8,4)
Unbekannt	1 (0,5)	0 (0,0)
Erythem n^b (%)		
Nein	177 (84,7)	181 (89,2)

Charakteristikum	Studie: PN003 ^a	
	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol	Meropenem
	N ^b = 209	N ^b = 203
Mild	4 (1,9)	5 (2,5)
Moderat	2 (1,0)	0 (0,0)
Schwer	1 (0,5)	0 (0,0)
Nicht erfasst	24 (11,5)	17 (8,4)
Unbekannt	1 (0,5)	0 (0,0)
Fluktuation, n^b (%)		
Nein	183 (87,6)	186 (91,6)
Ja	1 (0,5)	0 (0,0)
Nicht erfasst	24 (11,5)	17 (8,4)
Unbekannt	1 (0,5)	0 (0,0)
Abwehrspannung, n^b (%)		
Nein	189 (90,4)	191 (94,1)
Mild	1 (0,5)	1 (0,5)
Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht erfasst	18 (8,6)	11 (5,4)
Unbekannt	1 (0,5)	0 (0,0)
Verhärtung, n^b (%)		
Nein	180 (86,1)	183 (90,1)
Mild	2 (1,0)	3 (1,5)
Moderat	1 (0,5)	0 (0,0)
Schwer	1 (0,5)	0 (0,0)
Nicht erfasst	24 (11,5)	17 (8,4)
Unbekannt	1 (0,5)	0 (0,0)
Abdominelle Raumforderung, n^b (%)		
Nein	189 (90,4)	191 (94,1)
Ja	1 (0,5)	0 (0,0)
Nicht erfasst	18 (8,6)	11 (5,4)
Unbekannt	1 (0,5)	1 (0,5)
gekreuzter bzw. kontralateraler Loslassschmerz, n^b (%)		
Nein	188 (90,0)	192 (94,6)
Mild	2 (1,0)	0 (0,0)
Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht erfasst	18 (8,6)	11 (5,4)
Unbekannt	1 (0,5)	0 (0,0)
Spürbar erwärmte Haut, n^b (%)		
Nein	181 (86,6)	186 (91,6)
Ja	3 (1,4)	0 (0,0)
Nicht erfasst	24 (11,5)	17 (8,4)
Unbekannt	1 (0,5)	0 (0,0)
Schwellung, n^b (%)		
Nein	181 (86,6)	183 (90,1)
Mild	1 (0,5)	2 (1,0)
Moderat	2 (1,0)	1 (0,5)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht erfasst	24 (11,5)	17 (8,4)

Charakteristikum	Studie: PN003 ^a	
	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol N ^b = 209	Meropenem N ^b = 203
Unbekannt	1 (0,5)	0 (0,0)
Empfindlichkeit, n^b (%)		
Nein	177 (84,7)	182 (89,7)
Mild	5 (2,4)	3 (1,5)
Moderat	2 (1,0)	1 (0,5)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht erfasst	24 (11,5)	17 (8,4)
Unbekannt	1 (0,5)	0 (0,0)
Druckschmerz, n^b (%)		
Nein	181 (86,6)	187 (92,1)
Mild	6 (2,9)	5 (2,5)
Moderat	2 (1,0)	0 (0,0)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht erfasst	18 (8,6)	11 (5,4)
Unbekannt	2 (1,0)	0 (0,0)
Wundschmerz (oberflächlich), n^b (%)		
Nein	176 (84,2)	180 (88,7)
Mild	6 (2,9)	6 (3,0)
Moderat	2 (1,0)	0 (0,0)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht erfasst	24 (11,5)	17 (8,4)
Unbekannt	1 (0,5)	0 (0,0)
a: Datenschnitt: 27. November 2013		
b: Anzahl an Patienten: ITT-Population		
ITT: Intention to Treat.		

Meta-Analyse der Studien PN012 und PN003

Tabelle 4-174 zeigt eine Übersicht der klinischen Symptome zur TOC-Visite. Jedoch ist anzumerken, dass aus Sicht von MSD die Betrachtung des Endpunkts Klinisches Ansprechen, in welchem der Prüfarzt die Symptomatik als Ganzes in die Bewertung mit einfließen lässt, die adäquatere Darstellung als die Betrachtung von einzelnen Symptomen ist.

Tabelle 4-176: Übersicht der klinischen Symptome zur TOC-Visite aus der Meta-Analyse der Studien PN012 und PN003

Charakteristikum	Studie: PN003 und PN012 ^a	
	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol N ^b = 236	Meropenem N ^b = 221
Abdominalschmerzen, n^c (%)		
Nein	180 (76,3)	184 (83,3)
Mild	6 (2,5)	8 (3,6)
Moderat	3 (1,3)	0 (0,0)

Charakteristikum	Studie: PN003 und PN012 ^a	
	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol N ^b = 236	Meropenem N ^b = 221
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht erfasst	18 (7,6)	11 (5,0)
Unbekannt	29 (12,3)	18 (8,1)
Ascites, n^c (%)		
Nein	189 (80,1)	190 (86,0)
Mild	1 (0,4)	2 (0,9)
Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht erfasst	18 (7,6)	11 (5,0)
Unbekannt	28 (11,9)	18 (8,1)
Ausfluss, n^c (%)		
Nein	192 (81,4)	194 (87,8)
Ja	16 (6,8)	9 (4,1)
Nicht erfasst	24 (10,2)	17 (7,7)
Unbekannt	4 (1,7)	1 (0,5)
Erythem n^c (%)		
Nein	200 (84,7)	198 (89,6)
Mild	5 (2,1)	5 (2,3)
Moderat	2 (0,8)	0 (0,0)
Schwer	1 (0,4)	0 (0,0)
Nicht erfasst	24 (10,2)	17 (7,7)
Unbekannt	4 (1,7)	1 (0,5)
Fluktuation, n^c (%)		
Nein	207 (87,7)	203 (91,9)
Ja	1 (0,4)	0 (0,0)
Nicht erfasst	24 (10,2)	17 (7,7)
Unbekannt	4 (1,7)	1 (0,5)
Abwehrspannung, n^c (%)		
Nein	189 (80,1)	191 (86,4)
Mild	1 (0,4)	1 (0,5)
Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht erfasst	18 (7,6)	11 (5,0)
Unbekannt	28 (11,9)	18 (8,1)
Verhärtung, n^c (%)		
Nein	203 (86,0)	200 (90,5)
Mild	3 (1,3)	3 (1,4)
Moderat	1 (0,4)	0 (0,0)
Schwer	1 (0,4)	0 (0,0)
Nicht erfasst	24 (10,2)	17 (7,7)
Unbekannt	4 (1,7)	1 (0,5)
Abdominelle Raumforderung, n^c (%)		
Nein	189 (80,1)	191 (86,4)
Ja	1 (0,4)	0 (0,0)
Nicht erfasst	18 (7,6)	11 (5,0)
Unbekannt	28 (11,9)	19 (8,6)
gekreuzter bzw. kontralateraler Loslassschmerz, n^c (%)		

Charakteristikum	Studie: PN003 und PN012 ^a	
	Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol N ^b = 236	Meropenem N ^b = 221
Nein	188 (79,7)	192 (86,9)
Mild	2 (0,8)	0 (0,0)
Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht erfasst	18 (7,6)	11 (5,0)
Unbekannt	28 (11,9)	18 (8,1)
Spürbar erwärmte Haut, n^c (%)		
Nein	205 (86,9)	203 (91,9)
Ja	3 (1,3)	0 (0,0)
Nicht erfasst	24 (10,2)	17 (7,7)
Unbekannt	4 (1,7)	1 (0,5)
Schwellung, n^c (%)		
Nein	205 (86,9)	199 (90,0)
Mild	1 (0,4)	3 (1,4)
Moderat	2 (0,8)	1 (0,5)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht erfasst	24 (10,2)	17 (7,7)
Unbekannt	4 (1,7)	1 (0,5)
Empfindlichkeit, n^c (%)		
Nein	198 (83,9)	196 (88,7)
Mild	7 (3,0)	6 (2,7)
Moderat	3 (1,3)	1 (0,5)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht erfasst	24 (10,2)	17 (7,7)
Unbekannt	4 (1,7)	1 (0,5)
Druckschmerz, n^c (%)		
Nein	181 (76,7)	187 (84,6)
Mild	6 (2,5)	5 (2,3)
Moderat	2 (0,8)	0 (0,0)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht erfasst	18 (7,6)	11 (5,0)
Unbekannt	29 (12,3)	18 (8,1)
Wundschmerz (oberflächlich), n^c (%)		
Nein	196 (83,1)	194 (87,8)
Mild	10 (4,2)	9 (4,1)
Moderat	2 (0,8)	0 (0,0)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht erfasst	24 (10,2)	17 (7,7)
Unbekannt	4 (1,7)	1 (0,5)
a: Datenschnitt: 19. May 2011 (PN012), 27. November 2013 (PN003) b: Anzahl an Patienten: ITT-Population c: Anzahl an Patienten pro Kategorie Die folgenden klinischen Symptome wurden nur in Studie PN003 erhoben: Abdominalschmerzen, Ascites, Abwehrspannung, Abdominelle Raumforderung, gekreuzter bzw. kontralateraler Loslassschmerz, Druckschmerz ITT: Intention to Treat.		